

Profilassi della Ophthalmia neonatorum

Raccomandazioni sulla procedura della profilassi della Ophthalmia neonatorum

in Italia: documento congiunto SIN-SIGO-SIMP

Introduzione

L'*Ophthalmia neonatorum* è una forma grave di infezione oculare del neonato che insorge entro le prime quattro settimane di vita. L'agente eziologico tradizionalmente responsabile delle forme più gravi è la *Neisseria gonorrhoeae*, ma attualmente vengono incluse nella definizione di *Ophthalmia neonatorum* anche altre forme di congiuntivite neonatale, in particolare quella da *Chlamydia trachomatis* (1).

In Europa, nel tardo '800, una quota significativa di persone sviluppò cecità secondaria a infezione neonatale da *Neisseria gonorrhoeae*. Da qui il successo della profilassi oftalmica universale neonatale, ideata dal Prof. Credè, che ridusse drasticamente i casi di congiuntivite nei neonati sottoposti a somministrazione locale di nitrato d'argento alla nascita (2,3).

Oggi la situazione epidemiologica è notevolmente cambiata. Negli USA, dove è raccomandata la profilassi universale, la congiuntivite da *Neisseria gonorrhoeae* ha un'incidenza stimata di 0,4 per 100.000 nati vivi (anni di riferimento 2013-2017), mentre quella da *Chlamydia trachomatis* è stata valutata (nel 2015) pari a 2,1 per 100.000 nati vivi (4,5). Nel Regno Unito, dove la profilassi oftalmica universale è stata abbandonata negli anni '50, l'incidenza di congiuntivite neonatale da *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* è risultata, nel 2013, rispettivamente pari a 3,7 e 6,9 per 100.000 nati vivi (6,7). Nello stesso territorio, nei primi 25 anni di abbandono della pratica della profilassi oftalmica universale, non sono stati riportati casi di cecità infantile conseguente a infezione gonococcica (8).

Negli anni si è osservata, nei paesi avanzati, una riduzione dell'incidenza delle congiuntiviti neonatali da *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, soprattutto in conseguenza dell'introduzione dello screening prenatale delle infezioni sessualmente trasmissibili nelle gestanti. Queste ultime sono infatti molto più frequenti nei Paesi a basso livello di sviluppo socio-economico rispetto a quelli con assistenza sanitaria maggiormente avanzata e maggiori risorse economiche. Le infezioni da *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e altri batteri Gram-negativi rappresentano le principali cause dei rimanenti casi (30-50%) di *Ophthalmia neonatorum*, mentre le infezioni virali sono meno frequenti e possono essere causate da herpes simplex virus, adenovirus o enterovirus (1).

Il fattore di rischio principale della *Ophthalmia neonatorum* da *Neisseria gonorrhoeae* o da *Chlamydia trachomatis* è la presenza di una infezione nella madre, che molto spesso, anche in gravidanza, si presenta asintomatica (9,10).

Nelle madri con infezione da *Neisseria gonorrhoeae* non sottoposte a terapia, il rischio di trasmissione è pari al 30-50% dei neonati (11-13). Di questi si stima che il 20% può sviluppare ulcerazione corneale (14).

Nelle madri infette da *Chlamydia trachomatis*, il trattamento con eritromicina o amoxicillina in gravidanza sembra ridurre la frequenza della positività delle colture materne, la rottura prematura delle membrane, il parto pretermine e la nascita di neonati di basso peso. Quando le madri infette non vengono sottoposte a terapia, il neonato ha un rischio medio del 15% (range 8-44%) di acquisire l'infezione, che nel 25-50% dei casi è una congiuntivite e nel 5-20% dei casi una polmonite, che richiede terapia sistemica (15-17).

La Normativa sulla prevenzione della Ophthalmia neonatorum in Italia

La prevenzione della *Ophthalmia neonatorum* in Italia è stata per decenni regolata da una legge della prima metà del '900. Nel 1940 fu infatti emanato un Decreto Ministeriale per regolamentare l'esercizio professionale delle ostetriche che comprendeva anche indicazioni riguardo la profilassi oculare della congiuntivite da gonococco nel neonato (18). Esso prevedeva che l'ostetrica effettuasse come procedura preventiva la detersione oculare e la successiva somministrazione congiuntivale di una soluzione di nitrato d'argento all'1%, di protargolo al 5% o di argirolo al 15%. Nel 1975, un nuovo decreto (DPR 7 marzo 1975, n. 163) stabiliva che l'ostetrica, appena espletato il parto e dopo aver prestato le prime cure al neonato, dovesse eseguire la profilassi oftalmica secondo le istruzioni del Ministero della Sanità (19). Tale decreto è stato abrogato dalla legge n. 42 del 1999. In essa viene definito il campo proprio di attività e di responsabilità delle professioni sanitarie, che è "determinato dai contenuti dei decreti ministeriali istitutivi dei relativi profili professionali e degli ordinamenti didattici dei rispettivi corsi di diploma universitario e di formazione post-base, nonché degli specifici codici deontologici, fatte salve le competenze previste per le professioni mediche e per le altre professioni del ruolo sanitario, per l'accesso alle quali è richiesto il possesso del diploma di laurea, nel rispetto reciproco delle specifiche competenze professionali" (20). In questa legge, come nei profili professionali, non viene definita l'obbligatorietà della profilassi oftalmica alla nascita, né viene stabilito cosa somministrare, chi deve farlo o i relativi tempi di somministrazione. Infine, nelle ultime linee guida sulla gravidanza fisiologica, elaborate nel 2011 da Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità (ISS) e Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria, la profilassi oftalmica è descritta come efficace e sicura, ma non c'è alcun invito o indicazione ad effettuarla come obbligo o come raccomandazione (21). Per avere indicazioni sulla procedura e sui farmaci da utilizzare bisogna fare riferimento alle linee guida internazionali attualmente vigenti dei Centers for Disease Control and Prevention (CDCs) di Atlanta e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Sia i CDCs che l'OMS raccomandano che tutte le gestanti,

nel primo trimestre di gravidanza, effettuino un tampone cervico-vaginale di screening, da ripetere al termine del terzo trimestre, soprattutto nelle donne con fattori di rischio specifici (22-24). In presenza di infezione trattata è comunque raccomandata la ripetizione del test nella donna e nel partner tre mesi dopo il termine della terapia, a causa dell'elevato rischio di reinfezione. In caso di negatività del tampone di screening, il rischio di infezione del neonato è praticamente inesistente.

Le linee guida 2011 sulla gravidanza fisiologica raccomandano di offrire alle gestanti lo screening per gonorrea e per *Chlamydia trachomatis* in presenza di fattori di rischio riconosciuti alla prima visita prenatale, con eventuale ripetizione dello screening nel terzo trimestre (21).

La profilassi oculare nel mondo

La profilassi oculare universale e obbligatoria è stata abbandonata da alcuni decenni in diversi Stati, tra i quali Danimarca, Norvegia, Svezia, Francia e Gran Bretagna. In Canada essa è regolata in maniera diversa tra le varie province e territori (25). Dal 2015, la Canadian Paediatric Society non raccomanda più la profilassi di routine con l'eritromicina, unico farmaco attualmente disponibile in questo stato; la raccomandazione rivolta a pediatri e neonatologi canadesi è quella di sollecitare la modifica dei regolamenti di quei territori ove ancora persiste l'obbligo di somministrare la profilassi ai neonati (9). Negli Stati Uniti, i CDCs, l'*American Academy of Pediatrics* e l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ritengono ancora opportuna e necessaria la somministrazione di eritromicina unguento oftalmico allo 0,5% come profilassi universale per la congiuntivite gonococcica, considerando tale pratica efficace e poco costosa (26-28).

Attualmente l'OMS (24,29) raccomanda la profilassi oftalmica neonatale universale mediante l'impiego dei seguenti prodotti, in relazione alla disponibilità locale:

unguento di Tetraciclina Cloridrato 1%

unguento di Eritromicina 0,5%

soluzione di Iodopovidone 2,5% (a base d'acqua)

soluzione di Nitrato d'Argento 1%

unguento al Cloramfenicolo 1%.

Secondo l'OMS, i benefici di tale pratica superano il rischio di congiuntivite chimica iatrogena conseguente. Si tratta di raccomandazioni generali, che coinvolgono tutti i Paesi, sia quelli a basso livello di sviluppo economico che quelli avanzati. Per quanto riguarda la scelta del prodotto da utilizzare tra quelli elencati, seppure alcuni di questi sembrano fornire una maggiore protezione (tetraciclina cloridrato, eritromicina o iodopovidone), qualsiasi di quelli presenti nella lista può essere somministrato. Il nitrato d'argento previene efficacemente la *Ophthalmia neonatorum* gonococcica; tuttavia, il suo uso è stato notevolmente limitato per il timore di provocare congiuntivite chimica (30).

La profilassi in Italia

Dopo l'abrogazione della legge del 1940 non vi sono stati chiari aggiornamenti della legge italiana sulla normativa specifica inerente la profilassi oculare universale. In particolare non sono mai state mai più espresse chiare indicazioni in merito all'obbligatorietà della procedura, ai prodotti da utilizzare, alle figure professionali deputate alla somministrazione, ai tempi e alle modalità di somministrazione. Se volessimo ancora seguire le indicazioni della abrogata legge dovremmo utilizzare ancora il nitrato d'argento all'1%, nonostante il rischio della congiuntivite chimica. In una interrogazione parlamentare posta al Ministero della Sanità nel 1994, è stato chiesto se "non si ritenga ormai obsoleta una misura obbligatoria erga omnes per un pericolo ormai molto remoto". Tale quesito rimase senza risposta ufficiale (31).

Incidenza delle infezioni da *Neisseria gonorrhoeae* e da *Chlamydia trachomatis* in Italia

L'infezione da *Neisseria gonorrhoeae* è soggetta in Italia a notifica obbligatoria in classe II. Nel 2018, nel nostro paese, sono stati segnalati 905 casi di gonorrea pari a un'incidenza di 1,5 casi per 100.000 abitanti, tra le più basse in Europa (32). È stata osservata una maggiore prevalenza nel sesso maschile (rapporto 6,1 maschi ogni femmina colpita), tra i soggetti con più di un partner sessuale nei sei mesi precedenti la valutazione e nei soggetti di età compresa tra i 15 e i 24 anni. Dal 2009 al 2020, il Sistema di sorveglianza sulle infezioni sessualmente trasmesse, coordinato dall'ISS, ha riscontrato una prevalenza di positività nelle donne soggette a test pari allo 0,1% (versus il 2,6% negli uomini) nella popolazione ad alto rischio, per lo più con almeno una infezione sessualmente trasmessa (33).

Relativamente alle infezioni da *Chlamydia trachomatis*, l'infezione non è soggetta a notifica obbligatoria in Italia. Dati dell'ISS del 2019 riportano dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2020 un totale di 10.492 nuovi casi di infezione da *Chlamydia trachomatis* (33). Il 69,5% dei casi è stato diagnosticato in uomini e il 30,5% in donne. Il 20,9% dei soggetti era di nazionalità straniera, di questi la maggior parte proveniva da altri Paesi europei e dall'Africa (rispettivamente 49% e 29%). Il 57,1% dei soggetti ha riferito di avere avuto da due a cinque partner sessuali nei sei mesi precedenti e il 12,3% da sei in su. Relativamente alla modalità di trasmissione, il 53,4% dei casi è stato segnalato in maschi eterosessuali, il 14,5% in maschi omosessuali e il 32,2% in donne. Nel 2020, sono stati segnalati 600 nuovi casi di infezione da *Chlamydia trachomatis* in Italia. Purtroppo i casi di congiuntivite neonatale dovuta a questi due agenti infettivi, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*, non sono sottoposti a sorveglianza specifica e quindi non vengono rilevati.

I dati della survey nazionale della Società Italiana di Neonatologia

Nel 2021, la Società Italiana di Neonatologia ha condotto, grazie al lavoro del gruppo di studio di Infettivologia neonatale, un'indagine nazionale mediante la divulgazione di un questionario, che è stato inviato ai responsabili dei 416 punti nascita italiani. La risposta ai quesiti è pervenuta da 303 responsabili dei centri nascita (72,3%). Al fine di avere un campione di popolazione maggiormente rappresentativo della realtà nazionale in un arco temporale esteso sono stati richiesti nel questionario i dati relativi al triennio 2018-2020. I risultati raccolti riguardano 1.041.384 neonati, che corrispondono all'82,3% dei nati in Italia nel triennio considerato: tutti i neonati sono stati sottoposti alla profilassi oculare con antibiotici nelle prime ore di vita. La maggior parte dei neonati è stata sottoposta a profilassi oftalmica con farmaci diversi da quelli raccomandati dall'OMS. Solo una piccola percentuale di neonati, pari al 4,2%, ha ricevuto tetraciclina e solo il 3,6% dei neonati ha ricevuto cloramfenicolo. Le concentrazioni di principio attivo nei colliri utilizzati sono risultate diverse da quelle raccomandate, con frequente utilizzo di più principi attivi insieme e di preparazioni in collirio piuttosto che in unguento. La confezione monodose, che sarebbe fortemente raccomandata per prevenire i contagi fra i pazienti, è stata utilizzata solo nel 53,3% dei neonati, mentre la restante quota è stata trattata con confezioni multiuso. Relativamente agli agenti eziologici, nel triennio considerato sono stati segnalati 12 casi di infezione congiuntivale da *Chlamydia trachomatis* (0,001% dei neonati) e nessun caso di congiuntivite da *Neisseria gonorrhoeae*.

Raccomandazione inter-societaria SIN-SIGO-SIMP per la profilassi della Ophthalmia neonatorum in Italia

In relazione a quanto illustrato, considerando la bassa incidenza di congiuntiviti da *Chlamydia trachomatis* e da *Neisseria gonorrhoeae* osservati nei neonati inclusi nell'indagine nazionale, considerando l'attuale carenza sul territorio nazionale dei farmaci raccomandati dai CDCs e dall' OMS, vista l'assenza di una normativa

specifica sulla obbligatorietà della profilassi oculare nel neonato, la Società Italiana di Neonatologia (SIN), la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO) e la Società Italiana di Medicina Perinatale (SIMP), hanno ritenuto di dover formulare il presente documento congiunto, con l'obiettivo di fornire indicazioni condivise per il migliore approccio preventivo delle congiuntiviti neonatali contratte al momento del parto. Gli obiettivi della raccomandazione sono due:

1. uniformare sul territorio nazionale la procedura di prevenzione basandosi sulle evidenze
2. evitare la somministrazione di antibiotici ai neonati, inutili e dannosi se utilizzati senza indicazioni precise

Fondamentale ai fini del successo di questa iniziativa è l'approccio multidisciplinare, ostetrico-ginecologico, neonatologico ed infermieristico, che consente di avviare l'attività di prevenzione primaria sin dalle prime epoche della gestazione.

Per quanto detto, vista la bassa incidenza di congiuntiviti neonatali da *Neisseria gonorrhoeae* e da *Chlamydia trachomatis* nella popolazione italiana, si raccomanda di:

- 1) non eseguire la profilassi oftalmica a tutti i neonati alla nascita
- 2) eseguire lo screening per le malattie a trasmissione sessuale nelle gestanti a rischio, all'inizio della gravidanza, includendo un tampone vulvovaginale per *Neisseria gonorrhoeae* e per *Chlamydia trachomatis*, che deve essere eventualmente ripetuto nel terzo trimestre in caso di persistenza dei fattori di rischio. Questi ultimi sono quelli elencati nelle linee guida sulla gravidanza fisiologica (donne con partner sessuali multipli, pregresse infezioni sessualmente trasmesse o provenienza da aree con elevata prevalenza di malattia quali paesi dell'Europa dell'Est, del Sud-Est Asiatico, dell'Africa e della America Latina). Le donne senza fattori di rischio che non hanno eseguito il tampone vaginale durante la gravidanza sono da considerarsi negative.

- 3) eseguire, ai fini del trattamento materno e non della profilassi del neonato, lo screening per *Neisseria gonorrhoeae* e per *Chlamydia trachomatis* al momento del parto o nell'immediato postpartum soltanto alle donne con fattori di rischio, le quali non hanno eseguito lo screening durante la gravidanza (27). In attesa dell'esito del tampone materno il neonato asintomatico viene regolarmente dimesso dal punto nascita. La madre sarà richiamata per la comunicazione dell'esito del tampone vaginale. In caso di comparsa di sintomatologia il neonato deve essere rivalutato dal pediatra di famiglia o del punto nascita o dal pediatra di fiducia della famiglia.
- 4) non sottoporre a tampone oculare i neonati di donne a rischio che non hanno eseguito il tampone o di donne positive al tampone vaginale per *Chlamydia trachomatis*, anche non trattate, in assenza di sintomi clinici di congiuntivite.
- 5) non sottoporre a terapia sistemica i neonati di donne positive anche se colonizzati (tampone positivo per *Chlamydia trachomatis*) in assenza di sintomatologia congiuntivale e/o respiratoria alla nascita ma seguirli con un follow up clinico per osservare l'eventuale comparsa di sintomi.
- 6) non sottoporre a profilassi oftalmica tutti i nati da donne positive allo screening per *Chlamydia trachomatis* non trattate; sottoporre, invece, a follow up clinico i neonati, sia che siano nati da parto vaginale che da taglio cesareo, per riconoscere precocemente eventuali segni di congiuntivite, che in genere si manifesta tra 5 e 14 giorni di vita, o di polmonite, che ha una insorgenza più tardiva, tra 4 e 12 settimane (27) da parte dal pediatra di famiglia o del punto nascita o dal pediatra di fiducia della famiglia.
- 7) eseguire il trattamento del neonato sintomatico, figlio di madre positiva e non trattata per *Chlamydia trachomatis*, mediante somministrazione di eritromicina 50 mg/Kg/die per via orale, suddivisa in 4 somministrazioni per 14 giorni (27,34) o di azitromicina 20 mg/kg/die in mono-somministrazione per via orale per 3 giorni (27,29).
- 8) eseguire la profilassi oftalmica con eritromicina unguento 0,5% o con tetraciclina pomata oftalmica all'1% o con cloramfenicolo unguento oftalmico all'1%, da somministrare subito dopo la nascita, ai nati da

gravidanza non seguita (meno di tre visite ostetriche eseguite dall'inizio della gestazione) ed a rischio di malattie sessualmente trasmesse, situazione nella quale si presume che non sia stata effettuata alcuna prevenzione primaria per malattie sessualmente trasmissibili nelle gestanti.

- 9) sottoporre il neonato asintomatico, figlio di madre positiva per *Neisseria gonorrhoeae*, non trattata o trattata in maniera inadeguata, alla somministrazione di una dose di 25-50 mg/Kg di Ceftriaxone per via intramuscolare o per via endovenosa fino ad un massimo di 250 mg totali o di Cefotaxime 100 mg/Kg per via intramuscolare o per via endovenosa nei casi di neonati ai quali il ceftriaxone è controindicato (per infusione ev continua di calcio, come nei casi di nutrizione parenterale in corso); in caso di congiuntivite gonococcica non complicata, trattare con una dose di Ceftriaxone 125 mg/kg per via intramuscolare o per via endovenosa (50 mg/Kg nel LBW) o di Cefotaxime 100 mg/Kg per via intramuscolare o per via endovenosa nei casi di neonati ai quali il Ceftriaxone è controindicato (per infusione ev continua di calcio) (10,27,34).
- 10) eseguire, nel neonato sintomatico con infezione gonococcica disseminata, terapia con Ceftriaxone 50 mg/Kg ogni 24 ore (o Cefotaxime 25 mg/Kg ogni 12 ore) per 7 giorni (34); in caso di meningite documentata, trattare con 75 mg/Kg ogni 24 ore (o Cefotaxime 25 mg/Kg ogni 12 ore) per 10 – 14 giorni (27,34).

BIBLIOGRAFIA:

- 1) American Academy of Pediatrics. Prevention of neonatal ophthalmia. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 880–882
- 2) Crede CS. Ophthalmia neonatorum in newborn children [Die verhütung der augenentzündung der neugeborenen]. *Archiv für Gynaekologie* 1881;17:50-3
- 3) Kapoor VS, Evans JR, Vedula SS. Interventions for preventing ophthalmia neonatorum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 21;9(9):CD001862.
- 4) US Preventive Services Task Force. Ocular Prophylaxis for Gonococcal Ophthalmia Neonatorum: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;321(4):394–398.

- 5) Kreisel K, Weston E, Braxton J, Llata E, et al. Keeping an Eye on Chlamydia and Gonorrhea Conjunctivitis in Infants in the United States, 2010–2015. *Sexually Transmitted Diseases*. 2017; 44(6):356–8.
- 6) HIV and Sexually Transmitted Infections Department. All new episodes seen at GUM clinics: 1999–2003, Country specific tables. London: Health Protection Agency Centre for Infections, 2004.
- 7) Office for National Statistics. Birth statistics: Review of the Registrar General on births and patterns of family building in England and Wales, 2003. London: Office for National Statistics, 2004.
- 8) Wahlberg V. Reconsideration of Crede' prophylaxis. A study of maternity and neonatal care. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982; 295:1–73.
- 9) Moore DL, MacDonald NE; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing ophthalmia neonatorum. *Paediatr Child Health*. 2015 Mar;20(2):93–6
- 10) Armstrong JH, Zacarias F, Rein MF. Ophthalmia neonatorum: a chart review. *Pediatrics* 1976;57:884–92.
- 11) Laga M, Naamara W, Brunham RC, D'Costa LJ, Nsanze H, Piot P, Kunitomo D, Ndinya-Achola JO, Slaney L, Ronald AR, et al. Single-dose therapy of gonococcal ophthalmia neonatorum with ceftriaxone. *N Engl J Med*. 1986 Nov 27;315(22):1382–5.
- 12) Davidson HH, Hill JH, Eastman NJ. Penicillin in the prophylaxis of ophthalmia neonatorum. *J Am Med Assoc* 1951;145(14):1052–5.
- 13) European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019
- 14) Forbes GB, Forbes GM. Silver nitrate and the eye of the newborn. Credé's contribution to preventive medicine. *Am J Dis Child* 1971;121(1):1–3.
- 15) American Academy of Pediatrics. *Chlamydia trachomatis*. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2018; 276–283
- 16) Rosenman MB, Mahon BE, Downs SM, Kleiman MB. Oral erythromycin prophylaxis vs watchful waiting in caring for newborns exposed to *Chlamydia trachomatis*. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003 Jun;157(6):565–71.
- 17) Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER, et al. Erythromycin ointment for ocular prophylaxis of neonatal chlamydial infection. *JAMA* 1980; 244:2291–3.
- 18) Gazzetta Ufficiale del Regno d'Italia, n. 249, 23-X-1940, XVIII, Decreto ministeriale 11 Ottobre 1940-XVIII
- 19) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 147, 6 -VI – 1975, Decreto del Presidente della Repubblica 7 Marzo 1975, n. 163
- 20) Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, n. 140, 2 - III – 1999, Legge 26 Febbraio 1999, n. 42
- 21) Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Centro per la valutazione dell'efficacia dell'assistenza sanitaria. Linee Guida Gravidanza Fisiologica, Aggiornamento 2011 (https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf, consultato in data 08/07/2022)
- 22) CDC 2021, Sexually Transmitted Infection (STI) Treatment Guidelines Update Webinar (https://npin.cdc.gov/sites/default/files/CDC_STI_Transcript_FINAL_0114.pdf, consultato in data 08/07/2022)

- 23) Centers for Disease Control and Prevention, Sexually Transmitted Infection Tx Quick Guide (https://www.cdc.gov/stiapp/gonorrhea_neonates.html, consultato in data 08/07/2022)
- 24) Global HIV, Hepatitis and Sexually Transmitted Infections Programmes, Guidelines Review Committee, World Health Organization. WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae. World Health Organization 2016, ISBN 978 92 4 154969 1
- 25) Darling EK, McDonald H. A meta-analysis of the efficacy of ocular prophylactic agents used for the prevention of gonococcal and chlamydial ophthalmia neonatorum. J Midwifery Womens Health 2010;55(4):319-27
- 26) US Preventive Services Task Force. Ocular Prophylaxis for gonococcal Ophthalmia Neonatorum: US preventive Services Task Force reaffirmation Recommendation statement. JAMA. 2019;321(4):394–8.
- 27) American Academy of Pediatrics. Neonatal Ophthalmia. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021–2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd ed. American Academy of Pediatrics; 2021.
- 28) American Academy of Pediatrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for Perinatal Care. Eighth Edition ed 2017
- 29) WHO recommendations on newborn health: guidelines approved by the WHO. Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2017
- 30) Nishida H, Risemberg HM. Silver nitrate ophthalmic solution and chemical conjunctivities. Pediatrics. 1975 Sep;56(3):368-73
- 31) Camera dei Deputati. Parlamento Italiano. Interrogazione a risposta scritta 4/05397 presentata da Valpiana Tiziana in data 17/11/1994. (<http://documenti.camera.it/apps/commonServices/getDocumento.ashx?sezione=lavori&tipoDoc=sicross&idlegislatura=12&ramo=CAMERA&stile=9&idDocumento=4-05397>, consultato in data 08/07/2022)
- 32) European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea - Annual Epidemiological Report for 2018. Surveillance report 25 May 2020
- 33) Notiziario ISS “Le Infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due Sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2020” (Volume 35, n. 6, 2022) pubblicato a giugno 2022
- 34) Società Italiana di Neonatologia. Neofarm SIN, app di Farmacoterapia Neonatale. (<https://www.sin-neonatologia.it/app-neofarm-sin/>, consultato in data 08/07/2022)