



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**“Analisi della letteratura e raccolta dei dati
preliminari di uno studio cross-sectional
sulle conoscenze e attitudini in ambito vaccinale nelle
donne in stato di gravidanza presso l'IRCCS
Policlinico San Martino di Genova”**

Relatore

Prof. Giuseppe Murdaca

Correlatore

Prof. Andrea Orsi

Candidata

Weronika Marianna Rei-Rosa

anno accademico 2022/2023

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
I VACCINI	3
PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINI – PNPV	4
IMMUNITA’ DI GREGGE	7
DECRETO LEGGE 7 GIUGNO 2017 – PNPV 2017-2019	8
CALENDARIO VACCINALE	10
SISTEMA IMMUNITARIO IN ETA’ PEDIATRICA	10
RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA IN ETA’ PEDIATRICA	11
RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA IN ETA’ PEDIATRICA	12
LINFOCITI T	13
LINFOCITI B	16
MULTIPLE VACCINAZIONI	18
VACCINE HESITANCY	22
TEORIA DELLE “3C”	23
FATTORI LEGATI ALL’ESITANZA VACCINALE	24
FATTORI LEGATI AL <i>CONTESTO</i>	24
FATTORI LEGATI ALL’ <i>INDIVIDUO</i>	26
FATTORI LEGATI DIRETTAMENTE AI <i>VACCINI</i>	28
STUDIO NAVIDAD2	29
RAZIONALE DELLO STUDIO	29
NAVIDAD1	30
OBIETTIVI NAVIDAD2	33
MATERIALI E METODI	34
RISULTATI	39
DISCUSSIONE	53
CONCLUSIONI	57
RINGRAZIAMENTI	58
BIBLIOGRAFIA	59

INTRODUZIONE

I VACCINI

I vaccini possono essere senza dubbio considerati come una delle scoperte più impattanti e decisive nella storia della medicina (1).

La loro importanza risiede soprattutto nella capacità di ridurre l'incidenza di alcune malattie infettive, non solo prevenendone la trasmissione, ma anche riducendo la loro gravità e il numero di complicanze e sequele a esse correlate (2)(3)(4). Le vaccinazioni sono in grado di scongiurare le malattie non solo con un'azione diretta sul singolo individuo, stimolando la sua risposta immunitaria e rendendolo immune, ma presentano anche un effetto cumulativo definito di "immunità di gregge"(5).

A proposito delle potenzialità dei vaccini e delle campagne di vaccinazione, va ricordato il caso del vaiolo: nel 1967 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) lanciò un programma da attuare a livello globale per l'eradicazione del vaiolo; 13 anni dopo, nel 1980, sempre l'OMS dichiarò eradicata mondialmente tale malattia (6).

Questo esempio è fortemente significativo di quanto le vaccinazioni siano importanti non solo per il singolo individuo, ma anche per la salute pubblica.

Ma cosa sono i vaccini? Sono degli strumenti semplici, sicuri ed efficaci per proteggerci da malattie potenzialmente fatali, prima che avvenga il contatto diretto con la malattia stessa. Possiamo considerarli come uno strumento che permette di allenare e preparare il nostro organismo a riconoscere un agente patogeno, nella maggior parte dei casi di natura batterica o virale, stimolando la risposta del nostro sistema immunitario.

Quest'ultimo può essere suddiviso in due branche, una innata (o generale) e una adattativa (o specifica) . Entrambe queste componenti hanno un ruolo nel meccanismo di risposta stimolato dalla vaccinazione con, alla fine, la produzione di linfociti B della memoria in grado di riconoscere precocemente e in maniera più specifica il patogeno oggetto della vaccinazione (7).

I vaccini fanno parte degli strumenti della medicina preventiva e avendo un effetto a lungo termine, quindi non tangibile nell'immediato, fa sì che li stessi

vengano visti con più diffidenza e accettati con più difficoltà rispetto ad altri interventi. Questo è uno dei motivi per cui negli ultimi anni si è fatto sempre più strada il cosiddetto “paradosso della prevenzione”(8) a livello della popolazione generale. È una situazione di contraddizione che si è creata nel tempo proprio grazie all’efficacia e ai risultati ottenuti con le campagne vaccinali. Infatti oggi giorno le persone in seguito alla condizione di relativo benessere, per la scarsa diffusione di malattie prevenibili con la vaccinazione, tendono a dimenticarsi e non rendersi conto dell’importanza delle vaccinazioni. Queste vengono viste come metodiche inutili, non più necessarie concetto che si può riassumere con una semplice frase “meglio stiamo, più diventiamo scettici”, come si può leggere sul Sito dell’Istituto Superiore di Sanità (8). È un fenomeno che ha portato inevitabilmente all’esitazione vaccinale, soprattutto in età pediatrica (9), dove per esitazione si intende un incremento di dubbi, paura e sfiducia in queste particelle preventive.

Focalizzandoci un attimo sulla situazione vaccinale in Italia, negli ultimi anni è stato registrato un decremento della copertura vaccinale, soprattutto per patogeni responsabili delle più comuni malattie esantematiche (10). Sono proprio il morbillo, causata da un virus del genere Morbillivirus, della famiglia dei Paramyxoviridae, e la rosolia, causata da un virus del genere Rubivirus, della famiglia dei Togaviridae, che hanno mostrato la riduzione di copertura vaccinale più significativa e preoccupante. Ad esempio, considerando il periodo di tempo 2013-2015 si è visto come si siano persi fino a 5 punti percentuali, passando dal 90,4% all’85,3% (11). Inevitabilmente, il calo delle coperture vaccinali ha comportato, e comporterà, un accumulo di soggetti suscettibili che, rappresentano un rischio concreto di estesi focolai epidemici (12), come dimostrano le epidemie di morbillo del 2018 (2.427 casi)(13), del 2017 (4 885)(14) oppure del 2013 (2.211 casi)(15).

PIANO NAZIONALE PREVENZIONE VACCINI – PNPV

È anche sulla base di questi dati, testimoni di specifiche esigenze di sanità pubblica, che, nel 2017, è stato aggiornato il PNPV.

Il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV), e il relativo calendario vaccinale, hanno lo scopo primario di “uniformare le strategie vaccinali in atto nel Paese, per garantire alla popolazione, pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, intesa sia come strumento di protezione individuale che di protezione collettiva, attraverso l’equità nell’accesso a vaccini di elevata qualità, anche sotto il profilo della sicurezza, e a servizi di immunizzazione”. Brevemente, al momento della stesura del primo PNPV del 1999-2000, si era arrivati a capire l’importanza della salute pubblica come conseguenza della salute del singolo cittadino. Infatti diventava una vera e propria priorità pubblica quella di ridurre, fino ad arrivare a eliminare, la diffusione, e le conseguenze, di malattie infettive prevenibili con la vaccinazione. In che modo? Implementando metodiche e decisioni che rendessero il più possibile omogenee e efficaci le misure scelte per raggiungere questi obiettivi. Il presente Piano inoltre nasce in seguito alla pubblicazione del Piano d’azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (European Vaccine Action Plan 2015– 2020, EVAP, sviluppato per contestualizzare il Piano Globale (Global Vaccine Action Plan 2011–2020, GVAP) nella Regione Europea dell’OMS. È importante questo passaggio, perché ormai viviamo in un mondo interconnesso e globalizzato e non possiamo più permetterci di individualizzare singole regioni, singole parti del mondo ma è bene avere una visione globale del mondo e quindi della salute. Nel Piano Europeo si richiede ai singoli Stati Membri l’impegno per il raggiungimento di obiettivi nazionali con conseguenze anche a livello regionale e infine globale, che possiamo ritrovare anche nel PNPV. Il PNPV negli anni viene revisionato e modificato, ci sono diverse versioni a disposizione anche in base ai cambiamenti della situazione epidemiologica dei territori, quindi si è passati dal PNPV del 1999-2000, a quello del 2005-2007, poi 2012-2014 e infine i più recenti sono quello del 2017-2019 prorogato fino al 2021 per la pandemia da Sars-CoV-2 e il PNPV del 2023-2025 pubblicato il 20 marzo 2023.

Analizzando le ultime due versioni si può vedere come gli obiettivi siano rimasti praticamente gli stessi ovvero: mantenere lo stato polio-free e cercare di raggiungere lo stato morbillo-free e rosolia-free; garantire l’offerta attiva e

gratuita delle vaccinazioni nelle fasce d'età e popolazioni a rischio indicate; aumentare l'adesione consapevole alle vaccinazioni nella popolazione generale, ad esempio attraverso campagne di vaccinazione per il consolidamento della copertura vaccinale; contrastare le disuguaglianze, promuovendo interventi vaccinali nei gruppi di popolazioni marginalizzati o particolarmente vulnerabili; completare l'informatizzazione delle anagrafi vaccinali, interoperabili a livello regionale e nazionale, tra di loro e con altre basi di dati (malattie infettive, eventi avversi, residente/assistiti); migliorare la sorveglianza delle malattie prevenibili con vaccinazione; promuovere, nella popolazione generale e nei professionisti sanitari, una cultura delle vaccinazioni; sostenere, a tutti i livelli, il senso di responsabilità degli operatori sanitari, dipendenti e convenzionati con il SSN, e la piena adesione alle finalità di tutela della salute collettiva, che si realizzano attraverso i programmi vaccinali, prevedendo adeguati interventi sanzionatori qualora sia identificato un comportamento di inadempienza; attivare un percorso di revisione e standardizzazione dei criteri per l'individuazione del nesso di causalità ai fini del riconoscimento dell'indennizzo; favorire, attraverso una collaborazione tra le Istituzioni Nazionali e le Società Scientifiche, la ricerca e l'informazione scientifica indipendente sui vaccini.

Nel 2023-2025 poi sono stati aggiunti due obiettivi importanti: il primo che riguarda l'infezione da HPV, quindi cercare di implementare i meccanismi di prevenzione primaria proprio come la vaccinazione, ma anche percorsi di prevenzione secondaria e follow-up. Un'altra aggiunta è quella di promuovere sempre processi di immunizzazione attiva in categorie di soggetti a rischio per patologie pregresse, focalizzandosi sulle esigenze e necessità del singolo paziente.

Come già detto, poi, nel PNPV è presente il Calendario Nazionale Vaccinale che identifica l'offerta vaccinale disponibile e gratuita prevista per fascia d'età, oltre che le vaccinazioni raccomandate a particolari categorie a rischio (16)(17)(18).

L'obiettivo è proprio quello di “contrastare il progressivo calo delle vaccinazioni, sia obbligatorie che raccomandate, in atto dal 2013 che ha

determinato una copertura vaccinale media nel nostro Paese al di sotto del 95%. Questa è la soglia raccomandata dall'Organizzazione mondiale della sanità per garantire la cosiddetta "immunità di gregge", per proteggere, cioè, indirettamente anche coloro che, per motivi di salute, non possono essere vaccinati"(19).

IMMUNITA' DI GREGGE

L'immunità di gregge è un importante concetto epidemiologico, che permette di capire come mai in una popolazione anche i soggetti non immuni ad un determinato patogeno hanno una minore, se non addirittura nulla, probabilità di sviluppare la malattia mediata dallo stesso patogeno.

Infatti durante un'epidemia, o in seguito ad una vaccinazione di massa, un numero sempre più grande di persone facente parte della popolazione generale raggiunge una situazione di immunità. Questa condizione fa sì che l'agente patogeno responsabile della malattia in questione abbia un pool limitato di persone, definite come suscettibili, da poter infettare. La diffusione della malattia sarà così limitata e la conseguenza a lungo termine sarà l'eliminazione della stessa. Questa condizione però si verifica solo se in una certa popolazione suscettibile si raggiunge, e supera, quella che viene chiamata soglia dell'immunità di gregge, ovvero una percentuale di soggetti che presentano un'immunità specifica ed efficace per quel determinato patogeno. è stato dimostrato come non ci sia differenza tra la soglia raggiunta in seguito a campagna vaccinale o in seguito a infezione durante un'epidemia. Quello che cambia è la prevalenza della malattia nella popolazione generale. Ad esempio la prevalenza di poliomielite o morbillo è bassa se considerata in una popolazione con campagne vaccinali attive ed efficaci nei confronti di questa. Ben diverso è il discorso in caso di epidemia, con un ottimo esempio dato dalla pandemia Covid-19, dove la prevalenza della malattia raggiunge il suo picco. Il raggiungimento della soglia limite però non indica la fine di una pandemia o l'eradicazione di un patogeno, infatti nonostante questo venga raggiunto le persone possono continuare ad ammalarsi e favorire la diffusione del patogeno. Ruolo chiave in questa situazione è data dal mantenimento del valore soglia,

perché una popolazione anche se definita come immune può perdere nel tempo questo status. Infatti anche se la protezione dura tutta la vita, il livello di immunità viene gradualmente intaccato dai cambiamenti che possiamo avere nella popolazione. Banalmente ci saranno soggetti che moriranno per altre cause mentre le nuove nascite fanno sì che il numero di soggetti suscettibili alla malattia aumenti; oppure possono diffondersi con spiccata facilità un nuovo patogeno, o una nuova variante, per il quale non vi è ancora una risposta specifica (20)(21)(22).

Ma qual è l'importanza dell'immunità di gregge? è fondamentale per il controllo di molte malattie infettive a lungo termine. Poiché i vaccini non sono mai efficaci al 100% e la diffusione degli stessi è imperfetta, il raggiungimento dell'immunità di gregge offre un mezzo per proteggere indirettamente coloro che rimangono a rischio di infezione, ad esempio per la loro età o per il loro stato di salute.

è importante quindi che le persone comprendano il concetto di immunità di gregge e le sue potenzialità per la salute pubblica e che continuino a vaccinarsi, perché è proprio la strategia di utilizzare vaccini che permette di prevenire il trasferimento dell'infezione, ed è necessaria per eliminare o eradicare un patogeno dalla popolazione.

DECRETO LEGGE 7 GIUGNO 2017 – PNPV 2017-2019

Ed è sulla base di questo, e dei dati precedentemente citati della riduzione delle coperture vaccinali, che con il Decreto legge 7 giugno 2017 , n. 73, Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, modificato dalla Legge di conversione 31 luglio 2017, n. 119(16) è stato approvato il Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019, secondo il quale le seguenti vaccinazioni sono diventate obbligatorie per tutti i soggetti di età compresa tra i zero e i 16 anni:

- anti-poliomielitica
- anti-difterica
- anti-tetanica

- anti-epatite B
- anti-pertosse
- anti-Haemophilus influenzae tipo b
- anti-morbillo
- anti-rosolia
- anti-parotite
- anti-varicella.(19)

Il PNPV del 2017-2018 quindi aumenta il numero di vaccini obbligatori rispetto al piano precedente che ne prevedeva solo 4: anti- difterica, anti-tetanica, anti-poliomielitica e anti-epatite B. Secondo la legge inoltre, tutti i bambini non vaccinati non sono ammessi all'asilo nido e alle scuole dell'infanzia, dai zero ai 6 anni (23). Dalla scuola primaria, elementare, i bambini e i ragazzi invece possono accedere comunque alle scuole ma in caso non siano stati rispettati gli obblighi, vengono applicate delle sanzioni monetarie, dai euro 100 fino a euro 500 (19)(24). Questo cambiamento inoltre ha fatto sì che la vaccinazione fosse obbligatoria per tutti i bambini, non solo per quelli che dovevano essere vaccinati in quel momento. Pertanto, è stata necessaria una campagna di recupero dei bambini delle coorti precedenti (25). L'obbligatorietà inoltre si estende anche ai richiami vaccinali.

La differenza delle limitazioni in seguito a inadempienza vaccinale, per i bambini frequentati la scuola dell'infanzia e la scuola primaria, consiste proprio nel fatto che quest'ultima fa parte del ciclo di istruzione obbligatoria (26)(27). Ecco perché di conseguenza nonostante i bambini iscritti alla scuola materna non siano in regola con gli obblighi vaccinali, possono comunque frequentare gli istituti per l'istruzione. In questo caso si apre così uno spunto di riflessione che mette a confronto il diritto alla salute collettiva e il diritto all'istruzione del singolo che, come abbiamo appena descritto in situazioni ordinarie portano ad una quasi "prevalsa" del diritto all'educazione. In situazioni straordinarie però questo può variare. Un esempio lo è stata la pandemia da Sars-CoV-2. Durante i mesi iniziali di questa infatti, sul nostro

territorio Nazionale, la scelta è stata quella di tutelare la salute collettiva. Rappresenta, però, questa un'eccezione.

CALENDARIO VACCINALE

Le vaccinazioni dell'età dello sviluppo iniziano intorno al 3° mese (al compimento del 61° mese di vita) con la 1° dose di vaccino esavalente (DTPa/IPV/Ep B/Hib), 1° dose di Vaccino pneumococcico coniugato (PCV), 1° dose di vaccino contro il meningococco B (MenB), e 1° dose di vaccino contro il rotavirus (Rotavirus), anche se le ultime tre sono solo raccomandate e non obbligatorie (21). Tra queste possono essere co-somministrate nella stessa seduta, ma in sede anatomica diversa, il vaccino esavalente, il vaccino anti-pneumococcico coniugato e il vaccino anti-rotavirus, del quale abbiamo a disposizione due formulazioni entrambe co-somministrabili con tutte le altre vaccinazioni previste in questo periodo. Il vaccino contro il meningococco B invece si preferisce somministrarlo in un momento diverso, di solito al compimento del 91° giorno, poiché la sua somministrazione simultanea con altri prodotti determina un aumento della frequenza di febbre di grado moderato/elevato. Al compimento del 12° mese di vita invece si procede con la co-somministrazione del vaccino tetravalente MPRV, o trivalente MPR più varicella, con il vaccino per il Meningococco ACWY (MenACWY). Quest'ultimo ha sostituito il precedente vaccino anti Meningococco C, presente nel calendario del PNPV 2017-2019 (16)(18)

SISTEMA IMMUNITARIO IN ETA' PEDIATRICA

Quali sono i motivi per i quali si inizia così presto a vaccinare? I neonati hanno un sistema immunitario non ancora in gradi di riconoscere in maniera veloce ed efficace antigeni derivanti dal mondo esterno, cosa che li rende tremendamente suscettibili alle infezioni. Questo sottolinea l'importanza del voler indurre una risposta immunitaria efficace il prima possibile in questa fascia di popolazione vulnerabile.

Una motivazione che sembra sia responsabile di diffidenza nei vaccini da parte dei genitori, è proprio l'età dei figli al momento della prima vaccinazione. Un punto saliente infatti è la presunta immaturità del sistema immunitario.(28)

Considerando il soggetto neonato si è visto come questo dimostri differenze sia qualitative che quantitative rispetto all'adulto in quasi tutti gli aspetti dell'immunità, cosa che spiega anche in parte l'aumentata vulnerabilità alle infezioni.

Come abbiamo già detto la risposta ad un agente patogeno mediata dal nostro organismo vede l'attivazione di due branche diverse del Sistema immunitario: la prima risposta più rapida è quella mediata dal Sistema Immunitario innato, successivamente c'è l'attivazione e mediazione di una risposta da parte del Sistema Immunitario acquisito.

Della prima categoria fanno parte cellule che originano dal midollo osseo, tra queste le più importanti sono sicuramente i macrofagi che hanno la capacità di riconoscere e fagocitare direttamente l'agente lesivo; poi abbiamo le cellule dendritiche che hanno il ruolo di APC professioniste, cellule presentanti l'antigene, in grado di attivare i linfociti T. (29) In quanto tali, vengono considerate i regolatori principali della risposta immunitaria e svolgono questa funzione collegando le caratteristiche di rilevamento microbico del sistema immunitario innato alla specificità della risposta adattativa. (30)

RISPOSTA IMMUNITARIA INNATA IN ETA' PEDIATRICA

Ed è studiando proprio le stesse cellule dendritiche che si possono rilevare già le prime differenze tra sistema immunitario fetale e dell'adulto. Nello studio "*Human fetal dendritic cells promote prenatal T-cell immune suppression through arginase-2*" pubblicato da McGovern N, Shin A, Low G, Low D, Duan K, Yao LJ, et al., si dimostra come la differenza principale sia il numero di geni coinvolti nei processi di immunosoppressione o infiammazione sono diversi tra la vita fetale e adulta. Di particolare interesse è la maggiore espressione dell'enzima arginasi-2 da parte delle cellule dendritiche presenti nella milza fetale, rispetto alle cellule dendritiche riscontrate nella milza di un soggetto

adulto. Le concentrazioni elevate di arginasi-2 portano ad una deplezione di L-arginina necessaria per la produzione di TNF- α , principale citochina prodotta dai linfociti T. La produzione di arginasi-2 normalmente dovrebbe essere modulata dall'interazione con TCR, evento che durante lo sviluppo fetale non avviene. Questa situazione fa sì che ci sia una discrepanza per quanto riguarda la produzione di TNF- α da parte dei linfociti T, con maggiori concentrazioni rilevate nei soggetti adulti. (31) Quindi con questi dati si vuole dimostrare che, in assenza di stimolazione TLR, le cellule dendritiche fetali promuovono l'immunosoppressione e compromettono la produzione di TNF- α da parte delle cellule T in risposta ad antigeni allogenici, attraverso l'espressione dell'arginasi-2. Possiamo dunque iniziare a sottolineare come la tolleranza in vivo verso antigeni allogenici materni non ereditati si stabilisca già durante la gestazione.

Andando avanti sempre nello stesso articolo, si legge come le cellule dendritiche fetali siano in grado di percepire gli agenti patogeni e di stimolare le cellule T che, insieme alla loro capacità migratoria, indica che hanno il potenziale per avviare una risposta immunitaria a prodotti derivati da microbi già intorno alla 17a settimana. (31)

RISPOSTA IMMUNITARIA ADATTATIVA IN ETA' PEDIATRICA

Passando invece all'immunità adattativa, specifica, che considera due popolazioni cellulari molto importanti che sono i linfociti T e B, sappiamo che può svilupparsi in risposta a specifici patogeni e vaccini. Inoltre cellule T-memoria sono presenti sia nel feto che nell'infante, indicative del fatto che la memoria immunitaria si sviluppa, ed è già presente, in utero. (32) (33).

In primis è confermato che lo sviluppo delle cellule B precede quello delle cellule T nel feto umano. È stata osservata una maturazione che dal punto di vista sia temporale che spaziale è caratterizzata da diversità e da complessità del repertorio delle cellule B e T durante lo sviluppo fetale umano, compresa l'evidenza che l'ipermutazione somatica delle immunoglobuline e la ricombinazione di classe avvengono già durante la vita intrauterina.(34) Più precisamente, i linfociti B vengono rilevati nel fegato fetale già a 8 settimane

di gestazione e compaiono a livello del sangue periferico fetale entro la 12 settimana di gestazione. (35) Invece, i precursori dei linfociti T iniziano a migrare verso il timo a 8-9 settimane di gestazione e le cellule T mature circolanti sono rilevate solo a partire dalla 15a settimana di gestazione. (36) Coerentemente con questo pattern di sviluppo, è stata segnalata la generazione incompleta di un repertorio diversificato di recettori per gli antigeni nei neonati e soprattutto nei bambini nati prematuramente (37), ed è proprio questa immaturità che è stata associata ad un aumento del rischio di infezione nelle prime fasi della vita.(34)

LINFOCITI T

Nel dettaglio, per quanto riguarda il coinvolgimento dei linfociti T questi, come abbiamo già detto sono cellule che vengono reclutate e attivate con un tempo di latenza rispetto alla prima linea di difesa rappresentata dal sistema immunitario innato. Le cellule T sono cellule importanti perché hanno diversi ruoli nella difesa dell'organismo: bisogna considerare come ci sia non solo una popolazione di linfociti T-citotossici, quindi in grado di neutralizzare direttamente il patogeno, ma anche una popolazione di linfociti T-helper fondamentali per il rilascio di mediatori infiammatori. (38)

Ma come funzionano? Ruolo centrale nella risposta immunitaria è il riconoscimento dei patogeni, e delle loro componenti, da parte del sistema immunitario dell'ospite. Questo è possibile grazie alla presenza di recettori che variano in base ad ogni singola popolazione e sottopopolazione.

Focalizzandoci quindi sui linfociti T questi presentano il TCR, recettore transmembrana presente sulla superficie cellulare, che riconosce componenti antigeniche legate ai complessi maggiori di istocompatibilità, o MHC. L'attivazione delle cellule T inizia, quindi, quando il TCR e le proteine associate riconoscono un complesso peptide/MHC su un APC, portando a un rapido raggruppamento di molecole associate al TCR nell'interfaccia fisica tra le cellule T e gli APC e alla formazione di una cosiddetta sinapsi immunologica.(38)

Se si considera la quantità di possibili agenti patogeni e, quindi di antigeni che ne possono derivare, sorge spontanea una domanda: com'è possibile che ci sia un TCR specifico per ogni singolo antigene? Com'è possibile che ci sia una risposta immunitaria specifica e precisa per ogni agente lesivo? A questa domanda si può rispondere brevemente studiando il meccanismo di ricombinazione genica, cui è soggetto il recettore dei linfociti T, il TCR, e linfociti B, il BCR.

Le catene dei recettori che legano l'antigene sono diverse in sequenza primaria per ogni clone di cellule T e queste differenze si riscontrano a due livelli.

In primo luogo, esistono quattro diverse famiglie di locus genici riarrangiati che possono codificare quattro catene TCR ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$). Ogni cellula T però utilizza solo uno dei due tipi di eterodimeri possibili, $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$; cosa che tra l'altro permette di classificare i linfociti T in $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$.

In secondo luogo, come per i geni delle immunoglobuline, per ciascun locus, precedentemente citato, le sequenze che codificano i domini N-terminali di ciascuna catena sono assemblati tramite riarrangiamento casuale di segmenti genici V (variabili), D (diversità), J (congiunti), C (costanti) che sono dispersi lungo un locus genetico di grandi dimensioni in un singolo gene trascrivibile, nei precursori delle cellule T. (39) La giunzione casuale dei diversi segmenti genici V, J e, in alcuni casi, D crea una diversità combinatoria. Quindi il risultato generale è che ogni cellula T vergine è impegnata in una singola specificità di riconoscimento che è diversa da quella di tutte le altre cellule T. (40)(41) Facendo un rapido calcolo matematico in cui ci sono circa 67 segmenti V per la catena β , 54 segmenti V per le catene α e δ e 14 segmenti V per la catena δ ; circa 2 segmenti D per la catena β e 3 segmenti D per la catena δ ; e circa 61 segmenti J nella catena α , 2 nella catena β , uno solo nella catena δ e 2 nella catena γ , abbiamo a disposizione circa un miliardo di combinazioni possibili che corrisponde ciascuna a un recettore specifico per un singolo antigene.(42)

Dopo questa fase segue il momento di maturazione dei linfociti che vengono "educati" dalle cellule ambientali presenti nel timo a riconoscere antigeni allogenici e autogenici. Questo avviene tramite i meccanismi di selezione

positiva e negativa. La selezione positiva dei timociti, che esprimono recettori capaci di legare molecole MHC self, produce la restrizione per le MHC e le cellule che non passano questa selezione muoiono nel Timo per apoptosi. La selezione negativa elimina invece i timociti che esprimono recettori ad alta affinità per le molecole MHC self da sole, o per autoantigeni presentati da MHC self e produce la tolleranza al self. In questa fase sono importanti i contatti con le cellule m-TEC che esprimono il gene AIRE che interviene nell'eliminazione di cellule autoreattive (aumenta la selezione negativa) e assicura perciò l'instaurarsi di quella che viene chiamata tolleranza centrale (43).

Per quanto riguarda la vita intrauterina si consideri che il feto in via di sviluppo è in grado di generare due tipi di risposta: una tollerante, nei confronti del self, e una protettiva. Anche qui come succede nell'adulto, le cellule T fetali con potenziale pro-infiammatorio nascono in un ambiente tollerogenico e sono strettamente controllate da meccanismi sia intrinseci che esterni alla cellula, suggerendo che la compartimentazione e la specializzazione, piuttosto che l'immaturità, definiscono il sistema immunitario fetale (44). Sembra inoltre che il sistema immunitario fetale sia in grado di produrre cellule T-regolatorie, meccanismo vantaggioso in grado di sopprimere la risposta immunitaria fetale (45). Ed è proprio questa sottopopolazione di linfociti T-CD4+ necessaria per un corretto sviluppo e adeguato svolgimento della gravidanza (46).

Il feto infatti che può essere definito come semi-allogenico, impara a tollerare sia gli antigeni self e materni e, parallelamente, sviluppa un'immunità protettiva in preparazione alla nascita. Si crea quindi una finestra critica di sviluppo immunitario, che mette in relazione la tolleranza immunitaria prenatale con la necessità di protezione ambientale postnatale, determinando un periodo neonatale vulnerabile con un rischio maggiore di infezioni. Il sistema immunitario fetale è altamente specializzato per mediare questa transizione e svolge quindi una funzione diversa da quella dell'adulto. È un tipo di processo che richiede del tempo e che appunto inizia nell'utero, in quanto sembra che l'esposizione ambientale materna (ad esempio, all'agricoltura) determina una

maggiore abbondanza di cellule T-reg altamente soppressive nel sangue del cordone ombelicale neonatale (47).

Ma perché c'è una così elevata suscettibilità alle infezioni nei primissimi giorni e settimane? I monociti riscontrati nel sangue infantile hanno una capacità di produzione di IFN- α , IFN- γ e IL-12p70 (subunità p70). Questo poi si associa ad una maggiore produzione di IL-10 e di linfociti T-helper17 produttori preferenzialmente IL-17. La predominanza di un modello TH17-simile, combinata ad una considerevole produzione di IL-10 può contribuire alla diminuzione delle risposte T-helper di tipo 1 (TH1) con conseguente maggiore suscettibilità alle infezioni una diminuita risposta ai vaccini durante l'infanzia (48).

È stato poi dimostrato come la memoria immunitaria adattativa è già evidente nell'intestino fetale (49)(50).

LINFOCITI B

Per quanto riguarda i linfociti B invece innanzitutto possiamo considerare come la branca umorale della risposta immunitaria possa svilupparsi "all'ombra" degli anticorpi materni. Ciononostante, come è stato dimostrato in uno studio già citato nelle pagine precedenti di Rechavi et al., 2015 (34), lo sviluppo dei linfociti B precede quello dei linfociti T.

Quello che si nota, per quanto riguarda la maturazione delle cellule B durante la vita fetale è che vivono una prima fase di stimolazione e produzione di immunoglobuline T-Indipendente. In generale si consideri come un basso livello di esposizione antigenica caratterizza il normale sviluppo fetale umano. Tuttavia, è stato proposto che i peptidi antigenici processati dalle cellule materne o complessati con le IgG materne possano accedere alla circolazione fetale e innescare risposte immunitarie (51)(52).

Oltre a essere in gran parte limitate all'isotipo IgM, le risposte anticorpali nel neonato sono tipicamente a bassa affinità (53). Infatti la maggior parte delle cellule B del neonato fanno parte del subset di linfociti B CD5+ tipicamente facenti parte di IgM e che nell'adulto, questa sottopopolazione, si associa a bassa affinità, cross-reattività e spesso anche produzione di autoanticorpi.

Questo perché si è notato come ci sia una relativo deficit di linfociti T CD45RO con ipoespressione di ligando CD40 (54), necessario proprio affinché ci sia una giusta interazione tra popolazioni di linfociti diverse e che quindi porta alla maturazione e switch delle immunoglobuline. Questo processo ha come fine ultimo quello di aumentare l'affinità dell'immunoglobulina al suo antigene e avviene grazie al processo di riarrangiamento genico delle catene lunghe e corte delle stesse (55). Il discorso della ricombinazione genica, è molto simile a quello fatto per il TCR, una grande differenza è però che prima dell'esposizione all'antigene, la generazione iniziale di un pool di anticorpi diversificati avviene all'inizio dello sviluppo dei linfociti B grazie al riarrangiamento dei segmenti genici V, D e J per produrre cellule B, ognuna delle quali produce un'unica regione variabile della catena pesante e leggera delle Ig (V) (56).

Successivamente si verifica una seconda ondata di diversificazione degli anticorpi attraverso l'ipermutazione somatica, processo con il quale aumenta l'affinità delle immunoglobuline allo specifico antigene (57), sul quale però non si hanno ancora troppe informazioni per quanto riguarda il periodo fetale.

Ricapitolando dunque questo primo discorso che si focalizza sulla possibile immaturità del sistema immunitario nei bambini neonati possiamo quindi concludere che è vero che vi sono significative differenze tra protezione dell'organismo in un neonato e in un adulto, non possiamo paragonare in nessun modo l'efficacia del sistema immunitario nei due soggetti. È anche vero però che si è ampiamente dimostrato come linfociti B e T siano presenti, sommariamente, a livello del sangue periferico del neonato già dalla 14a settimane e come queste cellule siano già in grado di esprimere recettori altamente specifici e individuali per ogni singolo antigene.

Sappiamo che nei primi mesi sono ancora presenti anticorpi della madre, in grado quindi di determinare una prima barriera protettiva per i bambini esposti al mondo esterno. Questi iniziano però a calare già nei primi mesi di vita, inoltre una stimolazione diretta delle cellule del sistema immunitario, a differenza di una protezione passiva ottenuta dalle cellule della madre è in

grado di portare a una risposta più efficace e duratura nel tempo e sappiamo che i bambini neonati, nonostante effettivamente livelli di efficacia minori rispetto agli adulti, sono in grado di montare una risposta umorale e citotossica (58).

MULTIPLE VACCINAZIONI

Il problema inoltre per i genitori, che è strettamente dipendente all'imaturità del sistema di difesa, è anche legato alla percezione che i vaccini effettuati siano troppi e che questo possa influenzare in maniera negativa, e quindi indebolire, il sistema immunitario dei propri figli (28).

Per rispondere a questo dubbio si può iniziare a pensare al momento del parto. Quando un bambino nasce passa da un ambiente relativamente sterile, come lo è l'utero della madre, ad un ambiente ricco di patogeni, che è l'ambiente esterno. Basti pensare già al solo passaggio attraverso il canale del parto dove fisiologicamente sono presenti batteri come *Lactobacillus* spp., *Actinomycetales*, *Clostridiales*, e *Bacteroidales* particolarmente osservati nelle donne in gravidanza, (59) a cui viene esposto immediatamente il nascituro. Nell'arco poi di qualche ora si riconosce anche una iniziale colonizzazione dell'intestino del bambino, con batteri come *Escherichia Coli* e streptococchi, e batteri anaerobi obbligati come *Bacteroides* e *Clostridi* (60). Nonostante questo, come già spiegato nel paragrafo precedente, il neonato è in grado di montare una risposta immunitaria adeguata in seguito a somministrazione di un vaccino già a distanza di qualche ora dalla nascita (61). Un esempio è rappresentato da bambini nati da madri con infezione da virus HBV. Diversi studi si sono focalizzati infatti sulla somministrazione di immunoglobuline HBV specifiche nei nuovi nati, al momento del parto, come strumento di immunoprofilassi. È stato però riconosciuto come questa tecnica non sia contrassegnata dall'efficacia sperata. Infatti studiando due coorti di bambini nati da madri HBeAg⁺, nelle quali una vedeva la somministrazione di Immunoglobuline specifiche e vaccino e nell'altra si procedeva alla somministrazione solo del vaccino, non ci sia una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la produzione di anticorpi specifici (62)(63).

Invece se non si parla più di neonati, quindi oltre il 1° mese di vita, si è visto che circa il 90% di bambini vaccinati con il primo pool di vaccini contro difterite, tetano, pertosse, pneumococco, epatite B, Hib è in grado di avere un sistema di difesa specifico e attivo già tra il 2° e 6° mese di vita.

Tutto questo per capire come l'esposizione del bambino al numero di antigeni inoculati con le vaccinazioni è veramente irrisorio rispetto agli stimoli che lo stesso riceve quotidianamente. A proposito di questo c'è uno studio case-control molto interessante pubblicato nel 2018 da Jason M. Glanz, Ph; Sophia R. Newcomer, MPH; Matthew F. Daley, MD; et al (64) nel quale si riconosce come non ci sia una differenza significativa se si considerano i bambini, di età compresa tra i 24 e 47 mesi di vita, che si sono presentati al pronto soccorso con infezioni non incluse nel programma vaccinale, non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di precedente esposizione all'antigene da parte della vaccinazione. Questo significa che non c'è nessun tipo di indebolimento del sistema immunitario in seguito alla vaccinazione. In questo caso lo studio punta sul cercare di quantificare il numero di antigeni a cui viene esposto un bambino e non tanto sul numero di vaccini. Inoltre più volte è stato dimostrato anche come il numero di antigeni, presenti nei vaccini somministrati, sia un numero che nell'arco dei decenni ha visto un calo significativo. Si è passati dai circa 3217 antigeni dei vaccini per il vaiolo, difterite, tetano, pertosse a cellule intere e poliomielite nel 1960, ai circa 123-126 antigeni totali per un numero di vaccinazioni maggiore perché comprendenti anche morbillo, parotite, rosolia, varicella, Hib, pneumococco negli anni 2000. E, ricollegandoci un po' al discorso della ricombinazione genica dei recettori delle cellule sia B che T, si è stimato che un bambino sarebbe in grado potenzialmente di rispondere a circa 10.000 vaccinazioni a volta contemporaneamente, stimando circa 10^7 linfociti B per ml e circa 10^3 epitopi per vaccino. Come abbiamo, però, detto il numero di antigeni presenti in singolo vaccino è decisamente inferiore rispetto a quello stimato su base teorica, questo fa sì che se usassimo il numero teorico e se si ipotizzasse di somministrare 11 vaccini contemporaneamente allora solo lo 0,1% del sistema immunitario verrebbe effettivamente "usato"(65).

Inoltre, numerosi studi hanno dimostrato che i bambini che hanno ricevuto le vaccinazioni hanno un rischio simile, o in alcuni casi ridotto, di infezioni non collegate nel periodo seguente alla vaccinazione (66)(67).

Uno altro elemento che emerge da questi stessi studi spesso, è che il sistema immunitario dei bambini ha un'efficacia nella risposta esattamente uguale se sono sottoposti a somministrazione multiple contemporaneamente rispetto alla somministrazione di un vaccino per volta. Questo tipo di risposta è stata dimostrata per tutte le combinazioni di vaccini principali come possono essere solo alcuni esempi MPR e varicella (68), o MPR e DTPa e varicella (69), piuttosto che DTPa e Hib (70).

VACCINAZIONI DURANTE LA GRAVIDANZA

Come già sottolineato, però, esiste una finestra di tempo variabile, della durata di qualche mese, nella quale i neonati e i bambini più piccoli effettivamente sono più suscettibili alle infezioni. Da questo si può capire la necessità delle vaccinazioni nelle donne in gravidanza.

Parlando brevemente del il sistema immunitario in gravidanza effettivamente presenta differenza con il sistema immunitario di una donna non gravida. Bisogna considerare come metà del patrimonio genico del feto sia di derivazione paterna, cosa che fa sì che il feto stesso rappresenti un vero e proprio alloantigene per il sistema di difesa materno. La capacità di modulare la risposta immunitaria e la capacità di indurre tolleranza nei confronti del feto sono processi fondamentali all'inizio della gravidanza per consentire l'impianto, il successo di una gravidanza però si basa anche su un sistema immunitario reattivo, in grado di proteggere sia la madre che il feto da insulti ambientali quando necessario (71). Il sistema immunitario è principalmente caratterizzato da una risposta immunitaria anti-infiammatoria, con pattern T-helper2, e allo stesso tempo un ambiente pro-infiammatorio , con pattern T-helper1, è maggiormente associato ad aborti e parti pre-termine (72). Questo equilibrio, difficile da mantenersi, fa sì che le donne in gravidanza seppur immunocompetenti siano più suscettibili a sviluppare infezioni, anche semplicemente da virus influenzale (73). Nonostante questo però le donne in

gravidanza sono in grado di sviluppare una risposta anticorpale altrettanto efficace delle donne non gravide (74). Per motivi ormonali, poi, la produzione di anticorpi aumenta, mentre la protezione materna specifica mediata dalle cellule T diminuisce. Le uniche immunoglobuline in grado di passare la placenta e quindi esser rilevate a livello del sangue fetale, sono le IgG. Tramite un meccanismo di transcitosi, queste iniziano ad essere trasferite al futuro nascituro intorno alla 13° settimana di gestazione e aumenta nel corso della gravidanza. La maggior parte degli anticorpi viene ricevuta dal feto durante le ultime quattro settimane di gravidanza (75).

Queste IgG, con le IgA secretorie presenti nel latte materno, possono essere considerate come la prima vera e propria linea di difesa per i neonati. Per esempio, in seguito a vaccinazione durante la gravidanza per la pertosse con vaccino acellulare porta ad una protezione intorno al 90% circa, contro la stessa per i bambini nati successivamente al vaccino, nei primi tre mesi di vita (76).

Le vaccinazioni che ad oggi sono raccomandate in gravidanza secondo il Ministero della Salute sono le vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse e in più se la gravidanza dovesse svilupparsi durante la stagione influenzale, anche il vaccino anti-influenzale. Queste vengono effettuate tra la 27esima settimana di gestazione e la 36esima. Il vaccino dTpa inoltre dovrebbe esser ripetuto ad ogni nuova gravidanza, anche se la donna è già stata precedentemente vaccinata o in regola con i richiami periodici. Sono vaccinazioni altamente efficaci. Ad esempio, la vaccinazione antitetanica delle donne in gravidanza riduce la mortalità neonatale da tetano di oltre il 90% (77). Invece per la pertosse, l'efficacia protettiva contro nei primi 2 o 3 mesi di vita è pari al 90% dopo la vaccinazione materna (78).

Per quanto riguarda la sicurezza di questi vaccini, è stata dimostrata sia per la donna gravida, che per il feto (79)(80).

Oltre ai vaccini da effettuare durante il periodo gestazionali, ci sono anche vaccinazioni che sono raccomandate prima dell'inizio della gravidanza, queste sono il vaccino contro il morbillo, parotite, rosolia e varicella. Queste infezioni di solito portano a quadri clinici di moderata gravità, hanno però un impatto decisamente maggiore sul feto. Infatti, se contratte durante la gravidanza

possono portare ad aborti, parti precoci e basso peso alla nascita. La rosolia inoltre può portare allo sviluppo della sindrome da rosolia congenita (81)(82). Essendo questi vaccini costituiti di microrganismo vivo e attenuato, sono formulazioni controindicate in gravidanza, nonostante sia stato dimostrato come la somministrazione involontaria di tali formulazioni non abbia portato a nessun aumento di effetti avversi. Da qui la motivazione per la quale qualsiasi donna in vista della gravidanza dovrebbe completare il ciclo vaccinale almeno un mese prima dell'inizio della stessa (83).

VACCINE HESITANCY

L'obbligatorietà vaccinale non è però l'unico strumento con il quale si può pensare di arrivare ad una buona percentuale di copertura vaccinale, sono fondamentali anche interventi di informazione, consapevolezza della popolazione generale sull'importanza delle vaccinazioni.

Un problema in questo ambito è rappresentato proprio dalla "Vaccine Hesitancy", che addirittura viene inserita come una delle 10 minacce future per la salute globale nella lista stipulata dalla WHO (84).

Per Vaccine Hesitancy oggi si considera la definizione dalle SAGE Working Group della WHO, dove si legge "L'esitazione vaccinale si riferisce al ritardo nell'accettazione o al rifiuto della vaccinazione nonostante la disponibilità di servizi vaccinali. L'esitazione vaccinale è complessa e specifica del contesto, variando nel tempo, nel luogo e nei vaccini. È influenzata da fattori quali la compiacenza, la convenienza e la fiducia" (85).

Questo tipo di meccanismo sta diventando un problema crescente nella nostra società. I genitori, infatti, sono sempre più diffidenti e timorosi nella scelta delle vaccinazioni (9). Scelta che non riguarda solo l'accettare o meno questo tipo di intervento, ma è una scelta che riguarda anche la tipologia di vaccino. Parlando della terminologia, poi, sarebbe meglio distinguere tra esitazione per i vaccini e esitazione per la vaccinazione. Questo perché nel concetto di esitazione per la vaccinazione, si analizza un concetto più ampio che oltre al vaccino in sé come oggetto, strumento, o mezzo, comprende anche una gamma molto più ampia di fattori come i servizi di immunizzazione, il tempo e il luogo

dove avviene la vaccinazione, la paura degli aghi, la mancanza di preoccupazione per le malattie prevenibili da vaccino etc. (85). Possiamo quindi dire come le decisioni sulle vaccinazioni dipendano da fattori socio-culturali, storici e politici.

Sebbene poi esistano molte barriere, sia fisiche che ideologiche, e fattori identificati che impediscono ai genitori di vaccinare i propri figli, l'esitazione vaccinale si concentra maggiormente su coloro che scelgono di non vaccinare nonostante l'eliminazione di queste barriere (85).

I soggetti quindi che possono essere categorizzati in questa definizione rappresentano un po' una situazione intermedia tra chi sceglie di vaccinare senza alcun dubbio, fidandosi completamente senza nessun timore, e chi invece rifiuta in maniera totale qualsiasi vaccino. Il fenomeno dell'esitanza, infatti, comprende dei sentimenti di paura, incertezza, dubbio e sfiducia (86). Sono quindi diversi tipi di ragionamenti e comportamenti ma che portano ad un unico risultato, ovvero la mancata aderenza alle campagne vaccinali.

È importante inoltre considerare, sempre dalla definizione, come i soggetti che vengono considerati esitanti, non corrispondono alle persone che oggi vengono chiamate "no-vax". Sono persone, infatti, con le quali è ancora possibile e necessario instaurare un dialogo per la risoluzione di dubbi e incertezze. Questo già ci permette di capire l'importanza del dialogo tra professionisti sanitari e, ad esempio in questo caso, genitori.

Nella definizione si leggono tre concetti chiave: compiacenza, convenienza e fiducia, portando a definire il modello delle "3C" in lingua inglese (complacency, confidence and, convenience).

TEORIA DELLE "3C"

La compiacenza vaccinale inizia nel momento in cui c'è la percezione che la malattia che si può prevenire con il vaccino sia meno pericolosa dello stesso. La compiacenza nei confronti di un particolare vaccino, o della vaccinazione in generale, è influenzata da diversi fattori, tra cui le responsabilità dei genitori, come quella di protezione della vita dei propri bambini o la responsabilità di non esporli a rischi inutili, che possono variare in base al momento, al contesto

storico in cui ci si trova. Il successo di un programma vaccinale inoltre può, paradossalmente, portare alla compiacenza stessa perché gli individui confrontano i rischi della vaccinazione di un particolare vaccino rispetto ai rischi della malattia che non è più diffusa, e che quindi non viene percepita come pericolosa.

La convenienza invece sembra esser legata a fattori più “fisici” perché dipende dalla disponibilità fisica, dall'accessibilità economica, dall'accessibilità geografica, la capacità di comprensione, non solo della terminologia scientifica ma in generale il grado di alfabetizzazione, e l'attrattiva dei servizi di vaccinazione.

Infine per fiducia si intende quella nell'efficacia e nella sicurezza dei vaccini; nel sistema che li fornisce, dove si considerano anche l'affidabilità e la competenza dei servizi e degli operatori sanitari e, infine, anche nelle motivazioni di natura politica che influenzano le decisioni sui vaccini stessi.

FATTORI LEGATI ALL'ESITANZA VACCINALE

Da qui si è dedotto come i fattori che possono influenzare e portare a questo fenomeno si possono dividere in tre categorie. Abbiamo fattori legati al contesto, fattori individuali e fattori che dipendono direttamente dal vaccino/vaccinazione (87)(88).

FATTORI LEGATI AL *CONTESTO*

Nel contesto rientrano tutte quelle situazioni, decisioni ed influenze che dipendono dalla sfera culturale, politica, storica piuttosto che istituzionale. Influenze storiche, politiche e socioculturali come possono essere: crisi di salute pubblica passate (ad esempio, il morbo della mucca pazza);

la politica; la religione (ad esempio, la vaccinazione può esser vista come contro la volontà di Dio); l'etnia; il genere (ad esempio, autonomia limitata delle donne); le norme e pressione sociale; la rete sociale; i rapporti di potere diseguali e/o differenze culturali tra il personale sanitario e i pazienti.

Streefland et al. usano l'espressione "culture locali della vaccinazione" per caratterizzare come "le credenze condivise sull'eziologia delle malattie, le idee

sulla potenza e sull'efficacia della medicina moderna e le opinioni sulla necessità di misure preventive", nonché "le esperienze dei servizi sanitari locali e i contesti di vaccinazione" influenzano la decisione individuale di vaccinarsi. Questi autori hanno anche dimostrato che "le persone vaccinano i propri figli perché tutti lo fanno e sembra una cosa normale da fare" (89). È stato condotto uno studio qualitativo retrospettivo sull'origine, lo sviluppo e l'impatto di una diceria che collegava i vaccini alla sterilizzazione in Camerun. Hanno concluso che "la voce e gli eventi conseguenti e drammatici che ha causato sono emersi dall'intersezione di diversi contesti, coinvolgendo i servizi sanitari pubblici, lo Stato, una retorica locale di minaccia riproduttiva e la posizione sempre più tesa delle donne in un periodo di crisi economica e politica. Le ragazze vaccinate intervistate in questo studio hanno descritto la loro esperienza come una sottomissione all'autorità (90).

Sono poi comprese anche la comunicazione e l'ambiente mediatico:

- Promozione/comunicazione della vaccinazione
- Leader influenti/anti vaccinazione e lobby pro-vaccinazione
- Social media e Internet

Dunque possiamo identificare tra gli elementi che più saltano all'occhio, di questa categoria, come ci siano le teorie complottistiche, che più frequentemente fondano le proprie motivazioni nell'ipotetico guadagno economico da parte di case farmaceutiche o istituzioni che decidono per una campagna vaccinale; oppure anche, come è successo all'inizio della diffusione del virus Sars-CoV-2, un impatto negativo da parte dei Mass Media (televisione, radio) che possono portare ad una diffusione di false notizie, non verificate solo a scopo di lucro. A proposito di questo si possono leggere alcuni studi riportati in letteratura nei quali si evidenzia proprio come le piattaforme digitali stiano diventando sempre più popolari, portando a un numero crescente di preoccupazioni per la salute pubblica riguardo all'impatto dei contenuti anti-vaccinazione. Questo è dovuto al fatto che sui social media ciascun individuo può, da solo, entrare in contatto con informazioni non verificate né filtrare e questo porta ad un aumento dell'esposizione a "fake news". Di conseguenza, ciò costituisce una minaccia per la percezione e ricettività dei vaccini

emergenti, come quello per la prevenzione del Covid19, ma anche, in realtà, per gli altri vaccini già presenti (91)(92).

Interessante a proposito della potenza di internet è anche un recente studio condotto negli Stati Uniti che ha dimostrato che i genitori che hanno intenzionalmente ritardato i vaccini per il proprio figlio avevano una probabilità significativamente maggiore di aver sentito o letto informazioni negative, da internet o i media, sulle vaccinazioni rispetto ai genitori che hanno seguito il programma di vaccinazione infantile raccomandato(93). Altri studi che possono essere citati per spiegare questi fenomeni sono lo studio di Brunson et al. e Jones et al. Nel primo i risultati del suo studio hanno mostrato che i genitori che non si sono conformati al programma di vaccinazione raccomandata avevano un numero significativamente maggiore di membri nella rete sociale rispetto a genitori che invece hanno seguito le raccomandazioni. Inoltre, la variabile più predittiva delle decisioni dei genitori in materia di vaccinazioni era la percentuale dei soggetti che raccomandava la non vaccinazione, tra la rete di persone che li circondano (94). Il secondo invece, di Jones et al., ha dimostrato che i genitori che hanno usato internet per ottenere informazioni sulle vaccinazioni erano significativamente meno propensi a considerare il personale sanitario e le autorità sanitarie come fonti attendibili di informazioni sulle vaccinazioni.

Molti studi infatti hanno dimostrato che gli individui che hanno ritardato o rifiutato i vaccini hanno una probabilità significativamente maggiore di aver cercato informazioni sui vaccini su Internet (95).

FATTORI LEGATI ALL'*INDIVIDUO*

Tra i fattori individuali si può identificare il rapporto dell'individuo con la sua sfera sociale, che non deve essere confusa con la definizione che noi diamo alle applicazioni social come Facebook, Twitter ecc. In questo caso per "rete sociale" si intende più ampiamente le persone e le fonti che essi stessi usano in caso di bisogno di informazioni, consigli e indicazioni. Hanno un ruolo fondamentale quindi le percezioni, le convinzioni che possono derivare da un semplice scambio di idee con parenti o amici, oppure più semplicemente in

base all'esperienza del singolo. Infatti bisogna considerare come sia raro che i genitori prendano decisioni in totale autonomia. Diversi studi sono stati fatti proprio per indagare come il contatto con le reti sociali circostanti ad una persona possano influenzare le decisioni genitoriali, ed è emerso come quest'ultime, e in particolare le altre persone, sono molto influenti e hanno un ruolo decisivo sulle decisioni delle vaccinazioni (94).

Tra gli altri fattori che riguardano l'individualità poi sono da considerare anche il livello di istruzione, lo stato socioeconomico, e l'età materna al momento della decisione.

Un recente studio condotto negli Stati Uniti ha dimostrato che i genitori che hanno intenzionalmente ritardato i vaccini per il proprio figlio avevano una probabilità significativamente maggiore di vivere in una famiglia ad alto reddito (96).

Mentre molti studi, per lo più provenienti da Paesi a basso reddito, hanno riscontrato che il livello di istruzione superiore dei genitori era positivamente associato all'accettazione della vaccinazione (87). I risultati di un'ampia indagine condotta negli Stati Uniti hanno dimostrato poi che, sebbene la maggior parte dei genitori che hanno risposto era d'accordo sul fatto che i vaccini proteggessero i loro figli dalle malattie, più della metà era preoccupata che i vaccini potessero causare effetti avversi gravi e un quarto che i vaccini possano causare autismo (97). Poi abbiamo conoscenze e atteggiamenti. La conoscenza e consapevolezza sulla vaccinazione (ad esempio a che età e quale dose), la percezione della sicurezza dei vaccini (paura di eventi avversi), la percezione dell'efficacia dei vaccini; la percezione delle malattie prevenibili con la vaccinazione; ma anche miscredenze sull'immunità, come la preferenza per l'immunità acquisita in maniera "naturale" o che i vaccini siano "troppi, troppo presto", come già citato all'inizio.

Ancora tra questi fattori, atteggiamenti generali sulla salute e la prevenzione. Come riportano alcuni studi qualitativi hanno dimostrato che i genitori che si rifiutano di vaccinare il proprio figlio spesso condividono una particolare visione sulla salute. Ad esempio, una preferenza per l'immunità naturale, la convinzione che le VPD sono necessarie per costruire un sistema immunitario

forte, l'idea che sia possibile controllare l'esposizione alle malattie o la convinzione che le buone abitudini igieniche e personali possano rendere superflue le vaccinazioni (98)(28). Infine fiducia nel sistema sanitario e negli operatori sanitari. Tra questi soprattutto le raccomandazioni degli operatori sanitari; la comunicazione con gli operatori sanitari; il conflitto di interessi percepito da parte dei genitori per i sanitari e le autorità pubbliche (ad esempio, ricompense finanziarie per il raggiungimento degli obiettivi, ecc.). Ancora, la sfiducia nella comunità medica e la diffidenza nei confronti dell'industria farmaceutica. Un recente studio statunitense ha dimostrato che il modo in cui gli operatori sanitari avviano la discussione sulle vaccinazioni con i genitori ha un'influenza sull'accettazione da parte di questi ultimi. Un numero minore di genitori si è opposto alle raccomandazioni degli operatori quando veniva usato un tono presuntivo (faremo le iniezioni) piuttosto che un tono partecipativo (cosa volete fare con le vaccinazioni) (99). Gli autori di uno studio condotto nei Paesi Bassi hanno concluso che la fiducia nell'obiettività del medico è molto influente sulle decisioni dei genitori. Alcuni genitori ritenevano che i medici informassero solo sui vantaggi della vaccinazione e non sui possibili effetti collaterali. Dubitavano inoltre che i medici stessi fossero informati sugli effetti collaterali dei vaccini (100).

FATTORI LEGATI DIRETTAMENTE AI VACCINI

Infine nella terza categoria vengono posti fattori che dipendono direttamente dai vaccini/vaccinazione.

Disponibilità e qualità dei servizi di vaccinazione, come la distanza/barriere geografiche; i costi sia diretti che indiretti; i servizi di vaccinazione, ad esempio i tempi di attesa; le modalità di somministrazione. I risultati di un'indagine, condotta via internet su un campione rappresentativo a livello nazionale di genitori statunitensi di bambini piccoli, hanno dimostrato che più di 1 genitore su 10 seguiva un programma di vaccinazione alternativo. Più preoccupanti sono stati i risultati relativi alle opinioni dei genitori che stavano seguendo il calendario regolare proposto: uno su cinque era d'accordo sul fatto che ritardare le dosi di vaccino fosse più sicuro che seguire il calendario raccomandato, e

quasi uno su quattro di questi genitori non era d'accordo sul fatto che il miglior programma di vaccinazione da seguire fosse quello raccomandato dagli esperti (101).

Sempre per le questioni specifiche dei vaccini/vaccinazioni deve essere considerata anche la scarsa o inadeguata capacità da parte di operatori sanitari a rispondere ad eventuali domande dei genitori. La questione dello sviluppo dei vaccini poi suscita frequenti preoccupazioni soprattutto dal punto di vista delle tempistiche dei test. Alcuni genitori pensano che le formulazioni approvate non siano effettivamente sufficientemente testate. Infine un fattore per nulla scontato che sembra avere un grosso ruolo nello sviluppo dell'esitanza vaccinale è la comunicazione. In realtà dovrebbe essere considerata più come strumento e non fattore, però una comunicazione inadeguata e non soddisfacente può influenzare in maniera negativa la decisione alla vaccinazione (85).

Tutti questi sono i fattori principali che sembra influenzino maggiormente le decisioni vaccinali dei genitori.

STUDIO NAVIDAD2

RAZIONALE DELLO STUDIO

In Italia le vaccinazioni vengono offerte a categorie di soggetti a rischio e somministrate gratuitamente dalle istituzioni pubbliche, presenti su tutto il territorio nazionale. Nonostante questa premessa anche nel nostro paese si riscontra il fenomeno dell'esitazione vaccinale. Un ruolo importante, come possiamo dedurre dal discorso soprastante, lo hanno la fiducia nei vaccini e nei servizi sanitari, e la percezione del rischio di malattie prevenibili da vaccino. I genitori, e in particolare le donne in gravidanza, giocano un ruolo molto importante dal punto di vista della salute pubblica, essendo queste prese presto in causa nelle decisioni vaccinali per i futuri nascituri.

Ecco perché in Italia sono diversi le pubblicazioni in letteratura che si concentrano su questo tema. Tra questi lo studio NAVIDAD 1 e lo studio

NAVIDAD 2, del quale la tesi in questione rappresenta l'analisi dei dati preliminari.

NAVIDAD1

Prima di parlare nello specifico di NAVIDAD 2 sarebbe meglio spiegare brevemente lo studio NAVIDAD 1.

Come già detto quest'ultimo è stato proposto per andare a studiare il fenomeno dell'esitanza vaccinale, in particolare come la situazione riguardo le conoscenze e attitudini in ambito vaccinale influiscano sulle scelte dei genitori. È stato pubblicato nel 2019 questo studio cross-sectional multicentrico, condotto sul territorio in 14 città italiane. In questo sono state coinvolte 1820 pazienti, reclutate mentre le stesse erano in attesa di un esame ginecologico, ecografico o ematologico negli ospedali di riferimento delle città coinvolte. Da settembre 2016 a maggio 2017 sono state arruolate donne in gravidanza di età superiore ai 18 anni in grado di comprendere il protocollo informativo e il questionario, provenienti da cinque città del Nord (Bologna, Ferrara, Milano, Parma e Torino), quattro del Centro (Ancona, Perugia, Roma e Siena) e cinque del Sud (Catania, Chieti-Pescara, L'Aquila, Messina e Napoli) d'Italia.

Il questionario era composto da sette sezioni, ognuna delle quali indagava argomenti come: l'inquadramento socio-economico; la disponibilità a vaccinarsi; le fonti di informazione; il grado di fiducia nel servizio sanitario; la percezione della frequenza e della gravità delle patologie prevenibili; la valutazione delle conoscenze sulle vaccinazioni e l'opinione sul ripristino dei vaccini obbligatori.

Anche l'esecuzione di questo studio è stata approvata dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera "A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino", e il consenso informato è stato ottenuto dopo una spiegazione completa della natura e delle possibili conseguenze di questo studio.

L'analisi poi dei questionari e, dei relativi dati, è stata effettuata utilizzando un software specifico per Windows, SPSS 24 Statistical software.

Una prima analisi descrittiva delle conoscenze, delle credenze e delle idee sbagliate sui vaccini si basava sulla distinzione del campione in soggetti in

accordo, disaccordo o che non sapevano esprimersi riguardo all'argomento richiesto. In base a questo le donne sono state classificate come con "alto livello di conoscenza" o basso livello di conoscenza.

Questo è stato fatto per valutare l'impatto dei fattori socio-demografici, della fiducia nel sistema sanitario e delle fonti di informazione sul livello di conoscenza di ciascuna donna.

Dai dati ottenuti nel primo studio, e dall'analisi degli stessi, si è visto come miscredenze e poca informazione in ambito vaccinale fossero largamente presenti nella popolazione generale. Solo il 9% delle future madri credeva completamente nell'efficacia, nella sicurezza e nella necessità delle vaccinazioni; inoltre, quasi il 20% aveva idee sbagliate oppure dichiarava di non avere conoscenze della gran parte degli argomenti.

Nonostante la maggioranza delle donne italiane in gravidanza riteneva che i vaccini potessero prevenire malattie potenzialmente mortali, il 20% non era d'accordo e una percentuale più alta ha espresso preoccupazione sull'utilità e sui benefici delle vaccinazioni. Inoltre, molte si sono dette incerte sul fatto che la scarsa aderenza al calendario vaccinale potesse far sì che alcune malattie prevenibili con il vaccino diventassero comuni e che, se si smettesse di vaccinare, potessero riemergere malattie molto rare.

In particolare, il 14% del campione aveva sostenuto che il mantenimento di uno stile di vita sano è sufficiente per non richiedere le vaccinazioni.

Inoltre, si era evidenziato un problema di fiducia nell'efficacia e nell'utilità delle vaccinazioni nel nostro Paese, confermando altri risultati riportati in letteratura (102)(88).

Sicuramente dello studio emerge un altro dei fattori più significativi che può condizionare il fenomeno dell'esitanza, e che ha effetti sia sui genitori e la loro conseguente scelta di vaccinare, ma anche sulle istituzioni. Parliamo della correlazione tra vaccini e autismo. Solo circa il 30% delle donne ritiene che non vi sia alcun legame tra vaccinazioni e autismo, e questo dato è peggiore rispetto a studi condotti in altri Paesi (97). Si pensa che questo possa essere dovuto alla formulazione della domanda: "Studi scientifici dimostrano

che non c'è relazione tra vaccini e autismo ". Questa formulazione potrebbe aver reso difficile la risposta delle persone a causa della mancanza di conoscenza degli studi scientifici a riguardo. Nonostante questo, la sicurezza delle vaccinazioni in relazione all'autismo continua a essere fonte di preoccupazione in molti.

Si è cercato poi di identificare quali potessero essere i fattori maggiormente correlati a bassi livelli di conoscenza e alti livelli di miscredenze sulle vaccinazioni.

Questi risultati, così come possiamo leggere in una revisione di Larson et al. (87), confermano che molteplici fattori individuali, che sono stati identificati attraverso studi con più variabili, sono in gioco nel determinare il livello di conoscenza e le idee sbagliate sulla vaccinazione. In particolare, erano emersi due fattori fortemente associati: il livello di istruzione e l'età. Le donne senza un diploma di scuola superiore avevano una maggior probabilità di avere idee sbagliate e le donne più giovani avevano livelli di conoscenza delle vaccinazioni più bassi rispetto alle loro controparti più anziane. Questi dati sono in linea con un recente studio italiano di Napolitano et al. (102), mentre non sono coerenti con i risultati di Giambi et al. (103).

Per quanto riguarda il processo informativo, le donne che hanno consultato i medici di base e i siti web istituzionali hanno avuto una probabilità significativamente inferiore di avere convinzioni errate sulle vaccinazioni rispetto a quelle che non hanno avuto accesso a queste fonti. Al contrario, sembra che nessuna fonte di informazione potesse essere collegata a una maggiore crescita di convinzioni errate. Questi risultati quindi sottolineavano la necessità di fornire maggiori informazioni sulle vaccinazioni. Idea che è supportata da una revisione di Brown et al. (104) che ha rilevato che la mancanza di informazioni concrete è spesso associata all'esitazione nei confronti dei vaccini.

Sembrava inoltre ci fosse una correlazione tra fiducia nel sistema sanitario, in particolare negli operatori, e i livelli di conoscenza. Di conseguenza si è posta particolare importanza sul fatto di informare le future madri sulle vaccinazioni e fornire loro informazioni corrette affinché questo potesse

aumentare la fiducia e diminuire la compiacenza. A tal fine, sono necessari una comunicazione adeguata e interventi mirati a rafforzare la fiducia nelle vaccinazioni (103).

Un sistema sanitario affidabile è poi essenziale per aumentare la conoscenza e l'accettazione delle vaccinazioni (28). Gli stessi genitori sembra abbiano aspettative specifiche sulle interazioni con gli operatori sanitari e li percepiscono come un'importante fonte di informazioni (105). Per fornire una comunicazione efficace e ai genitori esitanti, gli operatori sanitari dovrebbero avere una migliore comprensione delle principali preoccupazioni e idee sbagliate sulle vaccinazioni e cercare di affrontare le preoccupazioni percepite.

OBIETTIVI NAVIDAD2

NAVIDAD 2 è la replica di questo studio già pubblicato nel 2019. In entrambi i casi si riconosce come l'obiettivo principale sia quello di capire e valutare i livelli di conoscenza in ambito vaccinale e l'attitudine alle vaccinazioni delle donne in gravidanza. Adesso si è reso necessario ripetere la raccolta delle informazioni e l'analisi delle stesse per cercare di capire se e come la percezione sia cambiata in questa fetta di popolazione. Infatti il precedente studio è stato effettuato prima dell'avvenimento di due episodi importanti ovvero Il Decreto legge 7 giugno 2017, n. 73 che ha introdotto l'obbligo vaccinale, e la pandemia da Sars-CoV-2.

Gli obiettivi di questo studio, NAVIDAD 2, sono quelli di analizzare le conoscenze, le fonti e le intenzioni comportamentali relative alla vaccinazione tra le future madri, oltre che di indagare i fattori che influenzano le loro scelte. Verrà effettuato un confronto tra i dati raccolti nello studio precedente e i risultati ottenuti dall'indagine attuale. Si cercherà quindi di identificare le aree di miglioramento, se presenti, e quelle che richiedono ulteriori interventi da parte delle Istituzioni. In definitiva, lo studio ha lo scopo di fornire agli operatori sanitari un valido strumento per avviare azioni di prevenzione efficaci e in linea con il contesto attuale.

In particolare se si entra nello specifico gli obiettivi dello studio sono i seguenti:

- Valutare le conoscenze e la percezione del rischio delle future madri riguardo alle malattie prevenibili con i vaccini;
- Studiare le conoscenze a proposito dei benefici dei vaccini, dei potenziali effetti collaterali e della sicurezza dei vaccini;
- Identificare le fonti che le future mamme utilizzano per ottenere informazioni sulle vaccinazioni pediatriche;
- Indagare le intenzioni vaccinali delle future mamme per i vaccini inclusi nel calendario vaccinale ministeriale;
- Analizzare la presenza e il livello di fiducia delle future madri nel personale sanitario e nel Servizio Sanitario Nazionale;
- Esaminare i potenziali fattori predittivi (come l'età, il livello di istruzione, l'occupazione e la fiducia nel personale sanitario) della conoscenza delle vaccinazioni da parte delle future mamme;
- Esplorare la percezione sull'obbligatorietà di alcune vaccinazioni per l'iscrizione agli asili nidi e alle scuole materne, e indagare i potenziali predittori, già precedentemente citati, della percezione riguardo alla stessa obbligatorietà;
- Valutare le differenze nei livelli di conoscenze, negli atteggiamenti e nei comportamenti delle future madri riguardo alle vaccinazioni rispetto al periodo pre-pandemico.

MATERIALI E METODI

Il presente studio è uno studio cross-sectional che vede il coinvolgimento di 23 centri in Italia. I soggetti inclusi, costituenti il campione di riferimento, sono donne in stato di gravidanza di età superiore ai 18 anni che soddisfano i seguenti criteri: sono in grado di comprendere il foglio informativo e il questionario.

Le partecipanti per quanto riguarda il centro di riferimento di Genova, ovvero l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, sono state reclutate durante lo svolgimento della curva da carico orale di glucosio (OGTT) presso il padiglione Monoblocco. Un'equipe dell'Unità Operativa Igiene, costituita da Medici in Formazione Specialistica adeguatamente formati, si è recata tutte le mattine per somministrare un questionario cartaceo anonimo e non autocompilativo, durante un colloquio della durata di circa 15 minuti.

Il questionario in oggetto viene riportato qui sotto.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA SANITA' PUBBLICA E PEDIATRICHE
Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva
Via Santena 5 bis - 10126 Torino - Tel. 011-6705875 - Fax 011-6705889

QUESTIONARIO DI RILEVAZIONE DELLE CONOSCENZE IN AMBITO VACCINALE
DELLE DONNE IN STATO DI GRAVIDANZA

Centro di Riferimento: _____

1) Cittadinanza: Italiana Altro (specificare: _____)

2) Et : [][]

3) Stato civile
 libera o vedova o divorziata
 coniugata o convivente

4) Titolo di studio
 nessuno
 elementare
 medie inferiori
 medie superiori/scuole professionali
 laurea o post laurea

5) Occupazione attuale:
 Casalinga
 Dirigente - Imprenditrice
 Impiegata - Insegnante
 In cerca di occupazione
 Libera professionista
 Operata - Artigiana
 Operatrice Sanitaria (Medico, Infermiera, Ostetrica, Fisioterapista...)
 Studentessa
 Altro (specificare: _____)

6) Prima gravidanza
 SÌ
 No (specificare numero di gravidanze precedenti a termine: _____)

7) Al momento si trova in quale trimestre?
 Primo
 Secondo
 Terzo

8) Se ha gi  figli, sono stati vaccinati?
 SÌ
 No
 Parzialmente (specificare: _____)

9) Ha intenzione di vaccinare il suo prossimo figlio?
 SÌ
 No

1 di 4

10) Se si per quali di queste patologie:

- Epatite B
- Poliomielite
- Haemophilus Influenzae b
- Tetano
- Difterite
- Pertosse
- Pneumococco
- Rotavirus
- Influenza
- Morbillo
- Rosolia
- Parotite (Orecchioni)
- Meningite
- Varicella
- Tumore del collo dell'utero (HPV)
- Covid-19

11) Ha ricevuto informazioni riguardo i vaccini da personale sanitario?

- Sì
- No

12) Si è informata autonomamente sui vaccini?

- Sì
- No

13) Quali di questi canali ha utilizzato per informarsi sui vaccini?

	Non utilizzato	A. Quanto sono state utili? (1=per nulla/5=moltissimo)	B. Quanto le ritiene attendibili? (1=per nulla/5=moltissimo)
a) Medico curante di base			
b) Ginecologo			
c) Pediatra			
d) Opuscoli informativi dell'ASL/Ministero della Salute			
e) Ambulatorio delle vaccinazioni			
f) Internet siti istituzionali (Ministero, ISS, ASL...)			
g) Internet siti non istituzionali (blog, forum, social)			
h) App per cellulare-tablet specifiche sulle vaccinazioni			
i) Medico di fiducia esterno al SSN			
l) Corso preparato			
m) Passaparola – amici – conoscenti			
n) Mass Media (TV, radio, ...)			
o) Associazioni contrarie alle vaccinazioni			
p) Altro (specificare)			

14) Quanto concorda con le seguenti affermazioni?

	Per nulla	Poco	Abbastanza	Molto
a) Credo nelle informazioni fornite dagli operatori sanitari				
b) Gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale sono preparati e aggiornati sulle vaccinazioni				
c) Ho più fiducia in operatori esterni al Servizio Sanitario Nazionale				
d) Chi non vaccina viene colpevolizzato dagli operatori del Servizio Sanitario Nazionale				
e) L'organizzazione sanitaria è flessibile nel modificare tempi e modi delle vaccinazioni su richiesta dei genitori				
f) I vaccini servono più al bene della comunità che al bene del singolo bambino				
g) Gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale hanno interesse economico nelle vaccinazioni infantili				
h) Gli operatori del Servizio Sanitario Nazionale danno informazioni solo sui benefici e non sui rischi dei vaccini				
i) I vaccini sono un'imposizione e non una libera scelta delle madri				

15) Quanto ritiene gravi o pericolose le seguenti malattie?

	Per nulla	Poco	Abbastanza	Molto
a) Haemophilus Influenzae b				
b) Poliomielite				
c) Epatite B				
d) Difterite				
e) Tetano				
f) Pertosse				
g) Pneumococco				
h) Rotavirus				
i) Influenza				
l) Morbillo				
m) Parotite (Orecchioni)				
n) Rosolia				
o) Meningite				
p) Varicella				
q) Tumore del collo dell'utero (da HPV)				
r) Covid-19				

2 di 4

3 di 4

16) Relativamente alle seguenti affermazioni:	A. Ritiene sia:			B. Quanto influisce nella sua scelta di vaccinare o meno suo figlio/la:			
	Vero	Falso	Non so	Molto	Abbastanza	Poco	Per nulla
a) I vaccini prevengono malattie potenzialmente mortali							
b) I benefici dei vaccini superano i rischi							
c) Per la maggior parte dei vaccini gli effetti collaterali sono di lieve entità come: febbre, stitichezza e dolore lieve nella sede della puntura							
d) Le reazioni avverse dei vaccini non dipendono solo dalla componente antigenica di questi ultimi, ma anche dai loro componenti tossicologici (adjuvanti e conservanti)							
e) I vaccini sono sufficientemente testati prima di essere immessi nel mercato							
f) Le vaccinazioni vengono effettuate sui bambini troppo piccoli, sarebbe meglio farle quando sono più grandi							
g) Il sistema immunitario fatica a gestire multiple vaccinazioni contemporaneamente, soprattutto se il bambino è piccolo							
h) Il calendario vaccinale è disegnato per proteggere i bambini fornendo loro una risposta immunitaria precoce, prima che siano esposti a malattie mortali							
i) Seguendo stili di vita sani si possono prevenire le malattie senza vaccinare il bambino							
l) Vaccinare mio figlio protegge anche gli altri bambini che sono troppo piccoli o troppo malati per essere vaccinati							
m) Alcune malattie prevenibili con i vaccini sono ancora diffuse per la scarsa adesione ai vaccini							
n) Se si smettesse di vaccinare molte malattie oggi rarissime potrebbero tornare in circolazione							
o) Studi scientifici dimostrano che non c'è relazione tra vaccini e autismo							
p) Gli effetti collaterali gravi dovuti al vaccino vengono tenuti nascosti							
q) La malattia per la quale ci si vaccina spesso è meno pericolosa del vaccino stesso							
r) Il fatto che alcune vaccinazioni non sono obbligatorie significa che non sono necessarie							

- 17) In merito all'obbligo di vaccinazione per iscriversi all'asilo nido e alla scuola materna, Lei è:
- Favorevole
 - Contraria

4 di 4

Risulta costituito di quattro pagine nelle quali si indagano dati anagrafici e dati più specifici sulla questione vaccinale, in particolar modo i livelli di conoscenza e miscredenza a riguardo.

Prima della compilazione del questionario però alle potenziali partecipanti è stata chiesta la disponibilità a partecipare allo studio e queste hanno avuto totale libertà di scelta se essere coinvolte o meno dopo essere state informate sugli scopi e gli obiettivi dello studio.

Inoltre, dopo aver deciso di partecipare hanno ricevuto una scheda descrittiva dello studio e hanno firmato un modulo di consenso informato, che comprende una spiegazione completa, una dichiarazione sulla privacy e un modulo di consenso al trattamento dei dati.

I dati raccolti sono stati, e saranno, elaborati in forma anonima, garantendo che l'identità dei partecipanti non possa essere rintracciata attraverso il questionario.

Il numero di pazienti ad ora coinvolte ammonta a $n=50$, ma l'obiettivo dello studio sarebbe quello di arrivare a $n=150$ per il centro di Genova.

Per questo motivo l'analisi dei numeri e i risultati ottenuti sono da considerarsi solo come dati preliminari e non rappresentativi della popolazione generale.

CAMPIONE

Anche in questo caso il campione per questo studio, simile a quello precedente, è stato determinato in base ai dati demografici, e al numero di nuove nascite nella popolazione residente nelle città coinvolte nello studio. La dimensione del campione è stata calcolata considerando la fiducia nell'efficacia, nella sicurezza e nell'utilità delle vaccinazioni, che nello studio precedente era risultata pari al 9% tra le donne in gravidanza.

Il calcolo della dimensione del campione è stato ottenuto utilizzando il software EpiInfo.

Ogni centro partecipante al progetto prevede di intervistare un numero specifico di future madri, come indicato nella Tabella 1 sottostante.

Tabella 1. Numero di donne in gravidanza da reclutare in ciascun centro

Città	N° pazienti
Ancona	125
Bari	150
Bologna	150
Cassino	100
Catania	150
Catanzaro	125
Ferrara	150
Genova	150
Lecce/Foggia	140
Messina	160
Milano	160
Napoli	160
Padova	140
Palermo	150
Paria	150
Pavia	120
Perugia	140
Roma Cattolica	85
Roma Sapienza	85
Sassari	130
Siena	110
Torino	150
Udine	125

RISULTATI

Il campione in esame in fase preliminare è costituito da 50 soggetti maggiorenni, suddivisi per fasce di età come mostrato in figura (*Figura 1*), con un'età media di 34,3 anni e una mediana di 34 (*Figura 2*).

La suddivisione in 6 categorie in base all'età stessa è avvenuta nel seguente modo:

- categoria 1, soggetti con età \leq a 20 anni, corrispondente allo 0% del campione;
- categoria 2, soggetti con età tra i 21 e 25 anni, 6% del campione;
- categoria 3, tra i 26 e 30 anni, 18% del campione;
- categoria 4 tra i 31 e 35 anni, 34% del campione;
- categoria 5 tra i 36 e 40 anni, 32% del campione;
- categoria 6 con età \geq 41 anni, 10% del campione.

Da qui si evince come la categoria più numerosa sia rappresentata da donne con età tra i 31 e 35 anni, seguito dalla categoria 5 con età tra i 36 e 40 anni.

Figura 1

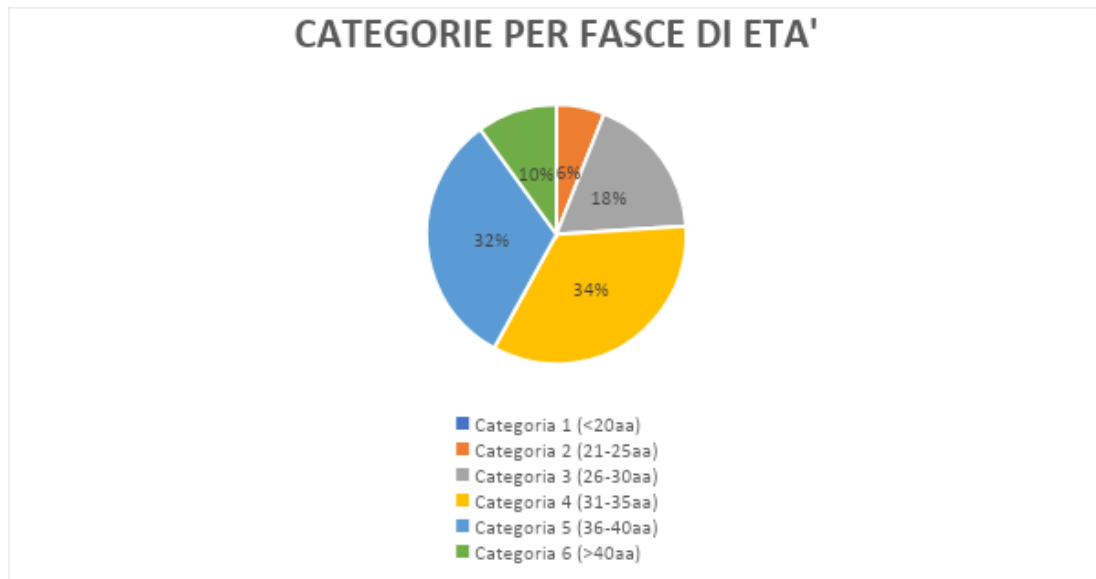
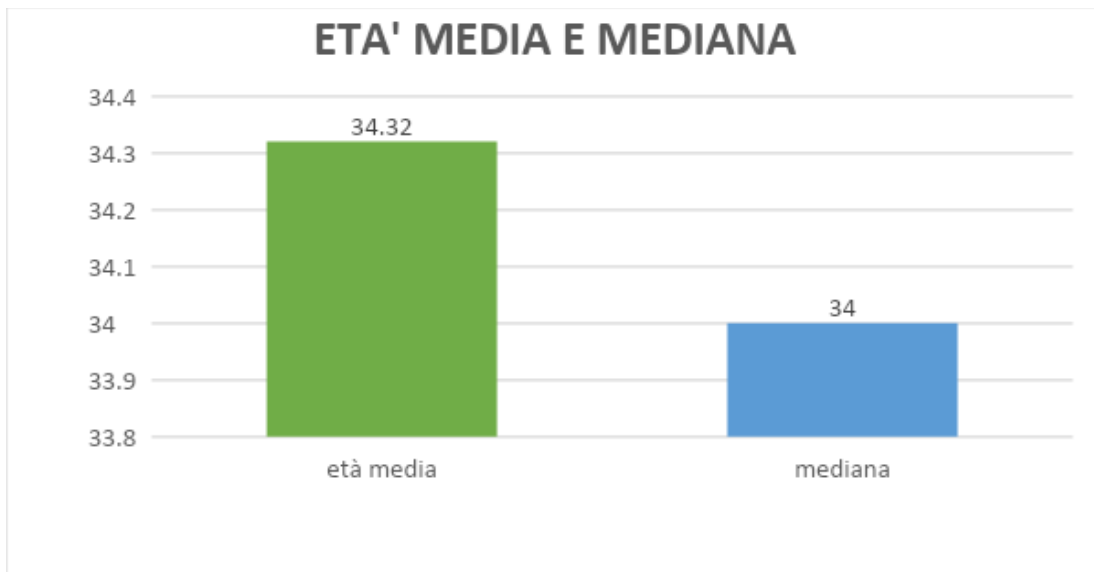
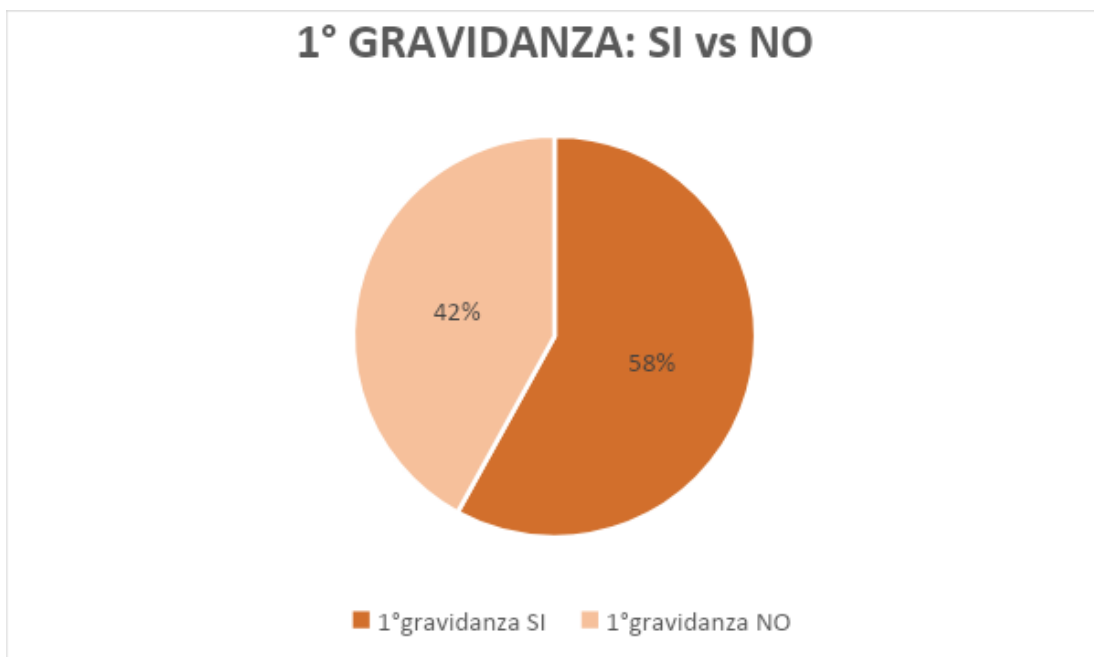


Figura 2



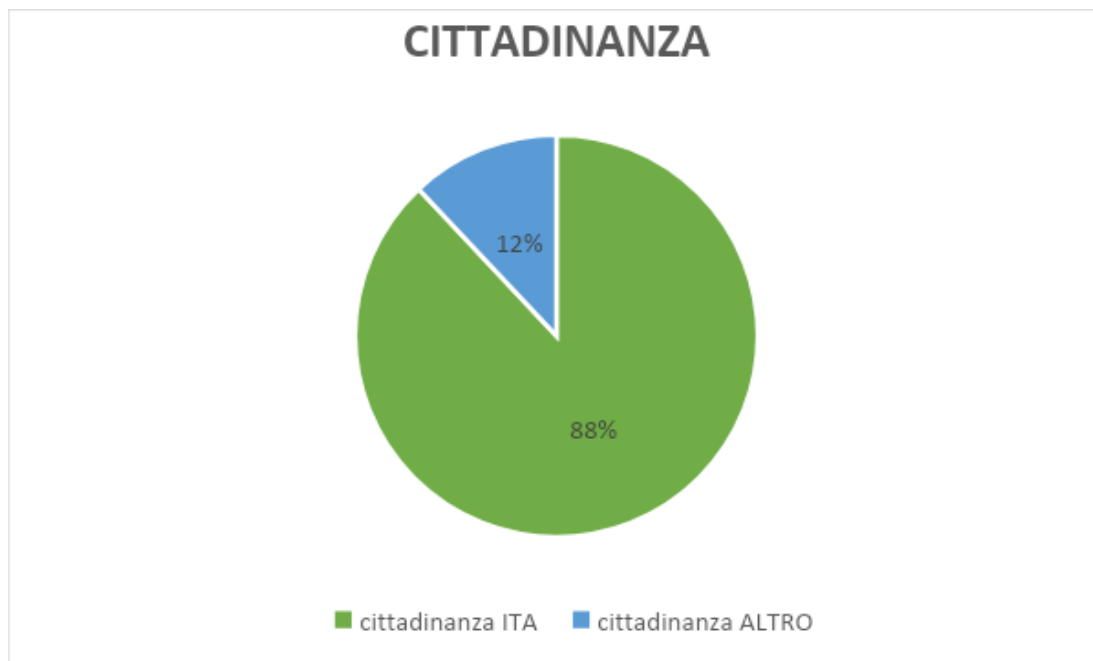
L'immagine sottostante (*Figura 3*) mette in evidenza la suddivisione del campione tra donne alla prima gravidanza e donne che affrontano una gravidanza successiva alla prima (58% vs 42%).

Figura 3



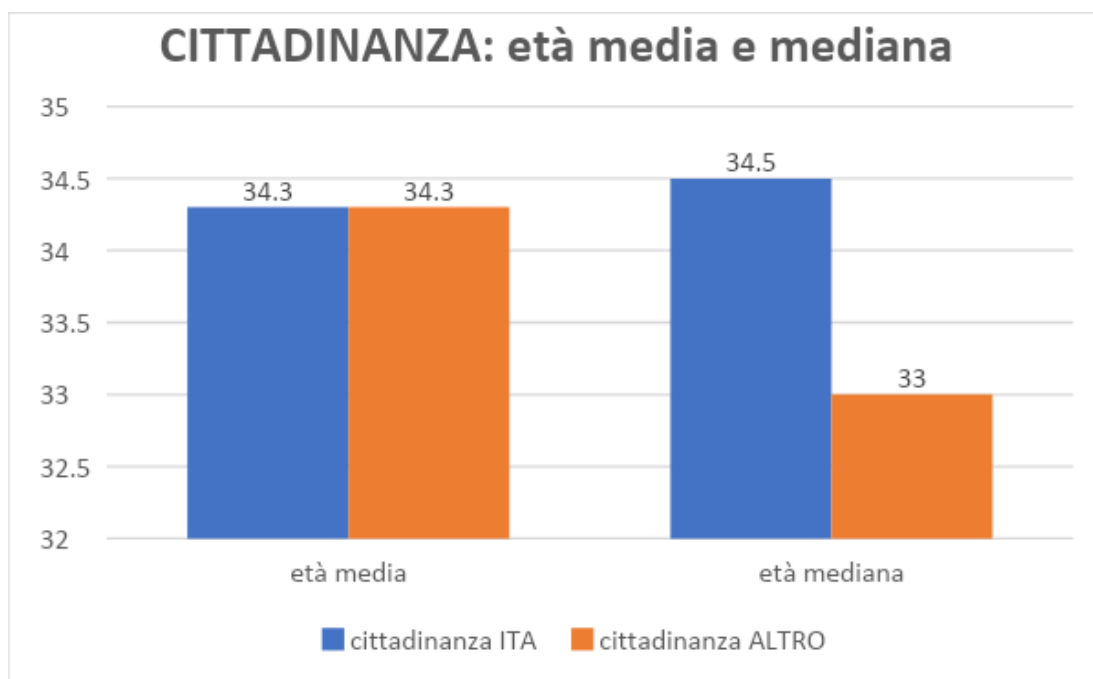
La *Figura 4* chiarisce la suddivisione per cittadinanza, con un 88% di partecipanti di cittadinanza italiana (ITA) ed il restante 12% di altra cittadinanza (ALTRO).

Figura 4



Per quanto concerne le differenze tra partecipanti italiane e partecipanti di altra nazionalità, emerge che l'età media è uguale nelle due sottocategorie, ma la mediana passa da 34,5 a 33 (*Figura 5*).

Figura 5

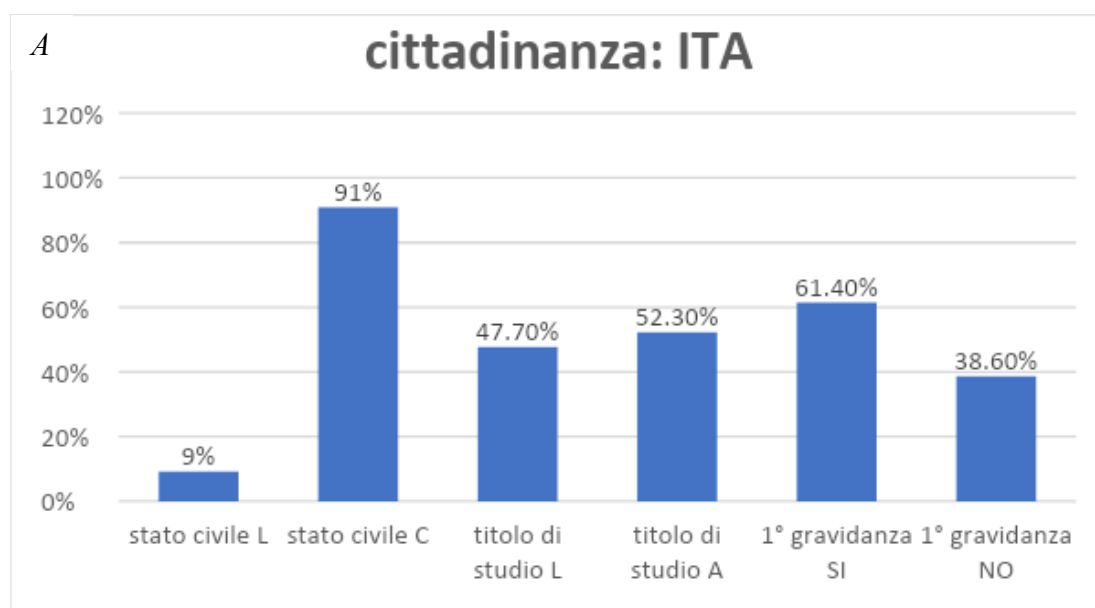


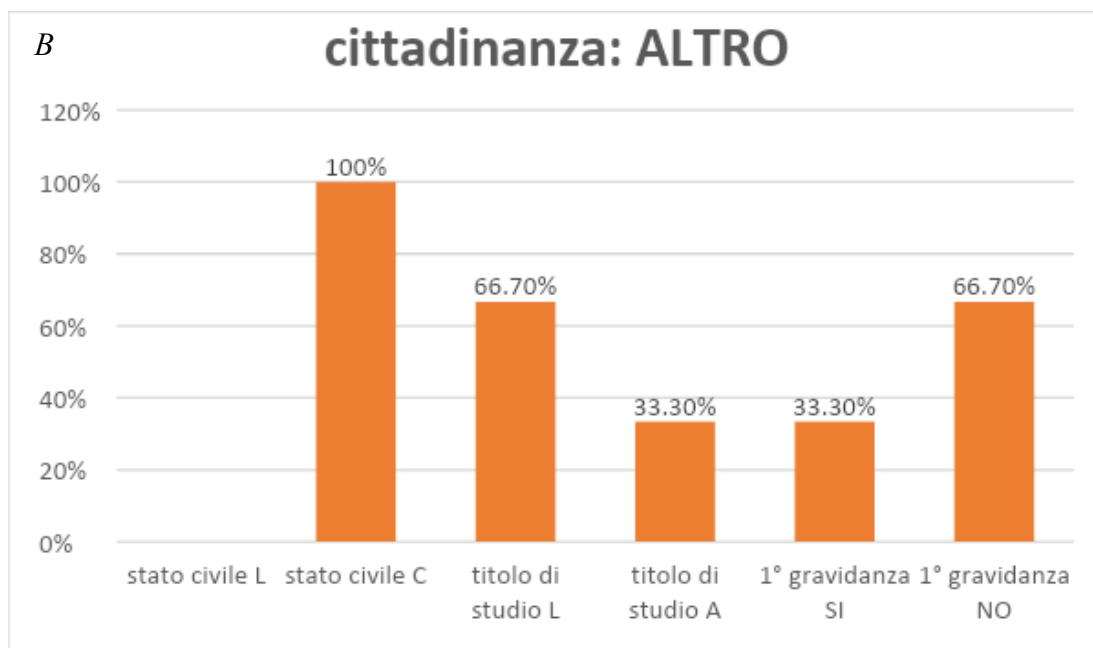
Le *Figure 6- A; B* mettono in risalto importanti differenze tra i due sottogruppi. In primis si può notare come le donne di cittadinanza non italiana che hanno partecipato allo studio si sono dichiarate tutte coniugate o conviventi (C), mentre tra le donne con cittadinanza italiana il 9% ha dichiarato uno stato civile diverso da questo (L).

Per quanto riguarda il titolo di studio invece si può vedere come le cittadine italiane si siano distribuite in maniera abbastanza equa (47.7% laureate vs 52.3% con altro titolo di studio), invece per le cittadine non Italiane c'è una netta maggioranza di soggetti laureati (66.7% vs 33.3%).

Infine una ulteriore differenza che emerge tra i due sottogruppi identificati in base alla cittadinanza è che le donne italiane nel 61.40% dei casi affrontano la prima gravidanza, mentre il 66.70% delle donne straniere ha dichiarato di trovarsi in una gravidanza successiva alla prima.

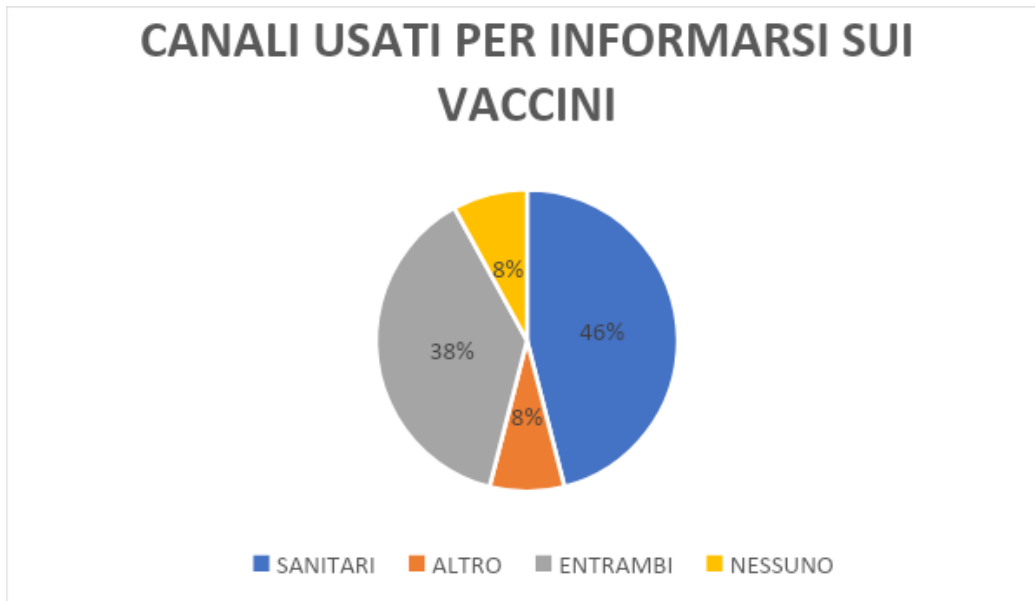
Figura 6 - A; B





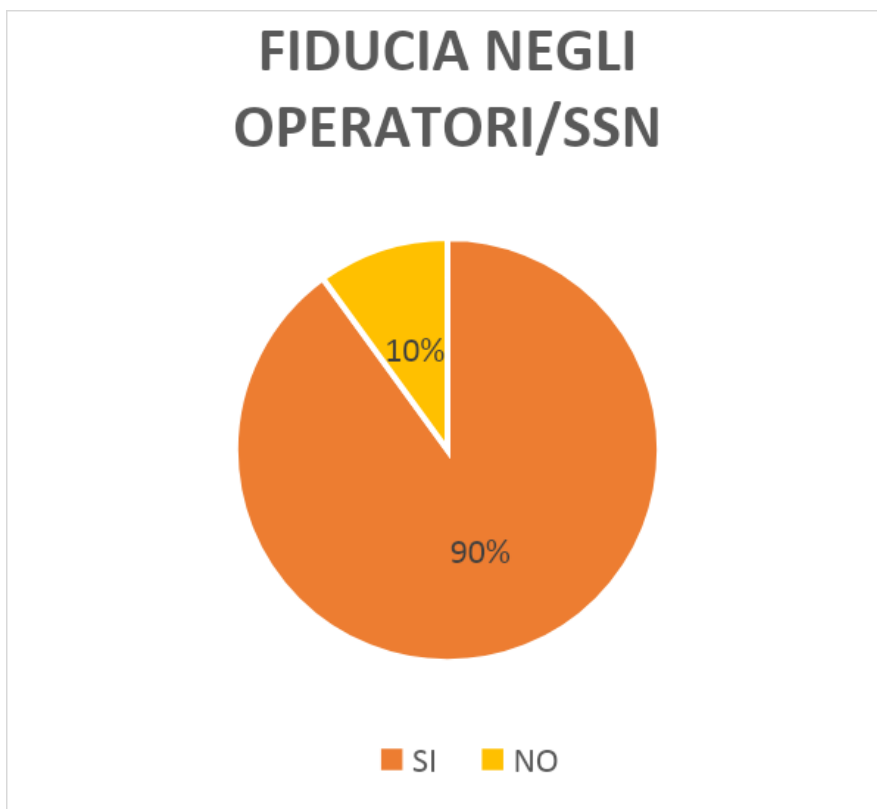
Nella *Figura7*, vengono mostrati i canali principalmente utilizzati per la raccolta di informazioni in ambito vaccinale. Tra i canali sanitari abbiamo considerato le pazienti che hanno fatto riferimento al curante (MMG), al ginecologo, al pediatra, agli ambulatori vaccinali, a opuscoli informativi dell'ASL, a siti istituzionali come quelli del Ministero o dell'ISS o ad app per cellulari/tablet specifiche sulle vaccinazioni. Tra i canali non sanitari invece abbiamo considerato Internet con siti non istituzionali, quali blog, forum, social media, passaparola con amici/conoscenti e parenti, associazioni contrarie alle vaccinazioni. Tra queste quindi il 46% delle donne intervistate ha dichiarato di aver usufruito di canali sanitari, l'8% ha usato altri canali, una stessa percentuale non ha utilizzato alcun canale ed infine il 38% ha utilizzato entrambe le modalità.

Figura 7



Infine per quanto concerne la fiducia nei confronti degli operatori sanitari e del SSN (Figura 8), questa si attesta globalmente al 90%.

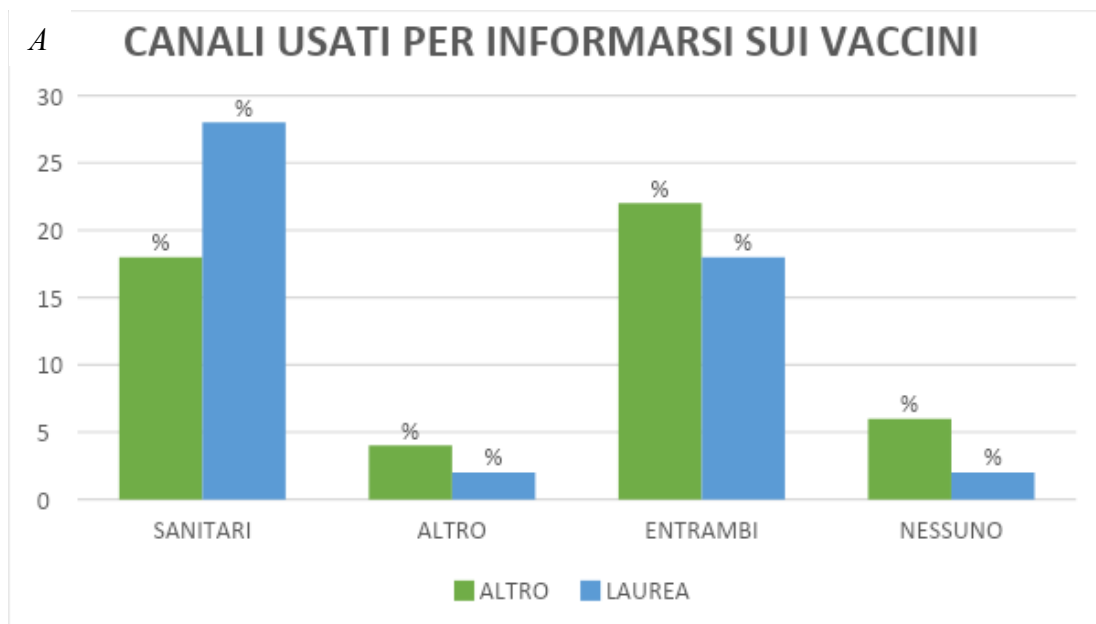
Figura 8

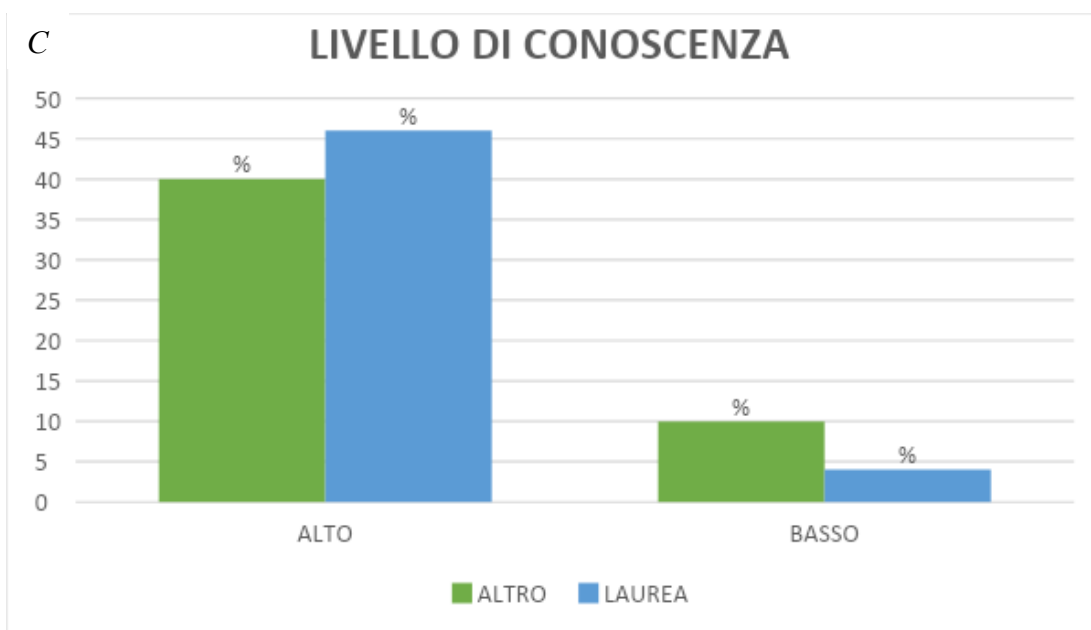
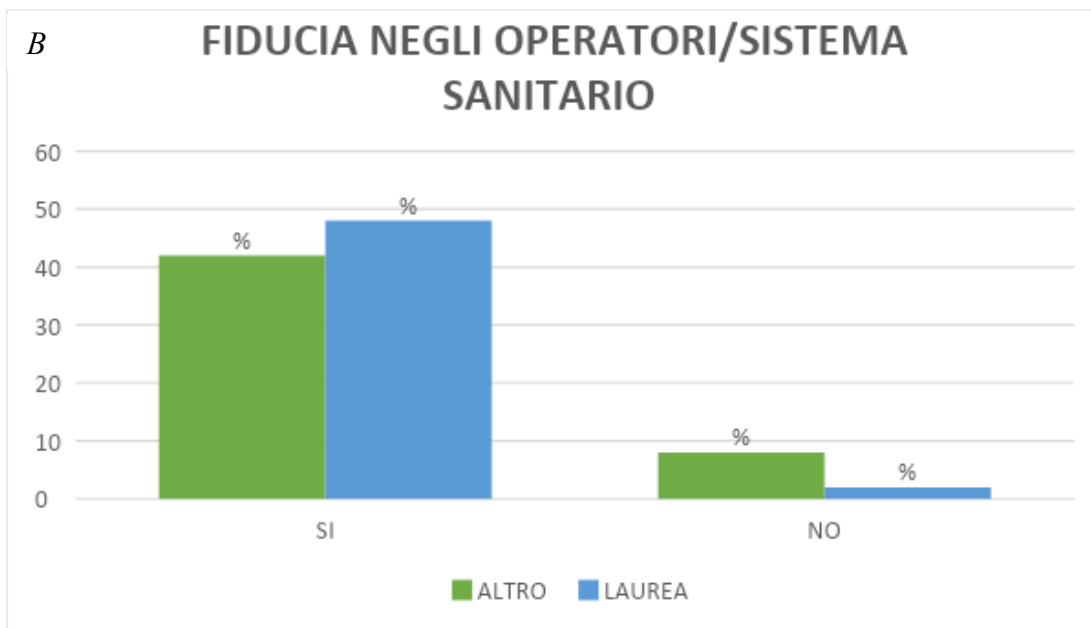


Si è deciso poi di mettere a confronto alcuni parametri tra loro; in particolare ci si è concentrati sul livello di educazione (Laurea vs Altro), sulla cittadinanza (Italiana vs Altro) e sul numero di gravidanze (Prima vs Successiva) per capire se e come questi parametri potessero influenzare la scelta dei canali utilizzati per informarsi sui vaccini, la fiducia nei confronti di operatori sanitari e del SSN ed infine anche il livello di conoscenza in ambito vaccinale.

Per quanto riguarda il titolo di studio, *Figura 9 – A; B; C*, è emerso che i soggetti laureati utilizzano maggiormente come fonte di informazioni i sanitari (28% vs 18%), rispetto ai non laureati che invece si rivolgono anche ad altri canali (Mass Media, siti non istituzionali, passaparola tra amici/conoscenti e parenti...); inoltre i laureati hanno dimostrato una maggiore fiducia nei confronti degli operatori sanitari e del SSN rispetto ai soggetti con altro titolo di studio (48% vs 42%). Infine, tra i laureati si sono riscontrate più elevate conoscenze in ambito vaccinale (46% vs 40%).

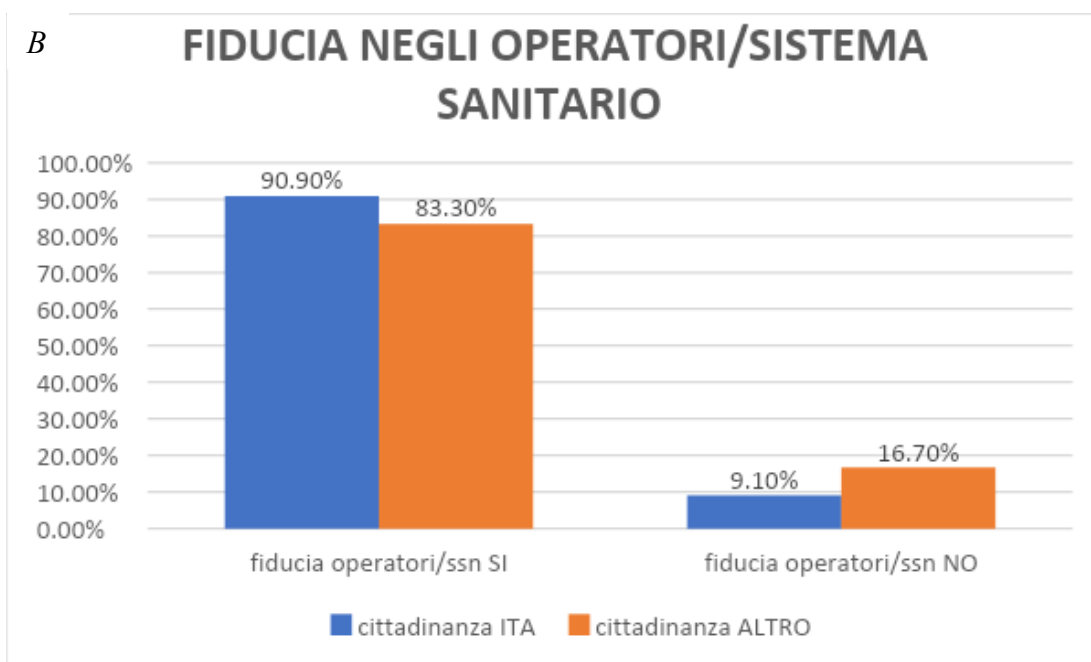
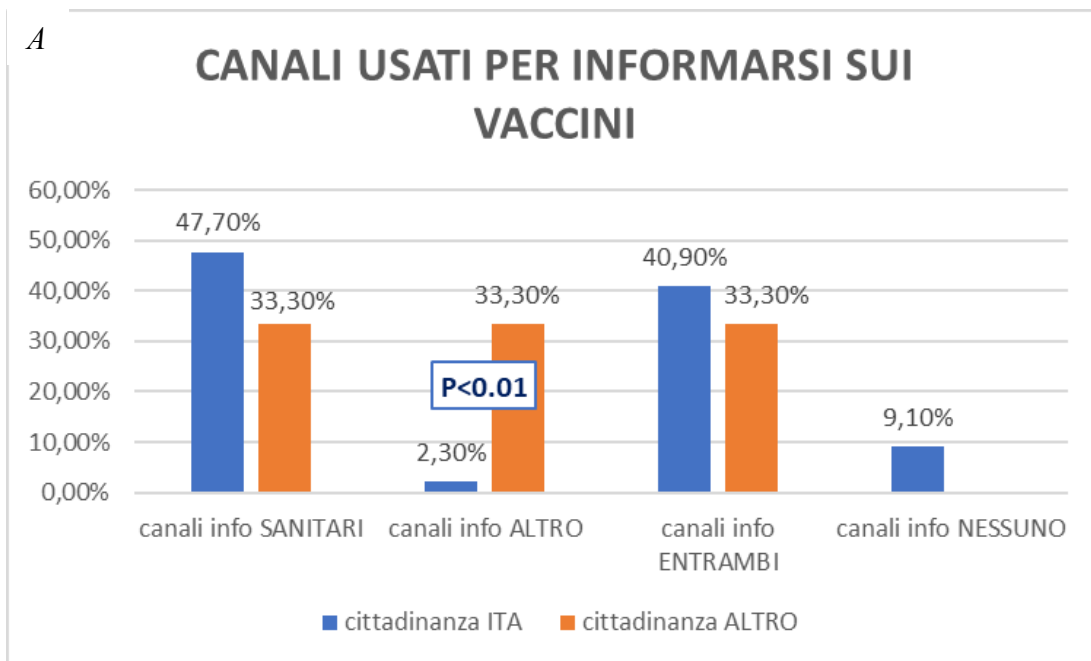
Figura 9 – A; B; C

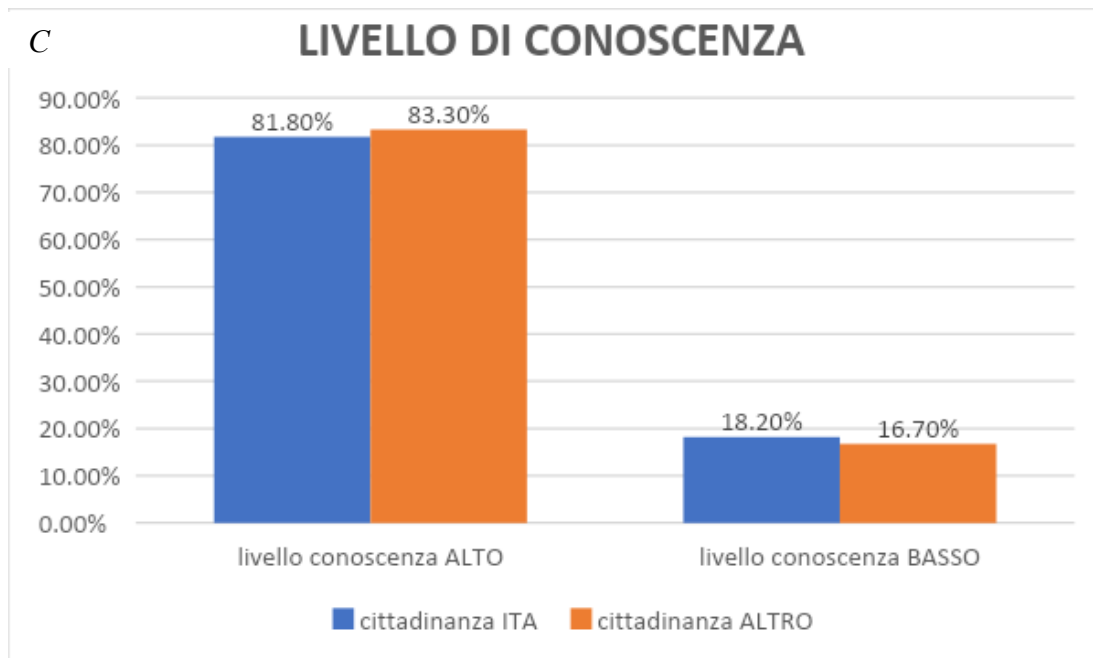




A proposito della cittadinanza si è visto come i cittadini italiani ricavano informazioni principalmente dai sanitari (47% vs 33,3%) e abbiano più fiducia nel SSN (90,9% vs 83,3%), mentre i soggetti con altra cittadinanza hanno maggiori conoscenze in ambito vaccinale (83,3% vs 81,8%), *Figura 10 – A; B; C.*

Figura 10 - A; B; C

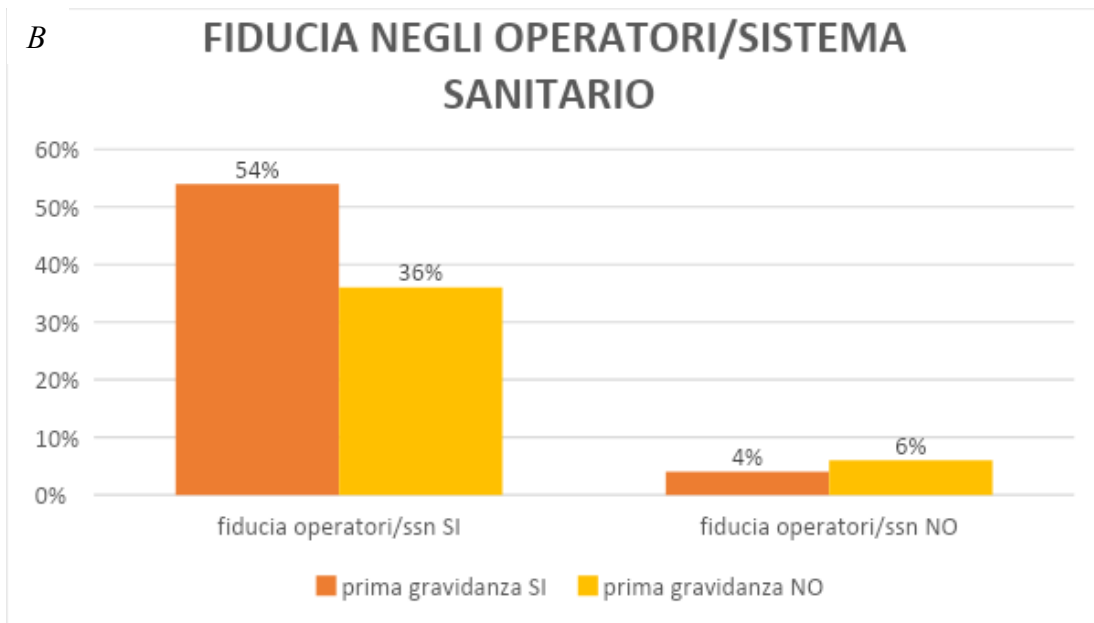
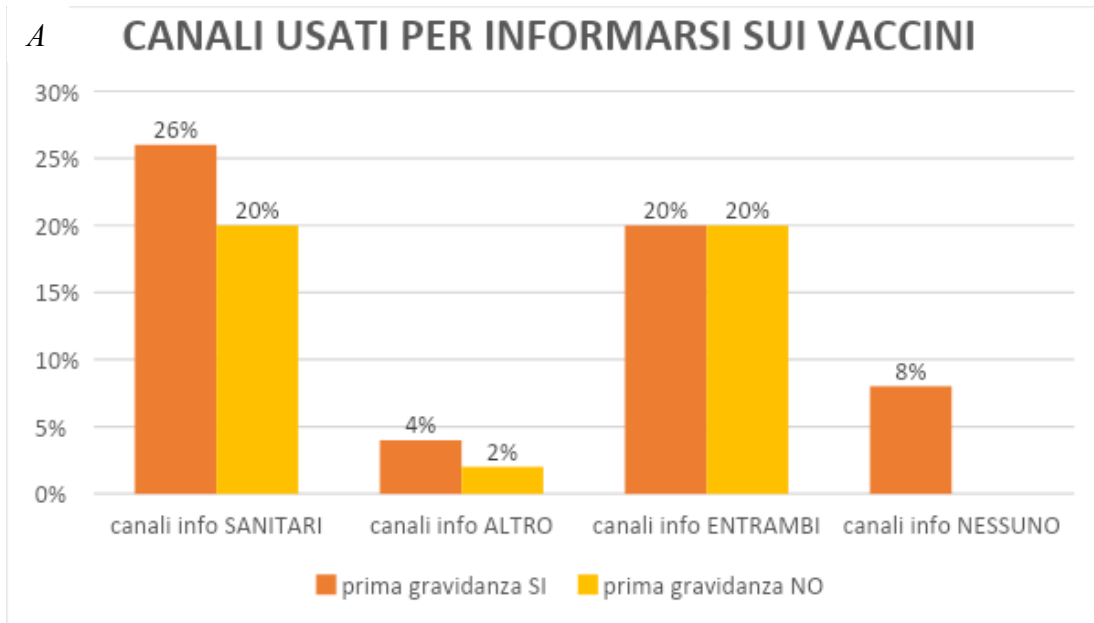


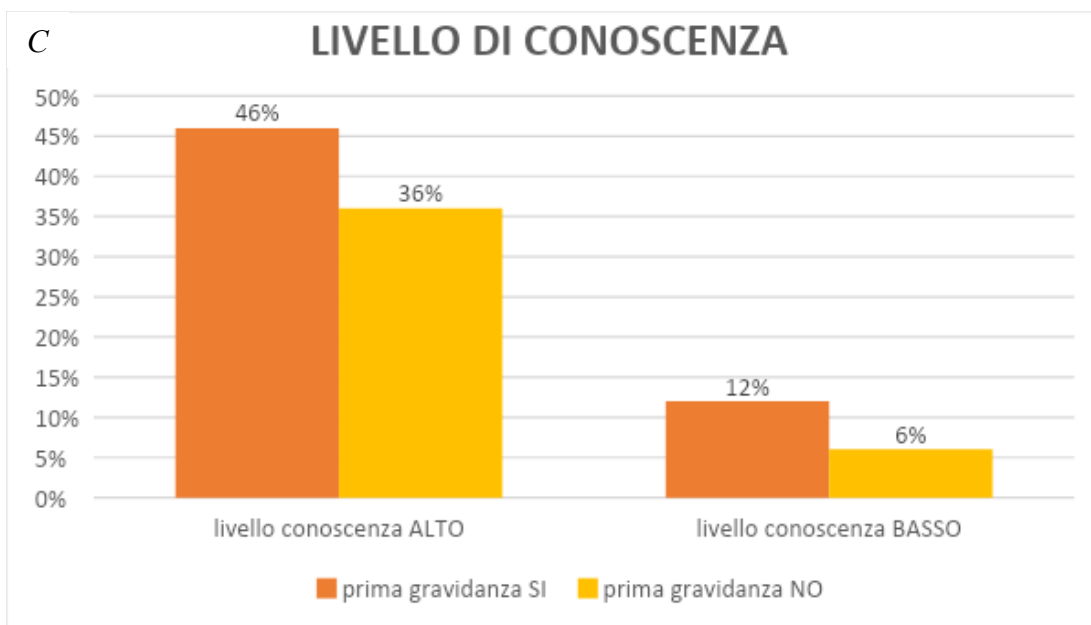


In particolare nella *Figura 10 – A*, bisogna sottolineare la presenza di un risultato statisticamente significativo. Questo riguarda l'utilizzo di canali non sanitari per reperire informazioni in ambito vaccinale, nettamente più utilizzati dalle donne straniere rispetto alle italiane

Anche le primipare, se confrontate con i soggetti che affrontano gravidanze successive alla prima, come si vede nella *Figura 11 – A; B; C* si informano soprattutto attraverso canali sanitari (26% vs 20%) e dimostrano maggiore fiducia nel SSN (54% vs 36%); infine le donne alla prima gravidanza hanno mostrato un più elevato livello di conoscenze in materia di vaccinazioni (46% vs 36%).

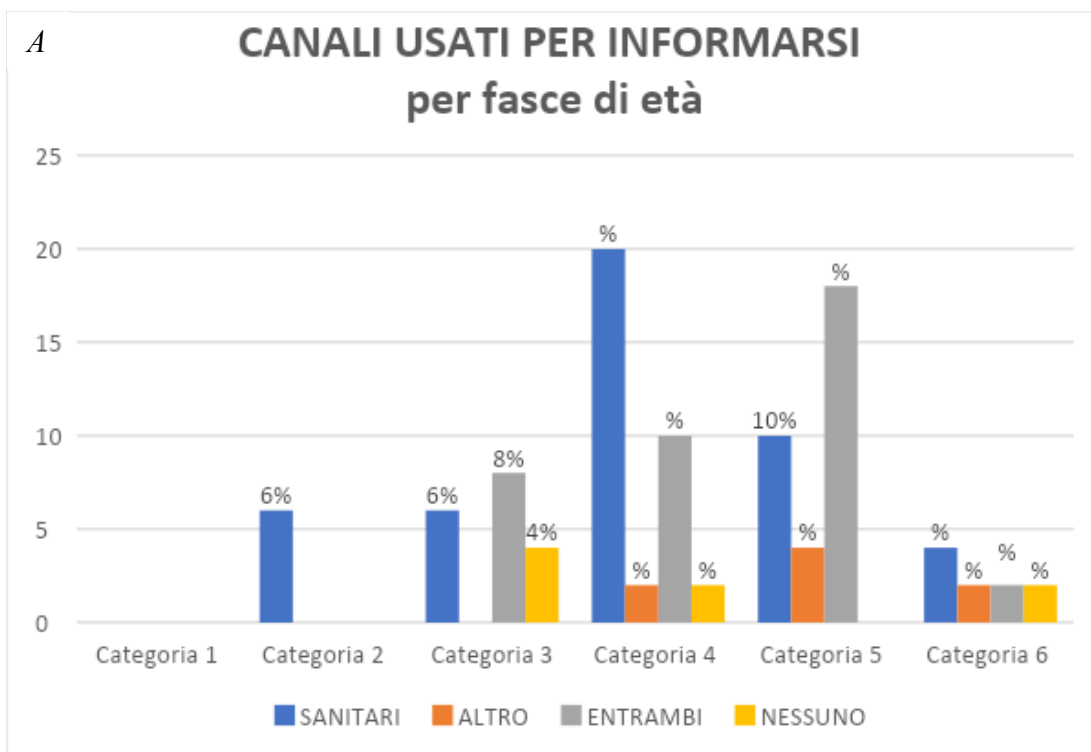
Figura 11 - A; B; C

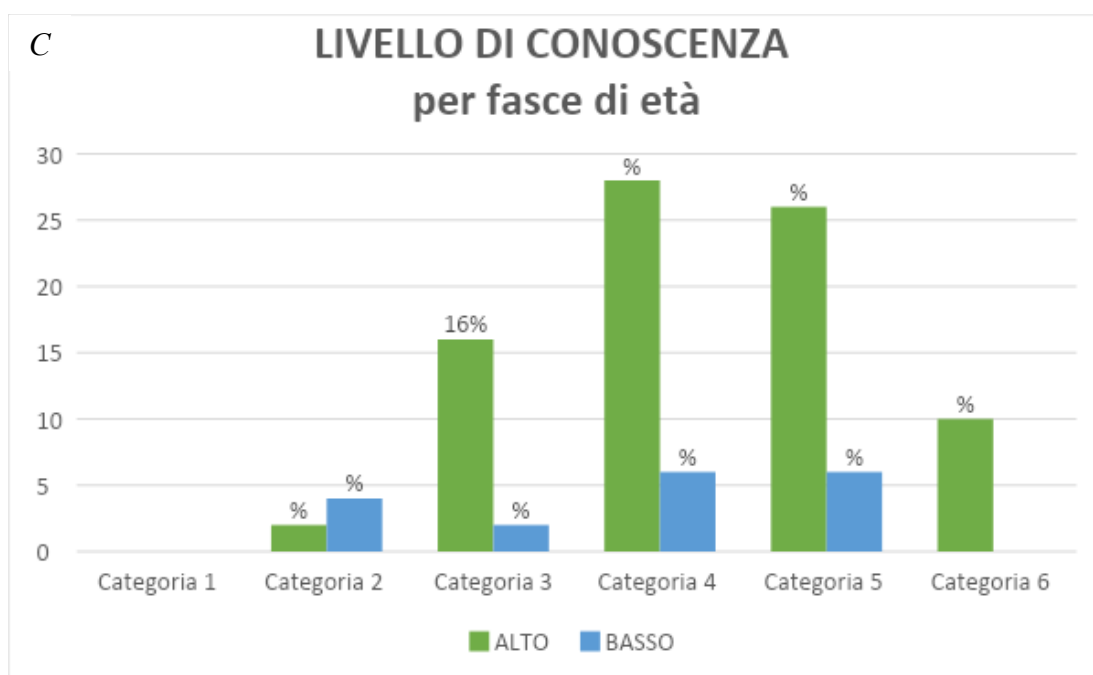
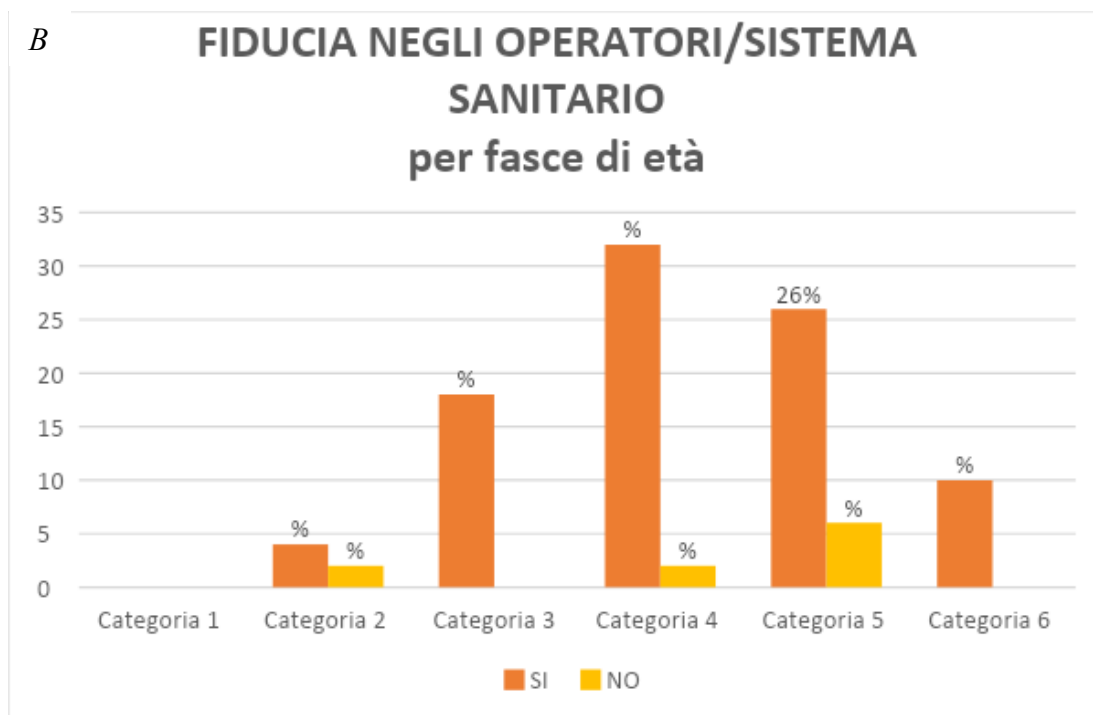




In ultimo, analizzando la popolazione in esame suddivisa per fasce di età (*Figura 12 - A; B; C*), la categoria 4 (31-35aa) ha dimostrato una predilezione per i sanitari come fonte di informazioni (20%), una maggior fiducia nel SSN (32%) ed un livello di conoscenze più elevato (28%).

Figura 12 - A; B; C





Nel complesso, la totalità (100%) delle partecipanti ha manifestato la propria volontà di vaccinare il nascituro (*Figura 13*); il 90% delle donne in stato di gravidanza esprime inoltre fiducia nei confronti degli operatori sanitari e del SSN (*Figura 14*); nell'82%

dei casi il livello di conoscenza in ambito vaccinale si è dimostrato essere elevato (Figura 15); infine il 96% delle gestanti si è definita favorevole all'istituzione dell'obbligo vaccinale per l'iscrizione alle scuole dell'infanzia.

Figura 13

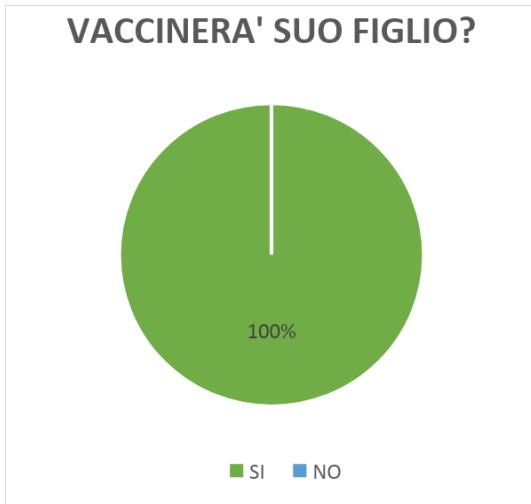


Figura 14

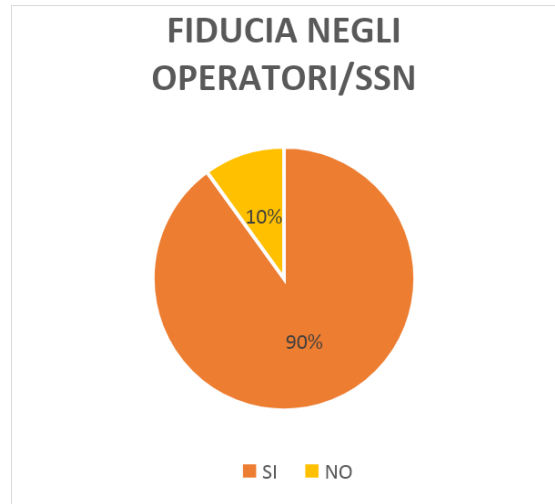
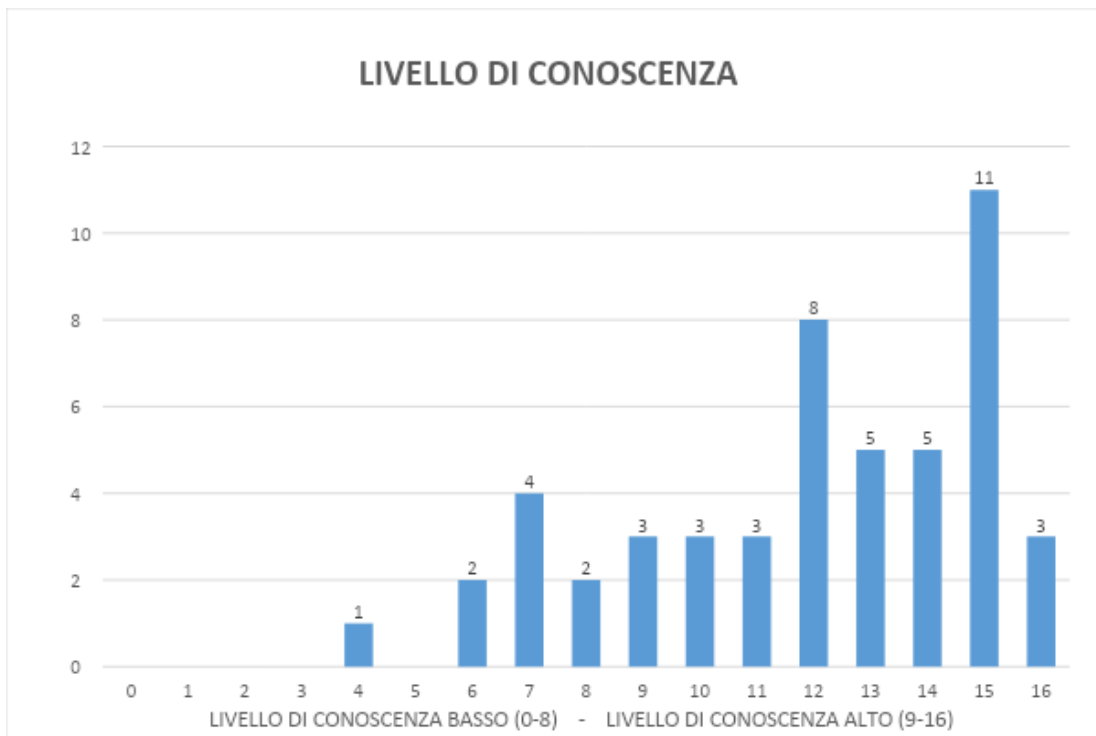


Figura 15



DISCUSSIONE

Lo studio multicentrico NAVIDAD2 ha lo scopo di indagare le attitudini e il livello di conoscenza delle donne in stato di gravidanza, reclutate in diversi centri in Italia in occasione di visite di controllo (ecografia, visita ginecologica, curva da carico glicemico...). In realtà, come già detto, tra gli obiettivi principali si vuole confrontare i dati con quelli di studi precedenti (NAVIDAD1) per vedere se e come le scelte e le credenze siano cambiate a seguito dell'introduzione dell'obbligo vaccinale e della recente pandemia.

Per quanto riguarda il parametro età mettendo i dati a confronto con lo studio NAVIDAD1 si può riconoscere come in quel caso l'età media fosse di 32,5 anni (vs 33 anni in NAVIDAD2), specchio di un progressivo "invecchiamento" della popolazione delle donne in gravidanza. Confrontando questi valori con il dato nazionale (media di 33,1 anni) si può vedere come i dati ottenuti più recenti siano in linea con tale dato (106).

Sulla distribuzione in base alla fascia di età purtroppo non ci sono dati, nel vecchio studio (NAVIDAD1) è stato messo in evidenza però l'età della partecipante più giovane (18 anni) e della partecipante più anziana (48 anni), (vs 20 e 44 anni dei dati di NAVIDAD2).

Prima gravidanza vs successiva (58% vs 42%)

Come visto nelle pagine precedenti, si è deciso poi valutare in questa sottopopolazione anche altri tre parametri, ovvero: i canali usati per informarsi sui vaccini; la fiducia negli operatori sanitari/SSN; il livello di conoscenza. Da qui si è visto che le primipare, se confrontate con i soggetti che affrontano gravidanze successive alla prima, si informano soprattutto attraverso canali sanitari (26% vs 20%) e dimostrano maggiore fiducia nel SSN (54% vs 36%); infine le donne alla prima gravidanza hanno mostrato un più elevato livello di conoscenze in materia di vaccinazioni (46% vs 36%). Il tutto si può facilmente vedere dalla *Figura 11 – A; B; C* (107).

Nello studio pubblicato nel 2019 le donne che avevano dichiarato di affrontare la prima gravidanza erano il 63.4%. Ad oggi, con i dati a disposizione, si può notare una

riduzione lieve del numero di prime gravidanze indicative forse di un maggior numero di figli per donna.

Per quanto riguarda la cittadinanza, questo dato è interessante da commentare. Infatti la mediana delle donne straniere è più bassa rispetto alle cittadine italiane (33 vs 34.4), indicativo del fatto che le donne non italiane partecipanti allo studio in stato di gravidanza sono più giovani. Questo è anche quello che succede a livello nazionale dove l'età media al parto nel 2021 è stata di 32,4 anni, di cui 32,8 anni per le italiane e 29,7 anni per le straniere. Differenze tra cittadinanze: da NAVIDAD1 l'unico dato generale che abbiamo riguardante lo stato civile è che il 91.9% delle donne partecipanti erano sposate o conviventi con il partner.

Gravidanza successiva: quest'ultimo è un dato è in linea con i dati nazionali in cui si stima che in media per ogni donna italiana il numero di figli è stato 1.18 e per ogni donna straniera 1.87, con una media di 1.25 nel 2021, decisamente in calo rispetto al 2008 che era 1,44 la media, di cui 1,33 per le italiane e 2,53 per le straniere.

Questo si può facilmente correlare con il dato dell'età media al parto, già precedentemente analizzato e concludere come, soprattutto per quanto riguarda le donne italiane, ci sia un progressivo rinvio della maternità che sembra peggiorare e che nel tempo si traduce spesso nella rinuncia definitiva ad avere figli (108).

Rispetto ai dati riscontrati in NAVIDAD1, dove il 90.8% era di cittadinanza italiana contro il 9.2% proveniente da un altro Paese, possiamo dire come questi siano abbastanza sovrapponibili sempre considerato come i dati dell'attuale studio non siano definitivi.

Invece possiamo dire che per adesso, i nostri dati, sono in linea con la distribuzione nella popolazione generale. Infatti gli stranieri residenti a Genova al 1° gennaio 2021 rappresentano il 10,7% della popolazione residente. (dati ISTAT). Gli stranieri residenti in tutta la Liguria, sempre al 1° gennaio 2021, rappresentano il 9,9% della popolazione residente (109)

Anche nel caso della cittadinanza, questa è stato messo in relazione con gli altri tre parametri che sono i canali utilizzati, la presenza di fiducia nella sanità e il livello di conoscenza. È particolarmente interessante come ci sia un risultato statisticamente

significativo. Questo riguarda l'utilizzo di canali non sanitari per reperire informazioni in ambito vaccinale, nettamente più utilizzati dalle donne straniere rispetto alle italiane. Un'ipotesi che possa spiegare questo risultato è che questa situazione potrebbe essere dovuta al fatto che le donne non italiane abbiano più difficoltà ad usufruire dei servizi messi a disposizione dal SSN, pensiero confermato anche dalla percentuale più alta di ritardo alla prima visita in gravidanza, rispetto alle donne italiane. Inoltre, come viene riportato dall'ISTAT, sembra che le principali problematiche che devono affrontare le mamme straniere siano correlate a barriere linguistiche e mancanza di una rete familiare di sostegno, che fa sì che sia più difficile per le stesse accedere ai servizi offerti ed avere quindi una figura sanitaria di riferimento (110).

La raccolta delle informazioni sulle vaccinazioni da parte delle mamme in attesa, è avvenuta con l'utilizzo di diversi canali.

Studiando i dati da NAVIDAD1 si era riscontrato come solo il 41.8% delle partecipanti avesse ottenuto informazioni da personale sanitario mentre il 56.9% ha dichiarato di essersi informata autonomamente.

In generale però si è visto come la prima fonte di informazione fossero stati i siti web (65.7%), di cui la metà (50.4%) siti non istituzionali. La seconda modalità di informazione più utilizzata è stato il passaparola (47.7%) e infine al terzo posto i pediatri (37.3%). Quindi complessivamente possiamo dire che con i dati preliminari che abbiamo a disposizione ad oggi, c'è stato un cambiamento delle preferenze dei canali utilizzati per informarsi riconoscendo un incremento nell'utilizzo dei canali sanitari rispetto al passato (48% canali sanitari; 38% entrambi).

La fiducia negli operatori sanitari o nel Sistema Sanitario Nazionale è intorno al 90% in base alle nostre analisi, dato in linea con lo studio passato nel quale la fiducia nei confronti del personale sanitario/SSN si attestava intorno al 92.

È interessante il paragone delle percentuali tra le madri che hanno dichiarato di vaccinare il loro prossimo figlio e madri che non lo faranno.

Abbiamo una totalità dei casi (100%) dello studio presente, contro il 98.1% dello studio passato. Infatti il 9.1% delle madri nel periodo compreso tra il 2016 e il 2017

ha dichiarato che è contro le vaccinazioni e quindi non sottoporrà il figlio a questa pratica.

In questo caso si può vedere quindi già un primo effetto dell'obbligatorietà vaccinale, piuttosto che del cambiamento di percezione post pandemia da Sars-CoV-2. Sarà un'interessante spunto per ulteriori indagini.

Discorso abbastanza simile poi si può fare per l'accettazione dell'obbligo vaccinale. Ai giorni nostri il 96% delle donne si è dichiarato favorevole e solo il 4% contraria all'obbligatorietà vaccinale. Nello studio passato invece si legge come il 81.6% sia favorevole, il 13.8% si è dichiarata contraria e il 4.5% non ha risposto alla domanda.

Per il livello di conoscenza, a seguito della suddivisione dei nostri dati sulla base delle risposte del questionario, dai dati preliminari si riscontra come l'82% delle donne in stato di gravidanza abbiano una conoscenza definita come elevata. Questo dato a confronto con il 42.2% dello studio NAVIDAD¹ risulta interessante. Bisogna direi però che una percentuale così diversa potrebbe esser dovuta anche solo semplicemente alla diversa modalità con la quale si è deciso di considerare "alto" e "basso" livello di conoscenza.

A proposito dei limiti dello studio, ad adesso, uno dei più importanti è la bassa numerosità del campione. I risultati sono stati ottenuti dall'analisi di 50 questionari su 150 previsti per la città di Genova.

Il questionario utilizzato per la raccolta dati è costituito da 4 pagine, come già detto, e da diversi quesiti. Da questi sono stati estrapolati, ed utilizzati, solo alcuni fattori per la stesura di questa tesi principalmente per una mancanza di tempo. Ci sarebbero infatti anche altri parametri che si potrebbero utilizzare, ad esempio l'impiego, che potrebbero offrire importanti spunti di riflessione e portare ad un'analisi più completa (al raggiungimento dell'arruolamento di 150 partecipanti totali).

Un altro limite è un possibile bias di selezione delle partecipanti allo studio. Infatti sono state reclutate tutte pazienti ospedalizzate presso l'Ospedale Policlinico San Martino di Genova. Tutte pazienti che in qualche modo sono ben medicalizzate e che hanno un medico di riferimento, fattori che potrebbero influenzare in maniera indiretta alcune loro scelte o decisioni. Questo gruppo di soggetti arruolati infatti non si può

considerare come uno specchio della realtà della città di Genova o della realtà Ligure, più in generale.

CONCLUSIONI

Nonostante il lavoro in questione si basi su un'analisi di un campione ridotto, che quindi permette solo una valutazione preliminare di alcuni dati, si possono già riconoscere alcuni spunti interessanti per ulteriori indagini.

Possiamo infatti concludere che le partecipanti hanno dimostrato fiducia nel mondo della sanità, sia per quanto riguarda i professionisti sanitari che il SSN, e che hanno anche rivelato una buona propensione nei confronti delle vaccinazioni.

Oltre alla prosecuzione dello studio in questione sarà importante anche il confronto dei dati definitivi con quelli di NAVIDAD1 per indagare se e come le percezioni, le conoscenze, le attitudini siano cambiate nel tempo. Sarà infine essenziale individuare la presenza di aree di criticità persistenti al fine di programmare nuove strategie mirate a superarle per combattere così il fenomeno dell'esitanza vaccinale e, come fine ultimo, incrementare la copertura vaccinale.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio innanzitutto il Professore Giuseppe Murdaca il quale mi dato la possibilità di partecipare a questo progetto.

Ringrazio il Professore Andrea Orsi per avermi accolto nel suo reparto.

Ringrazio la Dottoressa Raffaella Sibilio che per prima mi ha presa sotto la sua ala protettrice.

Ringrazio la Dottoressa Elisa Giribaldi per il suo prezioso aiuto.

Infine ringrazio tutto il reparto di Igiene e Medicina preventiva per la professionalità e la gentilezza riscontrata.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaccine-preventable diseases. 2017. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/immunisation-vaccines/facts/vaccine-preventable-diseases>
2. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med.* marzo 2018;50(2):110–20.
3. Immunisation and vaccines. 2010. Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/immunisation-and-vaccines>
4. Andre F, Booy R, Bock H, Clemens J, Datta S, John T, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ.* febbraio 2008;86(2):140–6.
5. Ozawa S, Mirelman A, Stack ML, Walker DG, Levine OS. Cost-effectiveness and economic benefits of vaccines in low- and middle-income countries: A systematic review. *Vaccine.* dicembre 2012;31(1):96–108.
6. EpiCentro. Vaiolo - Istituto Superiore di Sanità. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/vaiolo/>
7. Clem AS. Fundamentals of Vaccine Immunology. *J Glob Infect Dis.* 2011;3(1):73–8.
8. EpiCentro. Ssn ed epidemiologia: un dialogo proficuo. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/politiche_sanitarie/40-anni-ssn-epidemiologia-ssn
9. Gowda C, Dempsey AF. The rise (and fall?) of parental vaccine hesitancy. *Hum Vaccines Immunother.* agosto 2013;9(8):1755–62.
10. Bechini A, Boccalini S, Ninci A, Zanobini P, Sartor G, Bonaccorsi G, et al. Childhood vaccination coverage in Europe: impact of different public health policies. *Expert Rev Vaccines.* luglio 2019;18(7):693–701.
11. C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
12. Filia A, Bella A, Del Manso M, Baggieri M, Magurano F, Rota MC. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult? *Eurosurveillance.* 14 settembre 2017;22(37):30614.
13. RM_News_2018_47.pdf [Internet]. [citato 20 maggio 2023]. Disponibile su: https://www.epicentro.iss.it/morbillo/bollettino/RM_News_2018_47.pdf
14. EpiCentro. Morbillo in Italia: bollettino settimanale. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/morbillo/Infografica2017>
15. EpiCentro. Morbillo. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/morbillo/2014>
16. EpiCentro. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (Pnpv) 2017-2019. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/PianoNazionaleVaccini>
17. Salute M della. Piano nazionale prevenzione vaccinale. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4828&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
18. PNPV 2023-2025_20 marzo 2023.pdf.
19. Salute M della. Legge vaccini. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4824&area=vaccinazioni&menu=vuoto>

20. Ashby B, Best A. Herd immunity. *Curr Biol*. 22 febbraio 2021;31(4):R174–7.
21. Smith DR. Herd Immunity. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 1 novembre 2019;35(3):593–604.
22. John TJ, Samuel R. Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *Eur J Epidemiol*. 2000;16(7):601–6.
23. Crenna S, Osculati A, Visonà SD. Vaccination policy in Italy: An update. *J Public Health Res*. 20 dicembre 2018;7(3):1523.
24. Di Pietro A, Visalli G, Antonuccio GM, Facciola A. Today's vaccination policies in Italy: The National Plan for Vaccine Prevention 2017-2019 and the Law 119/2017 on the mandatory vaccinations. *Ann Ig Med Prev E Comunita*. 2019;31(2 Supple 1):54–64.
25. D'Ancona F, D'Amario C, Maraglino F, Rezza G, Ricciardi W, Iannazzo S. Introduction of new and reinforcement of existing compulsory vaccinations in Italy: first evaluation of the impact on vaccination coverage in 2017. *Eurosurveillance*. 31 maggio 2018;23(22):1800238.
26. Mi - Ministero dell'istruzione. Obbligo scolastico. Disponibile su: <https://www.miur.gov.it/obbligo-scolastico>
27. Che cosa succede a chi non rispetta l'obbligo vaccinale? — Azienda USL di Bologna. Disponibile su: <https://www.ausl.bologna.it/cit/vaccini/i-vaccini-bambini-e-adolescenti/che-cosa-succede-se-non-viene-rispettato-lobbligo-vaccinale>
28. Harmsen IA, Mollema L, Ruiters RA, Paulussen TG, de Melker HE, Kok G. Why parents refuse childhood vaccination: a qualitative study using online focus groups. *BMC Public Health*. 16 dicembre 2013;13(1):1183.
29. Charles A Janeway J, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. The components of the immune system. In: *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* 5th edition [Internet]. Garland Science; 2001. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27092/>
30. Mellman I. Dendritic cells: master regulators of the immune response. *Cancer Immunol Res*. settembre 2013;1(3):145–9.
31. McGovern N, Shin A, Low G, Low D, Duan K, Yao LJ, et al. Human fetal dendritic cells promote pre-natal T cell immune-suppression through arginase-2. *Nature*. 29 giugno 2017;546(7660):662–6.
32. Schreurs RRCE, Baumdick ME, Sagebiel AF, Kaufmann M, Mokry M, Klarenbeek PL, et al. Human Fetal TNF- α -Cytokine-Producing CD4+ Effector Memory T Cells Promote Intestinal Development and Mediate Inflammation Early in Life. *Immunity*. 19 febbraio 2019;50(2):462-476.e8.
33. Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, Even J, Rodriguez P, Berthe A, et al. Human fetuses are able to mount an adultlike CD8 T-cell response. *Blood*. 15 settembre 2002;100(6):2153–8.
34. Rechavi E, Lev A, Lee YN, Simon AJ, Yinon Y, Lipitz S, et al. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Transl Med*. 25 febbraio 2015;7(276):276ra25.
35. Thilaganathan B, Nicolaides KH, Mansur CA, Levinsky RJ, Morgan G. Fetal B lymphocyte subpopulations in normal pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 1993;8(1):15–21.
36. Thilaganathan B, Mansur CA, Morgan G, Nicolaides KH. Fetal T-lymphocyte subpopulations in normal pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 1992;7(2):53–61.
37. Juretić E, Uzarević B, Petrovečki M, Juretić A. Two-color flow cytometric

- analysis of preterm and term newborn lymphocytes. *Immunobiology*. novembre 2000;202(5):421–8.
38. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol*. febbraio 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.
 39. Kang J, Raulet DH. Events that regulate differentiation of alpha beta TCR+ and gamma delta TCR+ T cells from a common precursor. *Semin Immunol*. giugno 1997;9(3):171–9.
 40. Rothenberg EV. The development of functionally responsive T cells. *Adv Immunol*. 1992;51:85–214.
 41. Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature*. 4 agosto 1988;334(6181):395–402.
 42. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. *Immunologia cellulare e molecolare*. 10^a ed. Edra;
 43. Hogquist KA, Xing Y, Hsu FC, Shapiro VS. T Cell Adolescence: Maturation Events Beyond Positive Selection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 agosto 2015;195(4):1351–7.
 44. Rackaityte E, Halkias J. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol*. 9 aprile 2020;11:588.
 45. Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, Muench MO, Beckerman KP, Busch MP, et al. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science*. 5 dicembre 2008;322(5907):1562–5.
 46. La Rocca C, Carbone F, Longobardi S, Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett*. novembre 2014;162(1 Pt A):41–8.
 47. Yu J, Liu X, Li Y, Meng S, Wu F, Yan B, et al. Maternal exposure to farming environment protects offspring against allergic diseases by modulating the neonatal TLR-Tregs-Th axis. *Clin Transl Allergy*. 17 agosto 2018;8:34.
 48. PrabhuDas M, Adkins B, Gans H, King C, Levy O, Ramilo O, et al. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines. *Nat Immunol*. marzo 2011;12(3):189–94.
 49. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci Rep*. 22 marzo 2016;6(1):23129.
 50. Mishra A, Lai GC, Yao LJ, Aung TT, Shental N, Rotter-Maskowitz A, et al. Microbial exposure during early human development primes fetal immune cells. *Cell*. 24 giugno 2021;184(13):3394-3409.e20.
 51. Szépfalusi Z, Pichler J, Elsässer S, van Duren K, Ebner C, Bernaschek G, et al. Transplacental priming of the human immune system with environmental allergens can occur early in gestation. *J Allergy Clin Immunol*. settembre 2000;106(3):530–6.
 52. Casas R, Björkstén B. Detection of Fel d 1-immunoglobulin G immune complexes in cord blood and sera from allergic and non-allergic mothers. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol*. aprile 2001;12(2):59–64.
 53. Ridings J, Nicholson IC, Goldsworthy W, Haslam R, Robertson DM, Zola H. Somatic hypermutation of immunoglobulin genes in human neonates. *Clin Exp Immunol*. maggio 1997;108(2):366–74.
 54. Fuleihan R, Ahern D, Geha RS. Decreased expression of the ligand for CD40 in newborn lymphocytes. *Eur J Immunol*. agosto 1994;24(8):1925–8.

55. Brugnoli D, Airò P, Graf D, Marconi M, Lebowitz M, Plebani A, et al. Ineffective expression of CD40 ligand on cord blood T cells may contribute to poor immunoglobulin production in the newborn. *Eur J Immunol.* agosto 1994;24(8):1919–24.
56. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature.* aprile 1983;302(5909):575–81.
57. Li Z, Woo CJ, Iglesias-Ussel MD, Ronai D, Scharff MD. The generation of antibody diversity through somatic hypermutation and class switch recombination. *Genes Dev.* 1 gennaio 2004;18(1):1–11.
58. Fadel S, Sarzotti M. Cellular immune responses in neonates. *Int Rev Immunol.* 2000;19(2–3):173–93.
59. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 7 aprile 2021;11:631972.
60. Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract - PubMed [Internet]. [citato 8 giugno 2023]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10232646/>
61. Siegrist CA. Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine.* 14 maggio 2001;19(25–26):3331–46.
62. Wheeley SM, Jackson PT, Boxall EH, Tarlow MJ, Gatrad AR, Anderson J, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV): a comparison of two prophylactic schedules. *J Med Virol.* novembre 1991;35(3):212–5.
63. Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 febbraio 2017;2(2):CD008545.
64. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, DeStefano F, Groom HC, Jackson ML, et al. Association Between Estimated Cumulative Vaccine Antigen Exposure Through the First 23 Months of Life and Non-Vaccine-Targeted Infections From 24 Through 47 Months of Age. *JAMA.* 6 marzo 2018;319(9):906–13.
65. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, et al. Addressing Parents' Concerns: Do Multiple Vaccines Overwhelm or Weaken the Infant's Immune System? *Pediatrics.* 1 gennaio 2002;109(1):124–9.
66. Otto S, Mahner B, Kadow I, Beck JF, Wiersbitzky SKW, Bruns R. General Non-specific Morbidity is Reduced After Vaccination Within the Third Month of Life - the Greifswald Study. *J Infect.* 1 settembre 2000;41(2):172–5.
67. Stowe J, Andrews N, Taylor B, Miller E. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine.* 25 febbraio 2009;27(9):1422–5.
68. Brunell PA, Novelli VM, Lipton SV, Pollock B. Combined vaccine against measles, mumps, rubella, and varicella. *Pediatrics.* giugno 1988;81(6):779–84.
69. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, Adelman T, Ensor K, Ngai A, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of concomitant injections in separate locations of M-M-R II, VARIVAX and TETRAMUNE in healthy children vs. concomitant injections of M-M-R II and TETRAMUNE followed six weeks later by VARIVAX. *Pediatr Infect Dis J.* novembre 1998;17(11):980–5.
70. Dashefsky B, Wald E, Guerra N, Byers C. Safety, tolerability, and immunogenicity of concurrent administration of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (meningococcal protein conjugate) with either measles-mumps-rubella vaccine or diphtheria-tetanus-pertussis and oral poliovirus vaccines in 14-

- 23-month-old infants. *Pediatrics*. aprile 1990;85(4 Pt 2):682–9.
71. Mor G, Aldo P, Alvero AB. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nat Rev Immunol*. agosto 2017;17(8):469–82.
72. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*. gennaio 2007;25(1):21–39.
73. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and Infection. *N Engl J Med*. 5 giugno 2014;370(23):2211–8.
74. Maternal Immunization | NEJM [Internet]. [citato 9 giugno 2023]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1509044>
75. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG Placental Transfer in Healthy and Pathological Pregnancies. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:985646.
76. *Ärztblatt DÄG Redaktion Deutsches. Deutsches Ärzteblatt. Vaccination in Pregnancy* (16.04.2021). Disponibile su: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article?id=218616>
77. Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol*. aprile 2010;39 Suppl 1(Suppl 1):i102-109.
78. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 25 ottobre 2014;384(9953):1521–8.
79. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Weintraub E, Vazquez-Benitez G, McNeil MM, et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. novembre 2015;126(5):1069–74.
80. Read by QxMD [Internet]. [citato 10 giugno 2023]. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. Disponibile su: <https://read.qxmd.com/read/28178054/safety-of-tetanus-diphtheria-and-pertussis-vaccination-during-pregnancy-a-systematic-review>
81. Vaccinations/Immunizations During Pregnancy: Practice Essentials, Influenza, Tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) [Internet]. [citato 10 giugno 2023]. Disponibile su: <https://emedicine.medscape.com/article/2500098-overview>
82. Arora M, Lakshmi R. Vaccines - safety in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1 ottobre 2021;76:23–40.
83. Salute M della. Donne in età fertile e in gravidanza. Disponibile su: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4809&area=vaccinazioni&menu=fasce>
84. Ten health issues WHO will tackle this year [Internet]. Disponibile su: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
85. MacDonald NE. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 14 agosto 2015;33(34):4161–4.
86. Lafnitzegger A, Gaviria-Agudelo C. Vaccine Hesitancy in Pediatrics. *Adv Pediatr*. agosto 2022;69(1):163–76.
87. Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, Smith DMD, Paterson P. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine*. 17 aprile

2014;32(19):2150–9.

88. Dubé E, Gagnon D, Nickels E, Jeram S, Schuster M. Mapping vaccine hesitancy—Country-specific characteristics of a global phenomenon. *Vaccine*. 20 novembre 2014;32(49):6649–54.

89. Streefland P, Chowdhury AM, Ramos-Jimenez P. Patterns of vaccination acceptance. *Soc Sci Med* 1982. dicembre 1999;49(12):1705–16.

90. Feldman-Savelsberg P, Ndonko FT, Schmidt-Ehry B. Sterilizing vaccines or the politics of the womb: retrospective study of a rumor in Cameroon. *Med Anthropol Q*. giugno 2000;14(2):159–79.

91. Puri N, Coomes EA, Haghbayan H, Gunaratne K. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. *Hum Vaccines Immunother*. 1 novembre 2020;16(11):2586–93.

92. de Albuquerque Veloso Machado M, Roberts B, Wong BLH, van Kessel R, Mossialos E. The Relationship Between the COVID-19 Pandemic and Vaccine Hesitancy: A Scoping Review of Literature Until August 2021. *Front Public Health*. 28 settembre 2021;9:747787.

93. Smith PJ, Humiston SG, Parnell T, Vannice KS, Salmon DA. The association between intentional delay of vaccine administration and timely childhood vaccination coverage. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2010;125(4):534–41.

94. Brunson EK. The impact of social networks on parents' vaccination decisions. *Pediatrics*. maggio 2013;131(5):e1397-1404.

95. Jones AM, Omer SB, Bednarczyk RA, Halsey NA, Moulton LH, Salmon DA. Parents' source of vaccine information and impact on vaccine attitudes, beliefs, and nonmedical exemptions. *Adv Prev Med*. 2012;2012:932741.

96. Smith PJ, Humiston SG, Marcuse EK, Zhao Z, Dorell CG, Howes C, et al. Parental delay or refusal of vaccine doses, childhood vaccination coverage at 24 months of age, and the Health Belief Model. *Public Health Rep Wash DC* 1974. 2011;126 Suppl 2(Suppl 2):135–46.

97. Freed GL, Clark SJ, Butchart AT, Singer DC, Davis MM. Parental vaccine safety concerns in 2009. *Pediatrics*. aprile 2010;125(4):654–9.

98. Full article: Understanding vaccination resistance: moving beyond risk [Internet]. [citato 25 giugno 2023]. Disponibile su: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13698570310001606978>

99. Opel DJ, Heritage J, Taylor JA, Mangione-Smith R, Salas HS, Devere V, et al. The architecture of provider-parent vaccine discussions at health supervision visits. *Pediatrics*. dicembre 2013;132(6):1037–46.

100. Paulussen TGW, Hoekstra F, Lanting CI, Buijs GB, Hirasing RA. Determinants of Dutch parents' decisions to vaccinate their child. *Vaccine*. 30 gennaio 2006;24(5):644–51.

101. Dempsey AF, Schaffer S, Singer D, Butchart A, Davis M, Freed GL. Alternative vaccination schedule preferences among parents of young children. *Pediatrics*. novembre 2011;128(5):848–56.

102. Napolitano F, D'Alessandro A, Angelillo IF. Investigating Italian parents' vaccine hesitancy: A cross-sectional survey. *Hum Vaccines Immunother*. 3 luglio 2018;14(7):1558–65.

103. Giambi C, Fabiani M, D'Ancona F, Ferrara L, Fiacchini D, Gallo T, et al. Parental vaccine hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine*. 1 febbraio 2018;36(6):779–87.

104. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Long SJ, et al. Factors underlying parental decisions about combination childhood vaccinations including MMR: a systematic review. *Vaccine*. 11 giugno 2010;28(26):4235–48.
105. Ames HM, Glenton C, Lewin S. Parents' and informal caregivers' views and experiences of communication about routine childhood vaccination: a synthesis of qualitative evidence. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 febbraio 2017;2(2):CD011787.
106. Rapporto annuale sull'evento nascita in Italia, i dati 2021 su gravidanza e parto [Internet]. [citato 6 luglio 2023]. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&id=6025#
107. Natalità e fecondità della popolazione residente - Anno 2021 [Internet]. 2022. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/archivio/279006>
108. deputati C dei. Documentazione parlamentare. 2023. Ultimi dati ISTAT sulla natalità in Italia in occasione del Convegno Farminindustria del 1° marzo 2023. Disponibile su: https://temi.camera.it/leg19/post/OCD15_14921/ultimi-dati-istat-sulla-natalita-italia-occasione-del-convegno-farminindustria-del-1-marzo-2023.html
109. Stranieri residenti al 1° gennaio: Liguria [Internet]. Disponibile su: <http://dati.istat.it/Index.aspx?QueryId=19111>
110. La-salute-riproduttiva-della-donna-1.pdf [Internet]. Disponibile su: <https://www.istat.it/it/files/2018/03/La-salute-riproduttiva-della-donna-1.pdf>