

Screening neonatale
della
PERDITA CONGENITA DELL'UDITO

Rapporto tecnico

Marzo 2010

Autori Del Rapporto:

| | |
|------------------|--|
| Dante Baronciani | neonatologo – Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria – CeVEAS - Modena |
| Enrica Perrone | medico - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - CeVEAS - Modena |
| Roberto Buzzetti | epidemiologo |
| Natalia Cirilli | biologa |

Revisori:

| | |
|-----------------------|--|
| Paola Dalla Casa | neonatologa - responsabile gruppo di studio |
| Fabrizio De Maria | neonatologo - Azienda USL Bologna |
| Massimo Farneti | pediatra di comunità - Azienda USL Cesena |
| Alfredo Ferrari | pediatra di famiglia - Azienda USL Modena |
| Cinzia Magnani | neonatologa - Azienda USL Parma |
| Giovanni Marmi | pediatra di famiglia - Azienda USL Bologna |
| Luciana Nicoli | pediatra di comunità - Azienda USL Bologna |
| Francesco Torcetta | neonatologo - Azienda USL Modena |
| Giovanni Bianchin | otorinolaringoiatra audiologo - Azienda USL Reggio Emilia |
| Roberta Bigazzi | audiometrista - Azienda USL Cesena |
| Simona Buonomano | audiometrista - Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna |
| Elisa Calzolari | genetista - Registro IMER |
| Domenico Cuda | otorinolaringoiatra - Azienda USL Piacenza |
| Elisabetta Frejaville | Regione Emilia Romagna |
| Elisabetta Genovese | otorinolaringoiatra foniatra - Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena |
| Alessandro Martini | otorinolaringoiatra audiologo - Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara |
| Patrizia Trevisi | otorinolaringoiatra audiologa - Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara |
| Alessandro Volta | pediatra - Azienda USL Reggio Emilia |

Copia del Rapporto può essere scaricata dal sito internet: <http://www.saperidoc.it/screening>

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo Rapporto Tecnico sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali

Indice

| | |
|---|--------|
| 1. La condizione patologica da sottoporre a screening | pag.5 |
| 1.1 Definizione e gravità | |
| 1.2 Frequenza e fattori di rischio | |
| 2. Modificabilità della storia naturale ed esistenza di terapia efficace | pag.6 |
| 2.1 L'effettuazione dello screening neonatale permette un intervento terapeutico precoce? | |
| 2.2 L'intervento terapeutico precoce modifica la prognosi? | |
| 2.2.1 L'intervento di impianto cocleare | |
| 2.2.2 La politica di screening modifica gli esiti ? | |
| 2.2.3 Il trattamento precoce modifica gli esiti ? | |
| 2.3 Esistono effetti avversi associati allo screening o al trattamento precoce ? | |
| 3. I test di screening e la diagnosi | pag.13 |
| 3.1 Le Emissioni OtoAcustiche | |
| 3.2 ABR (Auditory Brainstem Response) | |
| 3.3 Validità dei test di screening | |
| 3.4 Modello a due stadi per aumentare la validità | |
| 4. Modelli di organizzazione dello screening | pag.16 |
| 4.1 Screening universale o selettivo ? | |
| 4.2 A che epoca di vita effettuare lo screening | |
| 4.3 Modello di screening a due fasi | |
| 4.4 Quali professionisti devono effettuare lo screening | |
| 4.5 La valutazione audiologica | |
| 4.6 La valutazione medica | |
| 4.7 Il trattamento | |
| 4.8 I controlli nel tempo | |
| 4.9 La comunicazione | |
| 4.10 Le infrastrutture informative | |
| 5. Valutazione dei costi | pag.20 |
| <i>Bibliografia</i> | |

La maggior parte delle informazioni presentate in questo Rapporto sono tratte da:

- documento della U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF),¹
- Linee Guida prodotte dal Joint Committee of Infant Hearing dell'American Academy of Pediatrics²

1. La condizione patologica da sottoporre a screening

1.1 Definizione e gravità

Lo screening uditivo neonatale universale (UNHS = Universal Newborn Hearing Screening) è finalizzato ad individuare i casi di perdita dell'udito: bilaterale congenita permanente, unilaterale sensoriale o permanente conduttiva; sono escluse le forme di ipoacusia acquisita o progressiva non rilevabili nel periodo neonatale.

Ci si riferisce ad una perdita dell'udito (media) di almeno 30-40 dB nella fascia di frequenza importante per l'apprendimento del linguaggio (all'incirca tra 500 e 4000 Hz). Nella revisione di un precedente documento di indirizzo (pubblicato nel 2000),³ il Joint Committee of Infant Hearing (JCIH) nel 2007 ha ampliato l'obiettivo dello screening all'individuazione di perdita dell'udito neurale (esempio: neuropatia auditoria/dissincronia) per quanto riguarda i bambini ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN).²

La perdita dell'udito non è una condizione facilmente diagnosticabile attraverso un esame obiettivo routinario; nel caso di un difetto grave (o in presenza di anomalie associate) la diagnosi è posta sovente entro i 30 mesi di vita, ma se la perdita congenita dell'udito è di modesta entità spesso la diagnosi è tardiva (fino all'età scolare).³ Per ovviare a tale ritardo, negli anni '70 venne proposto uno screening da effettuarsi attorno ai 6-9 mesi di vita (Boel test o Health Visitor Distraction Test);^{4,5} dalla fine degli anni '80 è andata sviluppandosi la ricerca mirata ad effettuare lo screening in epoca neonatale.

Il mancato riconoscimento di una perdita dell'udito comporta importanti ripercussioni sul piano della comprensione e del linguaggio. La condizione è associata a: un ritardo nello sviluppo del linguaggio e dell'apprendimento, nonché a: problemi comportamentali, diminuito benessere psicosociale, scarse capacità di adattamento e a un ridotto livello di istruzione.^{6,7,8,9}

1.2 Frequenza e fattori di rischio

La perdita congenita dell'udito colpisce da 1 a 3 neonati ogni 1.000 nati vivi.¹ Le variazioni di frequenza osservate nei diversi studi sono, in parte, determinate dai diversi criteri diagnostici adottati, dalla completezza del follow-up, nonché dai differenti protocolli di screening.

In un Rapporto di Technology Assessment la prevalenza di soggetti affetti (deficit bilaterale ≥ 40 dB) è di 133 su 100.000 (IC 95%:122-145); 112 dei 133 sono interessati dalla forma congenita, i restanti da forme acquisite o progressive.¹⁰

La quota di forme post-natali potrebbe, secondo alcuni autori, essere sottostimata (costituirebbe in realtà un quarto del totale);^{11,12,13} tale ipotesi non è tuttavia supportata da uno studio di popolazione.¹⁴ La prevalenza è più elevata tra i neonati di peso molto basso¹⁵ o tra quelli, che più in generale, necessitano di cure neonatali intensive, essendo compresa tra il 2% e il 5%.^{6,16}

La perdita congenita dell'udito è una condizione etiologicamente eterogenea, associata a fattori genetici ed ambientali.

Circa il 30% dei pazienti presenta anomalie associate (individuate circa 400 forme sindromiche con ipoacusia); nel restante 70% si tratta di una perdita congenita dell'udito non sindromica. Circa la metà dei casi di perdita congenita dell'udito è determinata da fattori genetici: 77% con modalità autosomica recessiva, 22% autosomica dominante e 1% X-linked.

Nell'indagine eziologica delle forme non sindromiche particolare rilievo ha assunto la ricerca di possibili cause genetiche. In molti casi diversi geni possono determinare lo stesso fenotipo, in altri la diversa severità o i differenti segni clinici possono essere associati a diverse mutazioni dello stesso gene.¹⁷ La mutazione del gene GJB2 è responsabile del 30-50% di tutti i casi di perdita dell'udito profonda, non sindromica.^{17,18,19,20} Il gene GJB2 codifica la connessina 26, una proteina coinvolta nella formazione del tessuto connettivo della coclea. La mutazione di questo gene è associata a diverse manifestazioni fenotipiche; vi sono casi, ben documentati, di presenza di mutazione in soggetti che risultano negativi allo screening. In alcuni casi la perdita dell'udito è associata a mutazioni in due geni indipendenti, ad esempio coinvolgenti sia il gene GJB2 che il GJB6 (quest'ultimo produce la connessina 30).

L'incidenza di perdita congenita dell'udito risulta più elevata in presenza di alcune condizioni, che dovrebbero comportare una particolare attenzione anche nel periodo post-natale:¹

- una storia familiare di un difetto uditivo neurosensoriale insorto nell'infanzia;
- l'infezione da CMV, herpes virus, rosolia, sifilide e toxoplasmosi contratta durante la gravidanza;
- le anomalie cranio-facciali che coinvolgono il cavo orale (palatoschisi), il padiglione auricolare, il condotto uditivo, l'osso temporale;
- le condizioni neonatali: quelle che richiedono trattamento con ventilazione assistita o exanguinotrasfusione;
- le sindromi associate a perdita di udito progressiva o ad esordio tardivo come: la

neurofibromatosi, l'osteopetrosi, la sindrome di Usher e altri quadri sindromici come: Waardenburg, Alport, Pendred, Jervell e Lange-Nielson;

- i disordini neurodegenerativi: la sindrome di Hunter, neuropatie sensoriali e motorie come l'atassia di Friedreich e la sindrome di Charcot-Marie-Tooth;
- le infezioni postnatali quali sepsi o meningite batterica o virale;
- il trauma cranico (in particolare se è presente emorragia sub-aracnoidea).

Tra le cause "ambientali" determinanti la perdita dell'udito un posto di rilievo ha assunto l'infezione congenita da citomegalovirus (mentre risulta ridotto il ruolo della rosolia). L'incidenza dell'infezione nei neonati varia in relazione a: età materna, parità e stato socio-economico, tra lo 0.1% e il 2%; la perdita dell'udito è presente alla nascita nel 3.9% dei neonati infetti.¹⁷ Uno studio retrospettivo evidenzia che il 10% dei neonati con ipoacusia grave e il 35% di quelli con perdita dell'udito da moderata a severa, con esordio tardivo, risulta infetto alla nascita.²¹

Per quanto riguarda i neonati ricoverati di peso molto basso (o più in generale quelli ricoverati in UTIN), stante la complessità della rete causale,

sono stati identificati alcuni fattori associati alla perdita di udito:

- l'utilizzo di amino glicosidici e diuretici, l'ipossia e iperbilirubinemia, il dolore.¹⁵
- l'esposizione prolungata all'ossigeno (maggior fattore di rischio), la patologia addominale e la pervietà del dotto arterioso necessitanti di un approccio chirurgico;¹⁶
- l'asfissia e la ventilazione assistita per 5 o più giorni.²²

E' necessario sottolineare che il 50% circa dei bambini con perdita congenita dell'udito non ha alcun fattore di rischio noto.¹ Uno studio relativo a 116 soggetti con perdita congenita dell'udito (in 68 casi bilaterale) evidenzia che nel 55.2% non è presente alcun fattore di rischio e nel 44.8% è possibile identificare il fattore eziologico: nel 60.4% di questi si evidenzia un fattore genetico, nel 18.8% un'infezione da citomegalovirus.²³

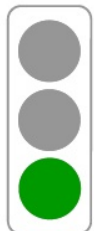
Lo studio delle cause della perdita dell'udito comporta numerosi vantaggi: l'identificazione di possibili interventi di prevenzione, un ausilio nell'interpretazione dei dati relativi agli esiti associati alla precocità dell'intervento e i benefici psicologici derivanti dall'informazione sulla causa della malattia.

Commento

La frequenza della perdita congenita dell'udito è compresa tra 1‰ e 3‰.

Un programma di screening neonatale non è in grado di individuare le forme progressive o acquisite successivamente al periodo neonatale.

Esistono una serie di fattori di rischio associati ad una maggiore probabilità di ipoacusia neurosensoriale congenita; tuttavia oltre il 50% dei bambini affetti non presenta alcun fattore di rischio e ciò rende improponibile uno screening selettivo basato sull'esistenza dei fattori di rischio.



2. Modificabilità della storia naturale ed esistenza di terapia efficace

2.1 L'effettuazione dello screening neonatale permette un intervento terapeutico precoce?

Per quanto riguarda la perdita congenita dell'udito è evidente l'esistenza di un periodo di latenza tra l'instaurarsi della condizione e il momento della sua manifestazione clinica. Il primo quesito, relativo all'efficacia di una politica di screening, riguarda quanto una diagnosi precoce possa influenzare gli esiti. In assenza di un programma di screening la diagnosi è raramente precoce. Un audit condotto

nell'Illinois, tra i genitori di 77 bambini non sottoposti a screening, evidenzia che il sospetto di ipoacusia da severa a profonda viene posto ad un'età mediana di 8 mesi, la diagnosi effettuata a 12 mesi e l'applicazione delle protesi acustiche a 15,5 mesi.²⁴ Diversi studi riportano un'epoca della diagnosi compresa tra i 12 e 25 mesi.^{25,26,27,28,29} L'età mediana alla diagnosi è attorno ai 12 mesi per i soggetti con ipoacusia profonda, per quelli con fattori di rischio o ricovero in UTIN, mentre è

compresa tra i 16 e 22 mesi per quelli che non presentano tali condizioni.^{25,27,29}

Un trial controllato non randomizzato di buona qualità (Wessex Universal Neonatal Hearing Screening Trial) ha valutato quanto lo screening svolto in epoca neonatale, versus quello effettuato a 7-8 mesi di vita (Health Visitor Distraction Test), sia in grado di influenzare la prognosi.⁷ Lo studio ha confrontato due popolazioni: 25.609 nati sottoposti allo screening neonatale e 28.172 non screenati; tutti i bambini sono stati successivamente sottoposti allo screening a 7-8 mesi di età. Lo screening neonatale comporta, rispetto alla effettuazione del solo test a 7-8 mesi di vita, una maggiore frequenza di:

- diagnosi di perdita congenita dell'udito; un rischio relativo uguale a 2.3 (IC 95%: 1.1-4.7);
- invio ai centri specialistici prima dei 6 mesi di età;
- conferma diagnostica prima dei 10 mesi di età; un Odds Ratio (aggiustato per la severità) uguale a 5.0 (IC 95%: 1.0-23.0);
- inizio del trattamento prima dei 10 mesi di età; un Odds Ratio uguale a 8.0 (IC 95%: 1.2-51.0).

Tutti i neonati reclutati sono stati inclusi in uno studio di follow-up di 8 anni.³⁰ Tale studio ha permesso di fornire stime più precise dell'efficacia pratica dello screening prenatale:

- risulta più frequente l'invio ai servizi di audiologia prima dei 6 mesi di vita (74% *vs* 31%; 95% CI 19-60%; *p*=0.001);
- l'aggiustamento per severità del danno uditivo sull'età di invio al servizio di audiologia aumenta l'Odds Ratio da 6.3 a 6.9 (IC 95%: 2.2-22.0; *p*=0.001);
- l'età di invio ai centri di audiologia risulta più bassa per i neonati sottoposti allo screening neonatale (0 mesi *vs* 8 mesi; *p*<0.001).

Sebbene l'invio ai centri di audiologia sia immediato, la presa in carico viene spesso iniziata più tardi di quanto desiderato (il 48% dopo i 18 mesi di vita).

A risultati analoghi giungono tre studi, realizzati in diversi contesti:

- per i 34 neonati diagnosticati, tra i 33.873 soggetti sottoposti ad uno screening regionale in Francia, l'età media della diagnosi è di 10 settimane versus i 17 mesi in epoca pre-screening;³¹
- tra i 65 bambini con ipoacusia (età inferiore ai 5 anni) nati in Canada, quelli sottoposti allo screening neonatale hanno una diagnosi più precoce (6.6 mesi versus 16.5 mesi);³²
- tra i 46 bambini con perdita dell'udito, studiati a Torino, l'epoca della diagnosi nei bambini sottoposti a screening è 6.8 mesi, nettamente inferiore a quella del gruppo non sottoposto a screening (29.3 mesi).³³

Una serie di studi descrittivi forniscono dati relativi allo screening senza alcun gruppo di controllo; è difficile stabilire quanto lo screening abbia anticipato l'invio al centro di audiologia (e la diagnosi), tuttavia le epoche di vita registrate nei diversi studi, se confrontate con i dati storici di popolazioni non sottoposte a screening neonatale, sembrano indicare un'efficacia dello screening:

- un importante studio è stato condotto nello Stato di New York su 69.761 neonati, arruolati in 7 centri di assistenza perinatale (8 ospedali) ove è stato implementato un programma di screening neonatale universale.^{34,35,36,37,38} L'età media della diagnosi, per gli 85 casi con ipoacusia, è di 3 mesi (range 0.5-34); l'età è lievemente superiore per le forme unilaterali (3.5; range 1-19) che per quelle ad interessamento bilaterale (3.0; 0.5-34). L'età mediana della presa in carico è 7.5 mesi;³⁵
- uno studio ha analizzato il follow-up di 169 neonati con deficit uditivo identificati durante la prima fase di un programma nazionale di screening neonatale in Inghilterra (169.487 nati).³⁹ I soggetti risultati positivi allo screening effettuano la prima visita di follow-up ad un'età mediana di 4 settimane, sono diagnosticati e presi in carico nei servizi di educazione a 10 settimane di vita e trattati con protesi acustiche a 14 settimane. I neonati ricoverati nei reparti di terapia intensiva neonatale effettuano la prima visita di follow-up a 9 settimane, la diagnosi è posta a 13 settimane e il trattamento con le protesi acustiche è effettuato a 24 settimane;
- i 291 neonati con ipoacusia, identificati nell'ambito del Colorado Newborn Hearing Screening Project (148.240 nati), sono inviati ai centri di audiologia ad un'età mediana di 2,1 mesi;⁴⁰
- gli 85 neonati con ipoacusia, registrati tra i 43.311 soggetti sottoposti a screening nello Stato di New York, sono diagnosticati ad un'età mediana di 3 mesi e ricevono le protesi acustiche a 7,4 mesi;³⁵
- tra i 32.502 neonati sottoposti allo screening in Regione Liguria, l'età media della diagnosi è di 6.7 mesi nel gruppo di neonati che presenta fattori di rischio audiologico e 6.9 mesi in quelli senza tali fattori;⁴¹
- tra i 19.700 neonati sottoposti a screening neonatale a Siena, i 35 soggetti con perdita dell'udito sono stati diagnosticati entro i 3 mesi di vita e hanno ricevuto un intervento terapeutico entro i 6 mesi.⁴²

A indiretta conferma di quanto detto, uno studio condotto negli USA, su 151 genitori di bambini di età inferiore ai 6 anni di età affetti da ipoacusia, evidenzia che:⁴³

- l'età mediana di conferma della diagnosi per ipoacusia lieve/moderata è di 4 mesi nei bambini

sottoposti a screening versus 25 mesi nei bambini non screenati, mentre nel caso di ipoacusia severa/profonda è di 2 mesi versus 15;

- nel caso di ipoacusia lieve/moderata l'età mediana di applicazione delle protesi acustiche è di 6 mesi nel gruppo sottoposto a screening versus i 30.5 mesi nei bambini non screenati; nel caso di ipoacusia severa/profonda è di 4 versus 16 mesi.

Due problemi, di non secondaria importanza rispetto alla relazione tra screening e precocità della diagnosi, sono: la copertura dello screening (popolazione reclutata) e la frequenza dei soggetti persi al follow-up, ovvero i neonati che, risultati positivi allo screening, non concludono l'iter diagnostico.

Per quanto riguarda il primo punto il JCIH indica che, al fine di garantire l'efficacia dello screening, la percentuale di reclutamento non sia inferiore al 95%;² gli studi pubblicati raggiungono solitamente tale risultato. Interessante rilevare come anche in contesti caratterizzati da una rilevante quota di parti a domicilio (51.7%) sia possibile garantire una elevata frequenza di reclutamento (96.7%).⁴⁴ Il dato sembra contrastare quanto emerge da:

- uno studio, condotto a Trieste, secondo il quale la pratica del rooming-in potrebbe condizionare una perdita di casi (40%) in fase di reclutamento;⁴⁵
- uno studio, condotto in Francia, che evidenzia una ridotta frequenza di esecuzione dello screening nel gruppo di neonati trasferiti dalla nursery alla UTIN (75.4% versus 97.5% della popolazione di nati sani).⁴⁶

Più problematico risulta il tema delle perdite al follow-up. L'JCIH indica che, al fine di garantire l'efficacia dello screening, la percentuale di soggetti che concludono l'iter diagnostico non sia inferiore al 90%;² i risultati degli studi sono spesso insoddisfacenti e indicano in tale aspetto un punto critico nell'organizzazione dello screening. Una maggiore perdita al follow-up è associata a fattori di vulnerabilità socio-culturale (povertà, appartenenza a minoranze etniche, bassa scolarità materna, giovane età della madre)^{47,48,49} nonché alle difficoltà nell'accedere al centro di riferimento.⁴⁸ Il ricovero in UTIN, determina spesso un ritardo nell'accesso al programma diagnostico.^{38,50} Una diagnosi di ipoacusia lieve o moderata (specie se unilaterale) comporta sia un ritardo di accesso alla diagnosi che una perdita al follow-up;^{36,38,40,43,48,50} I dati, registrati nello studio condotto nello Stato di New York, evidenziano la possibilità di un miglioramento nel tempo: nell'arco di 3 anni di screening la perdita al follow-up passa dal 36% all'11%.³⁶

2.2 L'intervento terapeutico precoce modifica la prognosi ?

2.2.1 L'intervento di impianto cocleare

I pazienti diagnosticati precocemente, dopo adeguata valutazione delle abilità comunicative, possono essere tempestivamente aiutati con dispositivi di amplificazione o con dispositivi sensoriali.

L'utilizzo di impianti cocleari nei neonati è divenuto maggiormente disponibile negli ultimi anni ed è solitamente preso in considerazione nei bambini con ipoacusia da severa a profonda, dopo inadeguata risposta agli apparecchi acustici.^{51,52,53,54} La ricerca sullo sviluppo neurologico, e in particolare della corteccia uditiva, suggerisce che l'impianto precoce rispetto al tardivo può portare a un più adeguato sviluppo della corteccia uditiva.^{55,56,57}

L'impianto cocleare nel primo anno di vita sembra caratterizzato da migliori esiti senza che si determinino particolari effetti collaterali:

- uno studio retrospettivo di follow-up (7 anni) relativo a 50 bambini sottoposti ad impianto cocleare ad un'età media di 9.1 mesi, evidenzia 5 casi di complicazioni minori e 3 maggiori, comparse entro i 10 mesi dall'intervento; tali dati sono sovrapponibili a quelli rilevati in soggetti sottoposti all'impianto in epoca più tardiva;⁵⁸
- uno studio ha confrontato 27 bambini sottoposti ad intervento di impianto cocleare nel primo anno di vita e 89 nel secondo anno; non si evidenziano differenze per quanto riguarda le complicanze chirurgiche e anestesologiche, mentre l'impianto precoce determinerebbe un miglioramento nello sviluppo dell'udito e del linguaggio;⁵⁹
- uno studio, condotto in Australia, ha analizzato i risultati in due gruppi di soggetti sottoposti ad impianto cocleare: in 29 bambini l'intervento è stato effettuato nel primo anno di vita (età media 0.88 anni; DS 0.15), in 87 nel secondo anno (età media 1.60 anni; DS 0.24). Non si osserva una differenza nella frequenza di effetti collaterali mentre gli esiti (linguaggio espressivo e ricettivo) risultano migliori nel gruppo operato nel primo anno di vita.⁶⁰

Una crescente letteratura sulle tecniche di impianto cocleare nei neonati e nei bambini include informazioni descrittive sugli effetti avversi:

- uno studio condotto in Grecia, relativo a 300 bambini, da 1 a 17 anni, sottoposti a impianto cocleare evidenzia il 2.3% di complicazioni chirurgiche e il 16% di secondarie;⁶¹
- non sono segnalate complicanze chirurgiche nei bambini sottoposti all'intervento al di sotto dei 12 mesi di età,^{62,63} né al di sotto dei 2 anni di età.⁶⁴

L'impianto cocleare nel primo anno di vita contempla la necessità di effettuare l'intervento in centri con specifiche competenze chirurgiche e anestesiológicas.^{65,66}

La Food and Drug Administration ha pubblicato alcune note di salute pubblica relative al rischio di meningite batterica in bambini con impianti cocleari.⁶⁷ Il rischio è più elevato nel caso di utilizzo di impianti con posizionatore (cuneo inserito accanto all'elettrodo impiantato per facilitare la trasmissione). Tra i bambini con impianto cocleare, tra il 1997 fino al 2002, prima dei 6 anni di età, si sono verificati 41 episodi di meningite batterica post-impianto tra 38 bambini;^{68,69} il 71% dei casi in soggetti con impianti con posizionatori. La proporzione dei casi di meningite diminuisce all'aumentare del tempo trascorso dall'impianto; il 20% degli episodi si verifica nelle prime 24 ore. Nessuno dei bambini con meningite è stato sottoposto a impianto cocleare prima dei 12 mesi di età; il rischio non sembra associato all'età.

2.2.2 La politica di screening modifica gli esiti ?

Una revisione sistematica avente l'obiettivo di valutare quanto una politica di screening neonatale modifichi gli esiti non ha individuato studi randomizzati e controllati rientranti nei criteri di inclusione.⁷⁰ Una seconda revisione sistematica⁷¹ ha preso in esame, rispetto alla stessa problematica, gli studi controllati non randomizzati: sono state individuate 10 pubblicazioni relative a 2 ricerche: una che confronta gli esiti in ospedali che non effettuano lo screening neonatale e ospedali che attuano tale politica,^{72,73} l'altra che confronta regioni (e periodi) con e senza una politica di screening.^{7,30,74,75,76,77,78,79} Negli studi sono stati valutati: lo sviluppo del linguaggio (ricettivo ed espressivo), le abilità comunicative e il linguaggio spontaneo; non vengono analizzati altri importanti esiti quali: la qualità di vita, lo sviluppo generale, emotivo e sociale.

Per quanto riguarda lo *sviluppo del linguaggio ricettivo* si evidenziano differenze significative a favore dello screening universale:

- utilizzando il Test for Reception of Grammar e il British Picture Vocabulary Scale la differenza media (aggiustata) tra il gruppo dei soggetti sottoposti a screening e il gruppo controllo è 0.56 (IC 95%:0.03-1.08;p=0.04);^{7,30,74-79}
- utilizzando il Minnesota Child Development Inventory si evidenzia un punteggio medio di 81.5 nel gruppo dei soggetti sottoposti a screening versus il 66.8 nel gruppo controllo (p<0.001).^{72,73}

Per quanto riguarda lo *sviluppo del linguaggio espressivo* si evidenzia che il vocabolario espressivo è minore nel gruppo controllo versus quello dei soggetti sottoposti a screening (punteggio medio 62.1 versus 82.9; p<0.001);⁷¹ il dato è confermato

da uno studio che evidenzia un trend favorevole, non statisticamente significativo, in quest'ultimo gruppo (una media aggiustata di 0.30).⁷⁹

Se si analizza complessivamente il ritardo del linguaggio (sia espressivo che ricettivo) si evidenzia che il gruppo di neonati sottoposti a screening presenta una minore frequenza di ritardo (24% versus 68%).⁷³

Per quanto riguarda le *abilità comunicative ed il linguaggio spontaneo* i vantaggi osservati nel gruppo dei bambini sottoposti a screening,⁷³ rispetto ai controlli non sono confermati in uno studio caratterizzato da una migliore metodologia.⁷⁹

Alcuni studi non compresi nella revisione sistematica producono risultati analoghi:

- uno studio condotto negli USA, relativo a 30 soggetti con ipoacusia (di cui 18 con forma bilaterale grave) e 96 controlli senza deficit, ha analizzato quanto una identificazione precoce possa influenzare gli esiti; la presa in carico precoce (primi 3 mesi di vita) è associata ad esiti migliori nello sviluppo del linguaggio (ricettivo ed espressivo) a 12-16 mesi di età;⁸⁰
- uno studio di follow-up condotto in Inghilterra, ha confrontato gli esiti in 120 bambini, di età compresa tra 5.4-11.7 anni, con ipoacusia bilaterale moderata, severa o profonda, (dei quali 61 nati in periodo antecedente l'effettuazione dello screening neonatale) e 63 bambini con udito normale.⁸¹ I nati durante il periodo nel quale è stato effettuato lo screening presentano migliori punteggi di lettura e di abilità comunicative. Una diagnosi di perdita dell'udito entro i 9 mesi di vita è associata a un miglioramento di tali punteggi;
- uno studio condotto in Belgio, relativo a 229 neonati diagnosticati attraverso lo screening nel periodo 1998-2003, evidenzia che a fronte dei soddisfacenti esiti nella popolazione senza associazione con altre forme di disabilità, la presenza di queste ultime influenza la prognosi.⁸²

Un problema non secondario è rappresentato dalle difficoltà di completare l'iter diagnostico nei soggetti in cui è stata posta diagnosi di ipoacusia.

E' stata effettuata una valutazione dell'implementazione locale delle raccomandazioni internazionali nel Regno Unito, su 42 soggetti con ipoacusia.⁸³ In caso di perdita dell'udito congenita bilaterale (grave o profonda) il protocollo di indagini prevede l'effettuazione di alcuni esami: Risonanza Magnetica dell'orecchio interno e/o TAC dell'osso temporale petroso, l'Elettrocardiogramma, test sierologici per rosolia e citomegalovirus se la diagnosi è posta prima dei 12 mesi, valutazione delle mutazioni della connessina (26 e 30) e consulenza genetica, valutazione oftalmologica. L'audit ha evidenziato come tra le famiglie dei 17

soggetti con ipoacusia bilaterale grave: 9 hanno accettato l'effettuazione dell'indagine neuroradiologica, 8 l'indagine elettrocardiografica, 12 la valutazione genetica. Nel gruppo dei 42 soggetti il 63.8% effettua l'indagine oftalmologica, il 46.8% ha accettato la consulenza genetica. Tra i 15 soggetti di età inferiore all'anno, l'indagine virologica è stata effettuata in 10 casi.

2.2.3 Il trattamento precoce modifica gli esiti ?

La stessa revisione sistematica, relativa agli studi controllati non randomizzati, ha analizzato quanto la precocità degli interventi possa influire sugli esiti.⁷¹ I sei studi presi in esame forniscono solo informazioni relative allo sviluppo del linguaggio.^{84,85,86,87,88,89} Gli autori della revisione sottolineano come la maggior parte degli studi indichi che un intervento precoce, nel caso di perdita congenita dell'udito bilaterale, sia associato ad un miglioramento dello sviluppo del linguaggio, in particolare:

- se l'intervento inizia dopo gli 11 mesi di vita si osserva un peggior vocabolario ricettivo;⁸⁵
- la diagnosi e l'intervento iniziato prima dei 6 mesi di vita comporta migliori risultati sul piano del linguaggio ricettivo;⁸⁶
- nei soggetti sottoposti ad impianto cocleare tra 1 e 2.5 anni di vita si osserva, a tre anni di distanza, un miglioramento della crescita del vocabolario rispetto ai soggetti in cui l'intervento è stato più tardivo; a distanza di 4 anni i risultati nei due gruppi sono comparabili;⁸⁸
- lo sviluppo del linguaggio sembra direttamente proporzionale ai mesi di utilizzo dell'impianto cocleare, dopo i 12 mesi di vita;⁸⁹

Gli autori della revisione evidenziano importanti limiti metodologici in questi studi; tra cui: l'uso di campioni di convenienza, verifiche non in cieco e le perdite di informazioni al follow-up.^{71,90,91}

A risultati simili giunge una ricerca svolta in Italia che confronta gli esiti in 17 bambini in cui l'intervento è stato iniziato nei primi 12 mesi di vita e 53 bambini arruolati dopo tale età. L'analisi condotta a 5 anni di vita evidenzia un progressivo declino dello sviluppo del linguaggio (Peabody picture vocabulary test) tanto più tardivo è l'inizio dell'intervento.⁹²

Al contrario degli studi precedenti, una ricerca non ha evidenziato differenze, a 8 anni di vita, in relazione alla precocità dell'intervento (il 14% dei soggetti era stato sottoposto ad impianto

cocleare); solo il vocabolario ricettivo era debolmente influenzato dall'epoca dell'intervento.⁸⁴

Il coinvolgimento delle famiglie nel supporto terapeutico risulta un fattore in grado di modificare, almeno in parte, gli effetti di una presa in carico tardiva sugli esiti (abilità nel linguaggio), specie nei soggetti con ipoacusia profonda. Uno studio condotto nel Regno Unito, relativo a 120 bambini con perdita dell'udito congenita bilaterale evidenzia che il coinvolgimento dei genitori (misurato attraverso la valutazione dei terapeuti, secondo il punteggio previsto dal Family Participation Rating Scale) è associato positivamente allo sviluppo del linguaggio nei bambini con ipoacusia grave il cui trattamento è iniziato dopo i 9 mesi.⁹³

E' necessario sottolineare che una scarsa perdita al follow-up diagnostico (<10% secondo le indicazioni dell'JCIH), non assicura di per sé che l'intervento terapeutico sia sufficientemente precoce.

Uno studio condotto negli USA, relativo a 114.121 neonati, caratterizzato da un elevato arruolamento al follow-up (91%) e appropriata epoca della diagnosi (8.7 settimane; range interquartile:9.3), evidenzia che solo il 39% dei soggetti con perdita dell'udito accede all'intervento terapeutico entro i 6 mesi di vita, il 17% accede con ritardo mentre il 44% risulta perso al follow-up dopo la diagnosi.⁹⁴

Gli autori hanno analizzato sette fattori che possono essere associati al risultato negativo: modalità del ricovero (nursery o UTIN), tipo di assicurazione, età alla diagnosi, distanza del centro di follow-up dal luogo di residenza, tipo di perdita dell'udito (sensoriale o conduttiva), gravità dell'ipoacusia e lateralità della stessa. Un'analisi di regressione logistica evidenzia che i fattori maggiormente associati ad un'interruzione del percorso assistenziale sono: la diagnosi tardiva e l'esistenza di una perdita dell'udito monolaterale.

Uno studio condotto nel Massachusetts, a fronte di un discreto arruolamento al follow-up (89% versus il 90% raccomandato) evidenzia che il 25% dei soggetti in cui è stata posta diagnosi di perdita congenita dell'udito non accede ai servizi che devono attuare l'intervento terapeutico.⁴⁸ Si conferma che i soggetti con ipoacusia di grado minore e/o monolaterale hanno un maggior rischio di risultare persi relativamente al completamento del percorso assistenziale.

2.3 Esistono effetti avversi associati allo screening o al trattamento precoce?

L'offerta di uno screening è accompagnata da possibili effetti collaterali relativi, in questo caso, alla reazione dei genitori rispetto a:

- l'informazione sulla possibilità teorica che il proprio figlio sia affetto da una patologia e sia necessario un test per scoprirlo (offerta dello screening);
- la comunicazione di un test di screening positivo e la necessità di dover attendere un tempo più o meno lungo (2-4 mesi) per la conferma diagnostica.

Rispetto al primo quesito, si evidenzia che la semplice offerta dello screening può determinare un aumento dello stato d'ansia tra i genitori:

- in uno studio caso controllo, circa il 20% dei genitori presenta alcune preoccupazioni residue 6 mesi dopo la comunicazione di un test di screening normale. La maggioranza dei genitori i cui bambini erano inizialmente individuati come positivi al test mostrano sollievo e un miglioramento delle emozioni negative dopo un test diagnostico risultato normale;⁹⁵
- in uno studio, connesso al Wessex Universal Neonatal Hearing Screening Trial, non si osservano differenze, a 2 e 12 mesi di distanza dallo screening, nelle reazioni emotive dei genitori il cui figlio era stato dichiarato positivo o negativo al test (tutti i bambini erano a basso rischio per ipoacusia).⁷⁴

Rispetto al secondo quesito, si evidenzia che la comunicazione di un test positivo può determinare un aumento dello stato d'ansia nei genitori:

- in uno studio di coorte condotto in Austria, non si evidenziano differenze significative nel livello di preoccupazione dei genitori a seconda che il modello di screening preveda uno o due stadi; dal 14% al 21% dei genitori riferisce un elevato livello di ansia; le madri dei bambini positivi al secondo test sono più seriamente preoccupate;⁹⁶
- in un audit svolto nel Regno Unito, relativo a 344 madri, a distanza di 3 settimane e 6 mesi dopo lo screening si rileva un aumento della preoccupazione ($p < 0.001$) ed un decremento delle certezze ($p < 0.001$) associato all'aumento dei richiami per la valutazione diagnostica.⁹⁷ Sebbene la comprensione generale del test di screening non sia in grado di moderare il livello di ansia, si osserva che le madri che hanno capito che un test di screening positivo non è sinonimo di ipoacusia presentano un livello di ansia più basso ($p < 0,01$) rispetto alle altre madri che non hanno compreso tale informazione. Gli stessi autori, in un precedente studio, non hanno evidenziato differenze nell'impatto emotivo dello

- screening neonatale rispetto a quello condotto a 8-9 mesi di vita (Health Visitor Distraction Test);⁹⁸
- in uno studio condotto nel Colorado, si evidenzia che, nel caso di test di screening positivo e relativo invio ad un centro di audiologia, l'81% dei genitori riferisce di essere stato informato e ciò, ciò nonostante, il 78% riferisce un senso di rabbia e il 38% di non sentirsi rassicurato dallo staff sanitario;⁹⁹
- le madri di 307 neonati reclutate nel Rhode Island Hearing Assessment Program sono significativamente più preoccupate nel caso di bambini ritestati, rispetto alle madri dei bambini che sono risultati negativi al test di screening.¹⁰⁰ I fattori associati con l'aumentato stress delle madri sono: il non essere sposata, l'essere bilingue, il non appartenere alla razza bianca e/o l'aver un livello di educazione scolastica inferiore al diploma di scuola superiore;
- in un audit effettuato in Svezia, a distanza di 6 mesi dallo screening, sono state intervistate 87 madri: la maggioranza è soddisfatta del servizio, pensa che le informazioni sulla procedura siano sufficienti ed esprime un giudizio positivo sullo screening. Nel gruppo di madri il cui bambino risulta positivo al primo test 6 su 10 riferiscono ansia;¹⁰¹
- uno studio condotto in Olanda, relativo a 154 soggetti risultati falsamente positivi allo screening e 288 negativi al test, evidenzia che, sebbene non sembrano esservi conseguenze a distanza, in termini di ansietà della diagnosi falsamente positiva, un buon numero di genitori manifesta preoccupazione a distanza di 6 mesi dalla esecuzione del test;¹⁰²
- uno studio condotto negli USA, ha comparato i risultati, in termini di stress, tra le madri di: 33 bambini affetti da ipoacusia, 42 bambini con una diagnosi falsamente positiva allo screening e 70 risultati negativi allo screening. Non si evidenzia un aumento dello stress nelle madri dei falsi positivi ai controlli effettuati nei primi due anni di vita.¹⁰³

Un audit, condotto in Australia, ha reclutato 81 madri di bambini affetti da ipoacusia con protesi acustiche. I genitori hanno un atteggiamento complessivamente positivo rispetto allo screening neonatale (con ABR) e più contraddittorio rispetto al test di distrazione.¹⁰⁴ Si osserva una reazione di rifiuto e shock rispetto alla diagnosi, frustrazione per i ritardi nella stessa e difficoltà di comunicazione con il personale sanitario. Il periodo che intercorre tra l'esito dello screening e il completamento del processo diagnostico determina reazioni diverse in un gruppo, eterogeneo per etnia

e stato socioeconomico, di 45 genitori di bambini con diversi gradi di ipoacusia.¹⁰⁵

Per quanto riguarda le ripercussioni psicologiche relative all'impianto cocleare, uno studio condotto in Turchia ha arruolato genitori di 28 bambini (età: 12-30 mesi) con impianto cocleare: gli stessi dichiarano che prendere la decisione di installare un impianto cocleare è molto stressante.¹⁰⁶ Le famiglie risultano in ansia rispetto ai possibili guasti e alla manutenzione della protesi e sostengono la necessità di un maggior sostegno familiare nel periodo successivo all'impianto.

Uno studio condotto negli USA, attraverso 29 focus group e 23 interviste individuali, ha coinvolto

genitori di bambini sottoposti allo screening neonatale e genitori di bambini con perdita congenita dell'udito nonché professionisti impegnati nell'assistenza neonatale e nell'esecuzione dello screening, evidenziando la necessità di fornire informazioni relative allo screening in epoca prenatale, anche attraverso l'utilizzo di materiale informativo a supporto del colloquio.¹⁰⁷

E' necessario sottolineare come il confronto delle reazioni dei genitori di bambini con ipoacusia diagnosticati attraverso lo screening prenatale versus quelli con diagnosi più tardiva, evidenzi un giudizio unanime sulla validità di una politica di screening.¹⁰⁸

Commento

Non vi sono studi randomizzati controllati relativi alla modificabilità della storia naturale. La maggior parte degli studi confrontano gli esiti osservati in epoca precedente l'introduzione dello screening neonatale con il periodo successivo. La bassa incidenza della condizione richiede il reclutamento di un elevato numero di soggetti e ciò comporta che la valutazione possa avvenire solo in ambito nazionale o regionale.

Stante questi limiti metodologici si evidenzia che:

- *esiste un periodo di latenza tra l'instaurarsi della condizione e la sua manifestazione clinica; il che rende plausibile una politica di screening;*
- *l'implementazione dello screening neonatale è in grado di anticipare l'epoca della diagnosi e della presa in carico dei soggetti con ipoacusia. La variabilità osservata nel grado di copertura dello screening e delle perdite al follow-up sono attribuibili alla diversa attenzione posta nel processo di implementazione;*
- *una diagnosi precoce, se seguita da un'attuazione degli interventi altrettanto precoce, migliora gli esiti dello sviluppo del linguaggio ricettivo ed espressivo. In particolare la possibilità di attuare un impianto cocleare sembra influire positivamente sugli esiti. Anche in questo caso la variabilità nei risultati osservati è, almeno in parte, da attribuirsi alla diversa modalità di organizzazione dello screening;*
- *elementi critici nell'attuazione dello screening neonatale sono quelli relativi alla modalità di offerta dello stesso (tale da evitare ansie nei genitori) e, soprattutto, nella gestione del periodo che intercorre tra la comunicazione di positività al test di screening e la conferma diagnostica (necessità di supporto ai genitori).*



3. I test di screening e la diagnosi

Lo screening uditivo neonatale implica l'utilizzo di misure obiettive: le emissioni otoacustiche (OAE: OtoAcoustic Emission) e il test dei potenziali evocati acustici (aABR: automated Auditory Brainstem Response), comunemente utilizzati nella diagnostica delle sordità di tipo sensitivo o conduttivo; la conferma diagnostica richiede una valutazione con metodi strumentali (ABR) e comportamentali.¹⁰⁹

3.1 Le Emissioni OtoAcustiche

Le emissioni otoacustiche sono suoni a bassa intensità prodotti dalla vibrazione delle cellule ciliate più esterne della coclea dopo stimolazione con suoni udibili; tale suono echeggia verso l'orecchio medio e può essere rilevato con una piccola sonda inserita nel canale uditivo. L'assenza di risposta è indicativa di una ipoacusia superiore a 40-50 dB HL.

Sono utilizzabili due tipi di risposta:

- le TEOAE (Transiently Evoked Otoacoustic Emissions): si ottengono in risposta a stimoli transitori di circa 80 dB SPL: la loro presenza è determinata da quote di energia acustica trasmesse dalla coclea per via retrograda attraverso l'orecchio medio;
- le DPOAE (Distorsion Product Otoacoustic Emissions): si ottengono in risposta a coppie di stimoli tonali, con un rapporto di frequenza pari a 1.22 (ad esempio $f_1=1\text{kHz}$, $f_2=1.22\text{ kHz}$). In risposta a questo suono complesso la coclea genera, e riflette, in via retrograda, delle altre frequenze. Il test è in grado di distinguere, abbastanza bene, i casi con soglia uditiva entro 30 dB dai casi con soglia oltre 45 dB.

Le emissioni (sia TEOAE che DPOAE) sono particolarmente sensibili alla funzionalità della coclea per le frequenze acute (oltre 1 kHz), mentre risultano meno sensibili per le frequenze più gravi. I "falsi positivi" sono per lo più determinati da condizioni di scarsa aereazione dell'orecchio esterno e medio (presenza di fluido nell'orecchio medio).

I "falsi negativi" sono per lo più attribuibili a casi di "neuropatia uditiva", in cui la sordità sarebbe sostenuta da lesioni selettive al sistema delle cellule cigliate interne.

Le emissioni otoacustiche sono considerate il test di screening ideale, data la rapidità (3-5 minuti per soggetto) e la facilità di esecuzione.

3.2 ABR (Auditory Brainstem Response)

L'ABR è un potenziale uditivo evocato che origina dalla coclea; in risposta ad uno stimolo uditivo si

originano una serie di picchi corrispondenti alle risposte neurali, lungo il percorso uditivo, tra il nervo acustico e il tronco cerebrale posteriore. Gli elettrodi per la registrazione vengono posti sulla testa in modo da rilevare le onde cerebrali in risposta agli stimoli sonori (l'utilizzo del canale dell'orecchio come sito di registrazione sembra aumentare la sensibilità dell'esame).¹¹⁰ La presenza di liquido nell'orecchio medio può determinare un aumento della soglia.

L'ABR è in grado di rilevare una risposta evocata da stimoli di intensità uguale o inferiore a 40 dB. Per l'utilizzo dell'ABR quale test di screening ci si avvale di procedure che rilevano automaticamente la presenza o l'assenza della risposta, permettendo di ridurre costi e tempi dell'esame (a-ABR: automated Auditory Brainstem Response).

Non è necessaria alcuna preparazione particolare, fino a 4-5 mesi di età l'esame viene facilmente condotto durante il sonno spontaneo.

L'eventualità di falsi risultati è legata alla possibile "contaminazione" da contrazione volontaria o involontaria della muscolatura della faccia e del collo.

L'ABR è utilizzato più frequentemente quale test diagnostico (BAEP/ABR) nei soggetti risultati positivi al test condotto con le emissioni otoacustiche, in quanto è in grado di fornire ulteriori informazioni rispetto a:

- *determinazione della soglia*: il livello di soglia indicato dall'ABR corrisponde mediamente al campo di sensibilità uditiva compreso fra le frequenze 1 e 4 kHz;
- *topodiagnosi delle ipoacusie*: è possibile distinguere fra ipoacusie trasmissive e neurosensoriali, e soprattutto nell'ambito di quest'ultime separare quelle da lesione cocleare da quelle a origine retrococleare;
- *valutazione dell'integrità funzionale delle vie uditive centrali*: si osserva un'alterazione dell'ABR in presenza di lesioni localizzate al tronco encefalico. Tali alterazioni possono essere fonte di errori diagnostici: un bambino può ricevere una diagnosi di sordità, pur avendo una normale soglia uditiva.

3.3 Validità dei test di screening

Nel caso dello screening della perdita congenita dell'udito la valutazione della validità dei test (sensibilità, specificità e valore predittivo) non è semplice in quanto:

- la stima della sensibilità richiede l'accertamento di tutti i soggetti affetti e ciò non è possibile fino all'età scolare. Tale popolazione comprenderà

alcuni casi di perdita dell'udito progressiva (non rilevabile in età neonatale) e, d'altra parte, non è fattibile una valutazione audiologica di tutti i soggetti risultati negativi allo screening neonatale;

- la stima della specificità deve tener conto che tra i "falsi positivi" potrebbero essere compresi soggetti con deficit lieve, unilaterale o con perdita non permanente dell'udito.

Una revisione sistematica ha individuato 8 studi che hanno valutato la validità delle emissioni otoacustiche: il valore di sensibilità è compreso tra 0.5 e 1.0; la specificità tra 0.49 e 0.97.⁷¹ Gli autori della revisione sottolineano che il gold standard (l'ABR) utilizzato nella maggior parte degli studi presenta un elevato tasso di errore.¹¹¹

Uno studio italiano, non preso in esame dalla revisione, è soggetto ad analogo errore.¹¹² Lo studio ha analizzato la validità delle emissioni otoacustiche (a-TEOAE), dei potenziali evocati automatizzati (a-ABR) e di quelli convenzionali (BAEP/ABR) in un gruppo di 206 neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale (151 sottoposti a tutti i test in epoca neonatale). Tutti i soggetti sono stati sottoposti al controllo, entro i 3 mesi, con emissioni otoacustiche (indipendentemente dal risultato dello screening neonatale); l'a-ABR è stata effettuata solo nei casi in cui il test con a-ABR fosse risultato positivo allo screening mentre la BAEP/ABR è stata effettuata nei soggetti con esito positivo a tale esame allo screening o in quelli positivi a qualsiasi test al follow-up. Il tasso di "falsi positivi" è risultato elevato: 8.9% con BAEP/ABR, 21.2% con a-TEOAE e 28.5% con a-ABR. La bassa specificità conferma altri dati di letteratura relativi a questa popolazione ad alto rischio.

La specificità del test con emissioni otoacustiche migliora se l'esame è effettuato dopo le prime 24 ore,^{113,114} ciò consente di ridurre il numero di bambini da sottoporre ad un nuovo esame con emissioni otoacustiche o a-ABR. E' da sottolineare che i livelli di emissioni otoacustiche migliorano nel primo mese di vita.¹¹⁵

Per quanto riguarda la sensibilità, un problema particolare è quello rappresentato dalla neuropatia uditiva (*auditory neuropathy*) o dissincronia uditiva (*auditory dyssynchrony*). E' questa una condizione che si manifesta con una normale funzione della cellula ciliata dell'organo del Corti e un'anomala o assente o dissincrona funzione neurale a livello dell'VIII nervo cranico. Ciò comporta la presenza di emissioni otoacustiche e l'assenza di potenziali evocati uditivi, costituendo quindi dei potenziali "falsi negativi" allo screening.

I soggetti affetti presentano difficoltà nella percezione delle parole, specie in ambienti rumorosi, con una conseguente sordità funzionale. La condizione può portare ad un difetto nello

sviluppo della percezione uditiva e del linguaggio orale; i benefici derivanti da ausili auditivi sono incerti (è consigliata una risonanza magnetica nucleare per evidenziare l'assenza del nervo cocleare, situazione che controindica interventi).¹¹⁶

La neuropatia uditiva è particolarmente frequente nei ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Neonatale; particolarmente a rischio risultano i soggetti con iperbilirubinemia, con sepsi e quelli sottoposti a trattamento con vancomicina o furosemide.^{117,118} Alla luce di questa elevata incidenza il test di screening suggerito nei neonati ricoverati in UTIN è rappresentato dall'ABR e non dalle emissioni otoacustiche.^{117,118,119,120,121}

Uno studio ha confrontato emissioni otoacustiche e a-ABR in due gruppi di 50 neonati a termine, testando una diversa sequenza degli esami. Entrambi i metodi possono essere utilizzati quale test di screening; l'a-ABR è caratterizzato da una maggiore specificità (dato non statisticamente significativo) e dalla possibilità di rilevare i casi di neuropatia uditiva.¹²²

Per quanto riguarda l'associazione tra iperbilirubinemia e anomalie dell'ABR è da rilevare come la stessa valga per i livelli di bilirubinemia indiretta (o per il rapporto tra questa e la totale) e non per quelli di bilirubinemia totale.¹²³

Un secondo aspetto relativo alla sensibilità dei test riguarda i casi in cui il test di screening risulti anomalo unilateralmente. Alcuni programmi di screening prevedono l'approfondimento diagnostico solo per i test risultati anomali bilateralmente; tale approccio rischia di sottostimare l'esistenza di ipoacusie che possono avere importanti ripercussioni sullo sviluppo.^{124,125}

Il test di screening può risultare negativo in soggetti con ipoacusia associata alla presenza delle mutazioni del gene GJB2 (connessina 26);¹²⁶ ciò potrebbe essere determinato dal fatto che la sordità associata a tale mutazione non è sempre congenita.¹²⁷

L'American Academy of Pediatrics stabilisce un limite <4% di falsi positivi al test e uno standard minimo del 95% per l'adesione ai test di follow-up.^{2,3} Le proporzioni di bambini inviati al secondo livello diagnostico sono più basse laddove sono impiegati tecnici dedicati, piuttosto che volontari o studenti.¹²⁸

3.4 Modello a due stadi per aumentare la validità

La maggior parte dei programmi di screening utilizza un modello a due stadi al fine di migliorare la validità. Tutti i soggetti che hanno una "risposta non chiara" al test di screening (emissioni otoacustiche o a-ABR) vengono sottoposti ad un secondo test (lo stesso o utilizzando i due test in sequenza) e, se quest'ultimo conferma il sospetto,

vengono avviati al percorso diagnostico (valutazione audiologica).^{129,130} Nel caso il neonato sia stato ricoverato in UTIN, per più di 48 ore, dovrebbero essere eseguiti entrambi i test, indipendentemente dall'esito del primo.

In un ampio studio clinico che utilizza il modello a due stadi, la sensibilità e la specificità sono rispettivamente di 0,92 (IC 95%:0.74-0.98) e 0,98 (IC95% 0.98-0.99) e i rapporti di verosimiglianza positivi e negativi rispettivamente di 61 e 0.08.³⁰

Nello studio condotto in otto ospedali dello Stato di New York, si è evidenziato che l'utilizzo integrato di emissioni otoacustiche e a-ABR comporta una riduzione dei "positivi allo screening" al momento della dimissione. Per i bambini non ricoverati in UTIN si passa dall'8.5% utilizzando le sole emissioni al 2.4% utilizzando entrambi i test; si osservano tuttavia ampie variazioni tra i centri ascrivibili a più fattori.³⁷ Ad analoghi risultati giunge uno studio condotto in Giappone utilizzando l'a-ABR nei due stadi.¹³¹

Risultati meno ottimistici sono quelli rilevati in uno studio condotto nelle Hawaii.^{132,133,134,135,136} Sono stati arruolati 1524 soggetti (su 86634 sottoposti a screening neonatale) che presentavano un risultato positivo al test con emissioni otoacustiche non confermato dal successivo test con a-ABR. Il 64% degli arruolati (973 bambini) sono stati indagati a 9.7 mesi di vita; 21 di questi presentano

un'ipoacusia (bilaterale o unilaterale); secondo gli autori quanto rilevato potrebbe essere il risultato del fatto che l'apparecchio a-ABR è tarato per rilevare ipoacusie moderate o gravi.

Per ridurre (di sei volte!) la quota di "falsi positivi", sulla base dei dati dello studio Wessex, alcuni autori suggeriscono di:⁷⁵

- non prendere in considerazione anomalie riscontrate unilateralmente, se l'esame con emissioni otoacustiche viene effettuato nelle prime 48 ore di vita; se effettuato dopo tale epoca è necessario che l'esame sia negativo bilateralmente;
- nei bambini a "basso rischio", una volta effettuato il secondo test (a-ABR), si prendono in esame solo i difetti bilaterali. Quest'ultimo approccio consente una riduzione dei falsi positivi dal 2.4% (IC 95%: 2.2-2.6) allo 0.7% (IC 95%: 0.53-0.81).

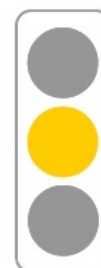
Applicando tale protocollo si ha un 25% di soggetti che saranno diagnosticati con perdita congenita dell'udito, un 25% con difetto moderato, o non permanente o unilaterale, mentre il restante 50% risulterà con udito normale. Si stima che tra i soggetti negativi allo screening in 1:10.000 sarà posta successivamente una diagnosi di ipoacusia (comprese le forme progressive che si manifestano dopo il periodo neonatale).

Commento

Stante alcuni limiti metodologici che caratterizzano la valutazione dei test di screening (difficoltà a definire il gold standard e valutare gli esiti nel tempo) si può affermare che:

- *l'adozione di un modello di screening a due stadi permette di migliorare sensibilmente la specificità;*
- *per tale modello si possono utilizzare diverse combinazioni: solo emissioni acustiche, solo a-ABR o i due test in sequenza. L'utilizzo dell'a-ABR permette di evidenziare anche i casi di neuropatia uditiva;*
- *per i soggetti ricoverati in UTIN l'utilizzo dell'a-ABR è mandatorio stante l'elevata frequenza di casi di neuropatia uditiva.*

Per ridurre la quota di "falsi positivi" si deve evitare di effettuare lo screening nelle prime 24 ore (48 ore se possibile).



4. Modelli di organizzazione dello screening

Da uno studio condotto in Italia emerge che lo screening ha una discreta diffusione nel nostro Paese; la copertura è passata dal 29,3% del 2003 (156.048 soggetti indagati) al 48,4% del 2006 (262.103 screenati), con notevoli disparità interregionali: dal 79,5% del nord-ovest, al 57,2% del nord-est all'11,3% delle isole.¹³⁷ Lo studio indica tre condizioni fondamentali per l'implementazione dello screening: la dimensione dell'ospedale (almeno 800 nati all'anno), la sua collocazione nelle aree metropolitane e la presenza di un team di coordinamento con un audiologo.

In particolare sono state descritte le esperienze attuate nella Regione Liguria^{41,138} e nelle realtà di Ferrara,^{139,140,141} Milano,¹⁴² Torino,³³ Siena,⁴² Trieste,⁴⁵ Perugia¹⁴³ e Sciacca.¹⁴⁴

L'efficacia dello screening dipende dalla capacità di ottimizzare i diversi passi dello stesso: reclutamento della popolazione, scelta di adeguati test di screening, riduzione delle perdite al follow-up diagnostico e possibilità di accedere ad interventi in fase precoce. Gli standard relativi alle modalità organizzative dello screening neonatale sono stati definiti negli USA dalla Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) in un documento nel 2000, revisionato nel 2007.² Numerosi sono gli studi, in diversi Paesi, che riportano risultati positivi derivanti da modelli di implementazione in grado di adottare gli standard proposti.^{7,30,34,39,41,145,146,147,148} Tuttavia, nello stesso Paese, ad esempio il Regno Unito, è riscontrabile un'ampia variabilità nelle modalità di implementazione e nei risultati.¹⁴⁷ L'esistenza di norme legislative relative allo screening facilita naturalmente il processo di implementazione.¹⁴⁹

Assumendo il documento del JCIH quale riferimento si analizzano nei paragrafi seguenti alcuni aspetti dell'organizzazione dello screening.

4.1 Screening universale o selettivo

Sono stati inizialmente proposti due modelli di screening: quello universale, rivolto a tutti i neonati, e quello selettivo, mirato ai neonati che presentano un elevato fattore di rischio.

Non vi sono studi che confrontino direttamente il rendimento dell'approccio di screening universale versus quello selettivo; si possono formulare delle stime applicando i risultati di studi rilevanti in un modello sugli esiti.¹ Date alcune assunzioni relative: alla quota di neonati considerati ad alto rischio, alla prevalenza della perdita congenita dell'udito nella popolazione a medio e ad alto rischio, alla quota dei soggetti non sottoposti allo screening alla nascita (in ospedale), alla sensibilità dello screening

(modello a 2 stadi), alla compliance al test di follow-up, all'accuratezza dei test diagnostici, alla quota di neonati con diagnosi di ipoacusia a medio rischio a 3 mesi, si può calcolare che:

- sottoponendo allo screening neonatale universale 10.000 neonati, ci saranno 11-12 casi diagnosticati a 3 mesi, 86 falsi positivi allo screening e probabilmente 1 caso perso. Il numero di neonati da sottoporre a screening per diagnosticare 1 caso sarebbe di 878;
- se si sottoponessero allo screening solo i neonati ad alto rischio, ci sarebbero 4-5 casi diagnosticati, 6 falsi positivi e 8-9 casi persi. Il numero di neonati da sottoporre a screening per diagnosticare 1 caso sarebbe di 178.

Risultati analoghi si osservano in uno studio di analisi decisionale condotto in Germania.¹⁵⁰

Il Joint Committee on Infant Hearing indica la necessità di organizzare uno screening universale anche se raccomanda che vengano elaborati due distinti protocolli: uno relativo ai soggetti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva neonatale (UTIN) (per almeno 5 giorni) e un secondo relativo ai nati sani.

4.2 A che epoca di vita effettuare lo screening

La raccomandazione è che tutti i neonati abbiano accesso allo screening nel primo mese di vita. Per facilitare il reclutamento più ampio è naturale ipotizzare che il test venga somministrato subito dopo la nascita, prima della dimissione, in quanto aumenta il tasso di reclutamento.¹⁵¹ L'associazione con lo screening per le malattie metaboliche sembra ridurre le perdite nel reclutamento.¹⁴⁶

Tale obiettivo comporta un problema organizzativo non indifferente stante la necessità di conciliare la dimissione precoce (entro le 48 ore), prassi che caratterizza la maggior parte delle Sezioni neonati, con l'opportunità di effettuare il test dopo le prime 24 ore di vita.^{113,114}

4.3 Modello di screening a due fasi

La maggior parte dei programmi di screening prevede il modello a 2 stadi; con la possibilità di ridurre significativamente la frequenza di falsi positivi.^{37,41,142} Per il re-screening è consigliata la valutazione bilaterale, anche se allo screening iniziale risulta difettoso solo un orecchio.

Per i soggetti in cui il test di screening risulti positivo vi è la necessità di effettuare un secondo test entro un breve periodo (prima della dimissione); se ciò non è possibile è comunque necessario attuare misure organizzative onde ridurre le perdite al follow-up.¹⁴²

L'adozione dell'a-ABR quale test di screening o di re-screening, rispetto alle sole emissioni otoacustiche, ridurrebbe il tasso di falsi positivi e le perdite al follow-up.^{37,152}

In caso di riammissione nel primo mese di vita per tutti i neonati (ricoverati o meno in UTIN), in caso di condizioni potenzialmente associate con perdita di udito (ad esempio, un'iperbilirubinemia che richieda l'exanguino-trasfusione o una sepsi), è raccomandata la ripetizione dello screening uditivo prima della dimissione.

Per quanto riguarda i bambini ricoverati in UTIN, se risultano positivi al test a-ABR, devono essere inviati direttamente ad un audiologo per il re-screening e, se indicato, a una valutazione globale (comprendente la valutazione dei potenziali evocati uditivi)

4.4 Quali professionisti devono effettuare lo screening

Nella maggior parte dei programmi di screening l'effettuazione del test (emissioni otoacustiche o a-ABR) è affidato a personale infermieristico o ostetrico, dopo opportuna formazione (anche per quanto riguarda l'acquisizione di abilità alla comunicazione).^{153,154,155}

Vi è la necessità di interventi di formazione e aggiornamento rivolti a tutti i professionisti coinvolti, sia nello screening che nelle fasi successive.^{156,157} Particolarmente critici risultano alcuni aspetti: la comprensione degli aspetti eziologici e genetici, la condivisione dei piani di follow-up, l'acquisizione di abilità alla comunicazione.¹⁵⁴ I professionisti necessitano di materiale informativo da consegnare ai genitori, di supporto alla propria comunicazione.

4.5 La valutazione audiologica

I bambini che non superano il test di screening debbono ricevere una valutazione audiologica entro i primi 3 mesi di vita. La stessa è effettuata mediante ABR con lo studio di soglia. Il limite di normalità per l'ABR diagnostico è inferiore o uguale a 30 dB nHL.

Un importante aspetto nell'organizzazione dello screening riguarda l'epoca di vita a cui effettuare il test diagnostico. L'effettuazione dopo i 50 giorni di vita sembra comportare un significativo aumento dei negativi all'ABR (soggetti senza ipoacusia) con la risoluzione delle condizioni che determinano una temporanea positività al test.¹⁵⁸ Naturalmente tanto maggiore è il periodo che intercorre tra positività allo screening e conferma diagnostica tanto più è necessario porre attenzione agli aspetti di comunicazione e supporto alle famiglie.

4.6 La valutazione medica

Alle famiglie dei bambini con ipoacusia confermata deve essere offerta una consulenza genetica, anche al fine della comunicazione del rischio di ricorrenza. La reazione dei genitori a tale offerta è generalmente positiva, come documentato in diversi studi, sempreché la consulenza non si limiti all'esecuzione del test, ma contempli la possibilità di una vera consulenza, indipendentemente dall'esito del test (positivo o negativo), sia condotta da professionisti che abbiano acquisito specifiche abilità nella comunicazione.^{159,160,161,162}

Stante la frequente presenza di forme sindromiche, ed in particolare l'associazione con difetti oculari, cardiaci, renali, tiroidei e metabolici etc, è indicata una valutazione clinica globale.

L'associazione tra perdita congenita dell'udito e infezione congenita da citomegalovirus ha una frequenza compresa tra lo 0.2% e il 6%.^{163,164,165}

4.7 Il trattamento

I bambini con diagnosi confermata di ipoacusia congenita dovrebbero ricevere trattamenti appropriati prima dei 6 mesi di vita.

In caso di indicazione alla protesizzazione acustica, il dispositivo deve essere consegnato entro un mese dalla diagnosi.

Devono essere individuati dei punti di riferimento specialistici centralizzati che garantiscano servizi specifici per i neonati con confermata ipoacusia.

I servizi di intervento precoce per i lattanti con ipoacusia confermata dovrebbero essere forniti da professionisti specialisti nella diagnosi e trattamento delle ipoacusie.

Devono essere offerte sia le opzioni di trattamento domiciliare che in centri specialistici.

4.8 I controlli nel tempo

Il timing e il numero delle rivalutazioni uditive nei bambini con fattori di rischio devono essere individualizzati e personalizzati a seconda del rischio di un'insorgenza successiva di ipoacusia. I neonati che hanno superato lo screening neonatale, ma che hanno un fattore di rischio, devono essere sottoposti ad una valutazione audiologica tra i 24 e i 30 mesi di età. Una valutazione più precoce (e più frequente) può essere necessaria nei bambini con: infezione da citomegalovirus (CMV), sindromi associate a perdita di udito progressiva, malattie neurodegenerative, traumi, infezioni post natali associate a ipoacusia neurosensoriale, per i bambini sottoposti a ECMO o chemioterapia, e quando vi è una storia familiare di ipoacusia.

E' necessario garantire un'attenta osservazione delle tappe dello sviluppo e delle abilità uditive. Tutti i bambini in cui sia stata posta diagnosi di ipoacusia devono ricevere un inquadramento

oggettivo e standardizzato dello sviluppo globale con strumenti validati a 9, 18 e 24-30 mesi di età.

Un aspetto non secondario riguarda la necessità di una costante sorveglianza dei soggetti risultati negativi allo screening. La possibile insorgenza di forme progressive ad esordio post-natale, nonché l'esistenza di falsi negativi, richiede una costante attenzione, in particolare da parte dei pediatri, alla valutazione dello sviluppo comportamentale dei bambini.¹⁶⁶

4.9 La comunicazione

Indipendentemente dall'offerta di test genetici è comunque necessario che i professionisti coinvolti nella comunicazione di diagnosi e prognosi, nonché nel percorso assistenziale, abbiano acquisito specifiche competenze nell'ambito della comunicazione.^{167,168}

Secondo le raccomandazioni del Joint Committee on Infant Hearing:

- è necessario assicurare che i risultati dello screening uditivo siano trasmessi ai genitori e al medico di fiducia;
- i genitori devono ricevere le informazioni sulle risorse disponibili (servizi di diagnosi, terapia e supporto);
- le famiglie devono essere messe a conoscenza di tutte le possibilità di trattamento e riabilitazione in caso di ipoacusia. Il processo decisionale deve essere guidato dalle scelte informate della famiglia e dagli outcome desiderati.

- le informazioni, in tutte le fasi del processo, devono essere comunicate alle famiglie con modalità culturalmente idonee e comprensibili;
- devono essere tempestivamente trasmesse al centro di raccolta dati le informazioni individuali sullo screening uditivo, sulla diagnosi audiologica e sulla riabilitazione.

4.10 Le infrastrutture informative

Un efficace collegamento tra i professionisti della sanità e quelli dell'educazione è necessario per garantire un follow-up proficuo, per conseguire buoni esiti nei bambini con perdita uditiva, in vista della pianificazione e della realizzazione di un'adeguata policy di salute pubblica.^{169,170}

E' necessario identificare un supervisore del programma di screening, che abbia competenze sia nel campo dei disturbi dell'udito sia nello sviluppo che nella gestione di un programma di screening neonatale universale, inclusa la conoscenza delle opzioni tecnologiche.

Un aspetto non secondario è garantire una raccolta dati per monitorare e valutare l'efficacia pratica del modello di screening adottato.^{140,171,172}

Commento

Stante quanto detto precedentemente sulla frequenza e gravità della condizione, sulla modificabilità della storia naturale e sull'esistenza di terapie in grado di modificare la stessa, sulla validità dei test e loro accettabilità, gli aspetti organizzativi assumono un'importanza cruciale.

I principali aspetti organizzativi che devono essere affrontati sono:

- *il modello di screening da adottare è quello universale, a due stadi. Il reclutamento deve riguardare almeno il 95% dei nati;*
- *devono essere previsti protocolli distinti per i nati sani e quelli necessitanti di ricovero in UTIN; per questi ultimi è necessario l'utilizzo dell'a-ABR onde poter diagnosticare anche i casi di neuropatia uditiva;*
- *i test possono essere somministrati da professionisti non medici dopo adeguata formazione;*
- *i test di screening vanno somministrati dopo le prime 24 ore di vita;*
- *la frequenza di inviati all'accertamento diagnostico deve essere inferiore al 4%.*

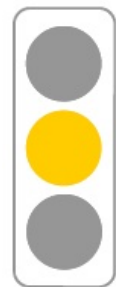
Per i soggetti positivi allo screening è necessario garantire:

- *che la valutazione audiologica sia effettuata da professionisti con specifiche competenze nel campo dell'ipoacusia infantile. La stessa deve essere effettuata entro il terzo mese di vita (preferibilmente dopo i 50 giorni)*
- *l'offerta di consulenza genetica e valutazione oftalmologica, nonché l'eventuale valutazione infettivologica;*
- *l'inizio del trattamento entro il sesto mese di vita.*

I controlli nel tempo devono riguardare non solo i soggetti diagnosticati (perdita congenita dell'udito), ma anche quelli risultati negativi allo screening presentanti fattori di rischio. Particolare attenzione deve essere rivolta alla diagnosi precoce di ipoacusia in epoca post-natale che insorge in soggetti risultati negativi allo screening neonatale.

Di fondamentale rilevanza nell'organizzazione dello screening sono:

- *l'acquisizione di abilità alla comunicazione da parte di tutti i professionisti coinvolti;*
- *la definizione di interventi di supporto alle famiglie sia durante l'iter diagnostico (controllo dell'ansietà derivante dalla positività al test di screening), sia una volta posta diagnosi di perdita congenita dell'udito;*
- *la definizione di un flusso informativo tra i professionisti coinvolti avente l'obiettivo di minimizzare le perdite nel corso dell'iter diagnostico e terapeutico, nonché di facilitare l'integrazione degli interventi;*
- *lo sviluppo di una raccolta dati che consenta di monitorare nel tempo l'efficacia pratica dello screening.*



5 Costi dello screening

Lo screening neonatale, modello a due stadi con emissioni acustiche e a-ABR, ha costi inferiori (per la famiglia e per singolo caso diagnosticato) dello screening condotto a 8-9 mesi di vita (Test di distrazione).¹⁷³

Uno studio avente l'obiettivo di valutare i benefici, i danni e i costi dello screening universale e selettivo, attraverso un'analisi costo-efficacia ha comparato tre scenari: 1) nessuno screening neonatale 2) screening neonatale selettivo, 3) screening universale, in una ipotetica coorte di 80.000 bambini.¹⁷⁴

Le stime delle probabilità e dei costi sono costruite sulla base di: dati di letteratura, parere di esperti, fonti nazionali e regionali. Gli esiti principali considerati sono il costo incrementale per bambino diagnosticato entro i 6 mesi di vita, con la sola inclusione dei costi dello screening e della diagnosi, e il costo incrementale per bambino diagnosticato come sordo, in cui si raggiunga un linguaggio normale. Questi costi includono anche le cure mediche, l'educazione e i dispositivi assistenziali, nonché la perdita di produttività dei singoli soggetti. I risultati sono i seguenti:

- in assenza di screening neonatale, si identificerebbero 30 bambini dei 128 affetti, entro i primi 6 mesi di vita, con un costo di 69.000 \$;
- lo screening selettivo identificerebbe 62 dei 128 bambini affetti. L'invio allo specialista riguarda lo 0.18% di tutti i nati; il valore predittivo positivo dello screening è pari al 43%. Lo screening selettivo, se confrontato all'assenza di screening, comporta un incremento di 36 diagnosi con un costo aggiuntivo di circa 600.000 \$. Si ottiene un costo-efficacia incrementale di circa 16 000 \$ per ogni bambino diagnosticato entro i 6 mesi;
- lo screening universale identifica 116 dei 128 bambini affetti. L'invio allo specialista riguarda l'1.6% di tutti i nati; il valore predittivo positivo dello screening è pari all'8,8%. Rispetto allo screening selettivo, quello universale comporta 33 ulteriori diagnosi e un costo aggiuntivo di circa 1,5 milioni di dollari, producendo un costo-efficacia incrementale di circa 44.000 \$ per ogni bambino diagnosticato entro i 6 mesi di età.

Il modello ha tenuto conto delle condizioni realistiche, in cui la diagnosi definitiva può mancare

in alcuni soggetti, e in cui una parte dei malati possono essere falsi negativi allo screening, possono sfuggire allo screening o pur positivi, sfuggire al follow-up. In queste stime non sono stati presi i benefici a lungo termine sul linguaggio, l'apprendimento e l'inserimento sociale.

Uno studio di analisi dei costi ha studiato la coorte dei nati negli anni 1992-1997 in 8 aree del sud dell'Inghilterra; metà dei soggetti è stata sottoposta allo screening universale. Sono stati considerati i costi sanitari e sociali e l'utilizzo delle varie risorse da parte di 120 pazienti con deficit uditivo e 63 bambini con udito normale.¹⁷⁵ Un modello di regressione lineare ha aggiustato per vari confondenti.

Il costo sociale medio nell'anno precedente (considerando soggetti di età tra 7 e 9 anni) è stato pari a 14.092 sterline per ogni paziente affetto da deficit uditivo, rispetto a 4.207 sterline per i soggetti normali.

Dopo aggiustamento per i potenziali confondenti, il costo sociale si ridurrebbe di 2.553 sterline per ogni unità di z-score in più nel linguaggio ricettivo; in pratica vi sarebbe una relazione inversa dei costi con le abilità nel linguaggio. L'utilizzo di analoghi modelli di regressione mostra come l'esposizione a un programma di screening universale si associ a una riduzione dei costi di 2.213 sterline, anche se i costi appaiono simili tra i bambini diagnosticati prima o dopo i 9 mesi di età.

Uno studio retrospettivo condotto negli USA su 12.081 neonati ha confrontato tre protocolli di screening che prevedono l'utilizzo delle sole emissioni otoacustiche, dell'a-ABR o di entrambe le tecniche.¹²⁸ Si evidenzia che i costi relativi allo screening del singolo soggetto e i costi per ogni soggetto identificato dallo screening sono simili tra i diversi protocolli (lo screening con a-ABR avrebbe il minor numero di falsi positivi ma il maggior costo iniziale).

Una valutazione del costo del test di screening con emissioni otoacustiche e a-ABR, condotta in Italia su 4269 neonati reclutati nel periodo 2000-2004, stima un costo dello screening di 9.20 € a bambino se si utilizza come dispositivo per le emissioni otoacustiche l'ILO-292 e 8.28 € nel caso si utilizzi uno strumento automatico.¹⁴¹

BIBLIOGRAFIA

- 1 U.S. Preventive Services Task Force. Universal Screening for Hearing Loss in Newborns. July 2008
URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspnbhr.htm>
- 2 Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 Position Statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921
- 3 Joint Committee on Infant Hearing; American Academy of Audiology; American Academy of Pediatrics; American Speech-Language-Hearing Association; Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2000;106(4):798-817
- 4 Barr B, Junker KS, Svård M. Early discovery of hearing impairment: a critical evaluation of the BOEL test. *Audiology*. 1978 ;17(1):62-7
- 5 Weir CG. Use of behavioral-tests in early diagnosis of hearing-loss. *Acta Oto-Laryngol* 1985;421:86-92
- 6 American Academy of Pediatrics, Task Force on Newborn and Infant Hearing. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. *Pediatrics* 1999;103(2):527-30
- 7 Wessex Universal Neonatal Hearing Screening Trial Group. Controlled trial of universal neonatal screening for early identification of permanent childhood hearing impairment. *Lancet* 1998;352(9145):1957-64
- 8 Centers for Disease Control and Prevention. Infants tested for hearing loss: United States [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(49):1210]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(41):981-4
- 9 Petrou S, McCann D, Law CM et al. Health status and health-related quality of life preference-based outcomes of children who are aged 7 to 9 years and have bilateral permanent childhood hearing impairment. *Pediatrics*. 2007;120(5):1044-52
- 10 Davis A, Bamford J, Wilson I et al. A critical review of the role of neonatal hearing screening in the detection of congenital hearing impairment. *Health Technol Assess*. 1997;1(10):1-176
- 11 Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH et al. Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study. *BMJ*. 2001;323(7312):536-40
- 12 Russ S. Measuring the prevalence of permanent childhood hearing impairment. *BMJ*. 2001;323(7312):525-6
- 13 Weichbold V, Nekahm-Heis D, Welzl-Mueller K. Universal newborn hearing screening and postnatal hearing loss. *Pediatrics*. 2006;117(4):e631-6
- 14 Kennedy C, McCann D. Universal neonatal hearing screening moving from evidence to practice. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(5):F378-83
- 15 Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(6):F462-8
- 16 Robertson CM, Howarth TM, Bork DL, Dinu IA. Permanent bilateral sensory and neural hearing loss of children after neonatal intensive care because of extreme prematurity: a thirty-year study. *Pediatrics*. 2009;123(5):e797-807
- 17 Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med*. 2006 18;354(20):2151-64
- 18 Rehm HL. A genetic approach to the child with sensorineural hearing loss. *Semin Perinatol*. 2005;29(3):173-81
- 19 Schimmenti LA, Martinez A, Telatar M, et al. Infant hearing loss and connexin testing in a diverse population. *Genet Med*. 2008;10(7):517-24
- 20 Putcha GV, Bejjani BA, Bleoo S et al. A multicenter study of the frequency and distribution of GJB2 and GJB6 mutations in a large North American cohort. *Genet Med*. 2007;9(7):413-26
- 21 Barbi M, Binda S, Caroppo S et al.. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jan;22(1):39-42
- 22 Hille ET, van Straaten HI, Verkerk PH; Dutch NICU Neonatal Hearing Screening Working Group. Prevalence and independent risk factors for hearing loss in NICU infants. *Acta Paediatr*. 2007 Aug;96(8):1155-8
- 23 Declau F, Boudewyns A, Van den Ende J et al. Etiologic and audiologic evaluations after universal neonatal hearing screening: analysis of 170 referred neonates. *Pediatrics*. 2008;121(6):1119-26
- 24 Prendergast SG, Lartz MN, Fiedler BC, et al. Ages of diagnosis, amplification, and early intervention of infants and young children with hearing loss: Findings from parent interviews. *Am Ann Deaf*. 2002;147(1):24-30
- 25 Stein LK, Clark S, Kraus N. The hearing-impaired infant: Patterns of identification and habilitation. *Ear Hear* 1983; 4:232-6
- 26 Elssman S, Matkin N, Sabo M. Early identification of congenital sensorineural hearing impairment. *The Hearing Journal* 1987;40:13-7
- 27 Stein LK, Jabley T, Spitz R, Stoakley D, McGee T. The hearing-impaired infant: Patters of identification and habilitation revisited. *Ear Hear* 1990,11:201-5
- 28 Mace A, Wallace K, Whan M, Stelmachowicz P. Relevant factors in the identification of hearing loss. *Ear Hear* 1991;12:287-93
- 29 Harrison M, Roush J. Age of suspicion, identification, and intervention for infants and young children with hearing loss: A national study. *Ear Hear* 1996;17:55-62
- 30 Kennedy C, McCann D, Campbell MJ, Kimm L, Thornton R. Universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment: an 8-year follow-up of a controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9486):660-2

- 31 Lévêque M, Schmidt P, Leroux B et al. Universal newborn hearing screening: a 27-month experience in the French region of Champagne-Ardenne *Acta Paediatr.* 2007 Aug;96(8):1150-4
- 32 Fitzpatrick E, Durieux-Smith A et al. The impact of newborn hearing screening on communication development. *J Med Screen.* 2007;14(3):123-31
- 33 Canale A, Favero E, Lacilla M et al. Age at diagnosis of deaf babies: a retrospective analysis highlighting the advantage of newborn hearing screening. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(7):1283-9
- 34 Prieve BA, Stevens F. The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: introduction and overview. *Ear Hear.* 2000;21(2):85-91
- 35 Dalzell L, Orlando M, MacDonald M et al. The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: ages of hearing loss identification, hearing aid fitting, and enrollment in early intervention. *Ear Hear.* 2000;21(2):118-30
- 36 Prieve B, Dalzell L, Berg A, et al. The New York State universal newborn hearing screening demonstration project: outpatient outcome measures. *Ear Hear.* 2000;21(2):104-17
- 37 Gravel J, Berg A, Bradley M et al. New York State universal newborn hearing screening demonstration project: effects of screening protocol on inpatient outcome measures. *Ear Hear.* 2000;21(2):131-40
- 38 Spivak L, Dalzell L, Berg A et al. New York State universal newborn hearing screening demonstration project: inpatient outcome measures. *Ear Hear.* 2000;21(2):92-103
- 39 Uus K, Bamford J. Effectiveness of population-based newborn hearing screening in England: ages of interventions and profile of cases. *Pediatrics.* 2006;117(5):e887-93
- 40 Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: on the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics.* 2002;109(1):E7
- 41 Calevo MG, Mezzano P, Zullino E and STERN Group. Ligurian experience on neonatal hearing screening: clinical and epidemiological aspects. *Acta Paediatr.* 2007;96(11):1592-9
- 42 De Capua B, Costantini D, Martufi C et al. Universal neonatal hearing screening: the Siena (Italy) experience on 19,700 newborns. *Early Hum Dev.* 2007;83(9):601-6
- 43 Harrison M, Roush J, Wallace J, et al. Trends in age of identification and intervention in infants with hearing loss. *Ear Hear.* 2003;24(1):89-95
- 44 Olusanya BO, Ebuehi OM, Somefun AO. Universal infant hearing screening programme in a community with predominant non-hospital births: a three-year experience. *J Epidemiol Community Health.* 2009 Jun;63(6):481-7
- 45 Grasso DL, Hatzopoulos S, Cossu P et al. Role of the "rooming-in" on efficacy of universal neonatal hearing screening programmes. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2008;28(5):243-6
- 46 Dauman R, Roussey M, Belot V et al. Screening to detect permanent childhood hearing impairment in neonates transferred from the newborn nursery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(3):457-65
- 47 Oghalai JS, Chen L, Brennan ML, Tonini R, Manolidis S. Neonatal hearing loss in the indigent. *Laryngoscope.* 2002 Feb;112(2):281-6
- 48 Liu CL, Farrell J, MacNeil JR, Stone S, Barfield W. Evaluating loss to follow-up in newborn hearing screening in Massachusetts. *Pediatrics.* 2008;121(2):e335-43
- 49 Folsom RC, Widen JE, Vohr BR et al. Identification of neonatal hearing impairment: recruitment and follow-up. *Ear Hear.* 2000;21(5):462-70
- 50 Durieux-Smith A, Fitzpatrick E, Whittingham J. Universal newborn hearing screening: a question of evidence. *Int J Audiol.* 2008;47(1):1-10
- 51 Govaerts PJ, De Beukelaer C, Daemers K, et al. Outcome of cochlear implantation at different ages from 0 to 6 years. *Otol Neurotol.* 2002;23(6):885-90
- 52 Hammes DM, Novak MA, Rotz LA, et al. Early identification and cochlear implantation: Critical factors for spoken language development. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 2002;189:74-8
- 53 Manrique M, Cervera-Paz FJ, Huarte A, et al. Advantages of cochlear implantation in prelingual deaf children before 2 years of age when compared with later implantation. *Laryngoscope.* 2004;114(8):1462-9
- 54 Schauwers K, Gillis S, Daemers K, et al. Cochlear 1171. implantation between 5 and 20 months of age: The onset of babbling and the audiologic outcome. *Otol Neurotol.* 2004;25(3):263-70
- 55 Sharma A, Martin J, Roland P, et al. P1 latency as a biomarker for central auditory development in children with hearing impairment. *J Am Acad Audiol.* 2005;16:564-73
- 56 Sharma A, Dorman M, Spahr A, et al. Early cochlear implantation allows for normal development of cortical auditory pathways. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002;111(5 Part 2 Supplement 189):38-41
- 57 Sharma A, Dorman M, Spahr A. A sensitive period for the development of the central auditory system in children with cochlear implants: Implications for age of implantation. *Ear Hear.* 2002;23(6):532- 9
- 58 Roland JT Jr, Cosetti M, Wang KH, Immerman S, Waltzman SB. Cochlear implantation in the very young child: Long-term safety and efficacy. *Laryngoscope.* 2009 Jun 8. [Epub ahead of print]
- 59 Lesinski-Schiedat A, Illg A, Heermann R, Bertram B, Lenarz T. Paediatric cochlear implantation in the first and in the second year of life: a comparative study. *Cochlear Implants Int.* 2004 Dec;5(4):146-59

- 60 Dettman SJ, Pinder D, Briggs RJ et al. Communication development in children who receive the cochlear implant younger than 12 months: risks versus benefits. *Ear Hear.* 2007;28(2 Suppl):11S-18S
- 61 Bhatia K, Gibbin KP, Nikolopoulos TP, et al. Surgical complications and their management in a series of 300 consecutive pediatric cochlear implantations. *Otol Neurotol.* 2004;25(5):730-9
- 62 Waltzman SB, Roland JT, Jr. Cochlear implantation in children younger than 12 months. *Pediatrics.* 2005;116(4):e487-93
- 63 Miyamoto RT, Houston DM, Bergeson T, et al. Cochlear implantation in deaf infants. *Laryngoscope.* 2005;115(8):1376-80
- 64 Hehar SS, Nikolopoulos TP, Gibbin KP, et al. Surgery and functional outcomes in deaf children receiving cochlear implants before age 2 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(1):11-4
- 65 Jöhr M, Ho A, Wagner CS, Linder T. Ear surgery in infants under one year of age: its risks and implications for cochlear implant surgery. *Otol Neurotol.* 2008;29(3):310-3
- 66 Birman C. Cochlear implant surgical issues in the very young child. *Cochlear Implants Int.* 2009;10 Suppl 1:19-22
- 67 Schultz D. FDA public health notification: Continued risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants with a positioner beyond twenty-four months post-implantation. URL: www.fda.gov/chrh/safety/020606-cochlear.html
- 68 Reefhuis J, Hoehn MA, Whitney CG, et al. Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Eng J Med.* 2003;349(5):435-45
- 69 Biernath KR, Reefhuis J, Whitney CG, et al. Bacterial meningitis among children with cochlear implants beyond 24 months after implantation. *Pediatrics.* 2006;117(2):284-9
- 70 Puig T, Muncio A, Meda C. Universal neonatal hearing screening versus selective screening as part of the management of childhood deafness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3)
- 71 Wolff R, Hommerich J, Riemsma R et al. Hearing Screening in Newborns. Systematic Review of Accuracy, Effectiveness, and Effects of Interventions after Screening. *Arch Dis Child.* 2009 Mar 26. [Epub ahead of print]
- 72 Yoshinaga-Itano C, Coulter D, Thomson V. The Colorado Newborn Hearing Screening Project: Effects on speech and language development for children with hearing loss *J Perinatol.* 2000;20(8 Pt 2):S132-7
- 73 Yoshinaga-Itano C, Coulter D, Thomson V, et al. Developmental outcomes of children with hearing loss born in Colorado hospitals with and without universal newborn hearing screening programs. *Semin Neonatal.* 2001;6(6):521-9
- 74 Kennedy CR. Controlled trial of universal neonatal screening for early identification of permanent childhood hearing impairment: coverage, positive predictive value, effect on mothers and incremental yield. Wessex Universal Neonatal Screening Trial Group. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88(432):73-5
- 75 Kennedy C, Kimm L, Thornton R, Davis A. False positives in universal neonatal screening for permanent childhood hearing impairment. *Lancet.* 2000;356(9245):1903-4
- 76 Watkin PM, Baldwin M. Confirmation of deafness in infancy. *Arch Dis Child.* 1999;81(5):380-9
- 77 Watkin PM, Baldwin M, Dixon R, Beckman A. Maternal anxiety and attitudes to universal neonatal hearing screening. *Br J Audiol.* 1998;32(1):27-37
- 78 Mutton P, Peacock K. Neonatal hearing screens: Wessex re-visited. *Lancet.* 2005;366(9486):612-
- 79 Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, et al. Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. *N Engl J Med.* 2006;354(20):2131-41
- 80 Vohr B, Jodoin-Krauzyk J, Tucker R et al. Early language outcomes of early-identified infants with permanent hearing loss at 12 to 16 months of age. *Pediatrics.* 2008;122(3):535-44
- 81 McCann DC, Worsfold S, Law CM et al. Reading and communication skills after universal newborn screening for permanent childhood hearing impairment. *Arch Dis Child.* 2009;94(4):293-7
- 82 Verhaert N, Willems M, Van Kerschaver E, Desloovere C. Impact of early hearing screening and treatment on language development and education level: evaluation of 6 years of universal newborn hearing screening (ALGO) in Flanders, Belgium. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(5):599-608
- 83 Yoong S, Spencer N. Audit of local performance compared with standards recommended by the national guidelines for aetiologic investigation of permanent childhood hearing impairment. *Child Care Health Dev.* 2005;31(6):649-57
- 84 Wake M, Poulakis Z, Hughes EK, et al. Hearing impairment: A population study of age at diagnosis, severity, and language outcomes at 7-8 years. *Arch Dis Child.* 2005;90:238-44
- 85 Moeller MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics.* 2000;106(E43)
- 86 Yoshinaga-Itano C, Sedey A, Coulter DK, et al. Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics.* 1998;102:1161-71
- 87 Markides A. Age at fitting of hearing aids and speech intelligibility. *Br J Audiol.* 1986;20(2):165-7
- 88 Connor CM, Craig HK, Raudenbush SW et al. The age at which young deaf children receive cochlear implants and their vocabulary and speech-production growth: is there an added value for early implantation? *Ear Hear.* 2006;27(6):628-44.
- 89 Nicholas JG, Geers AE. Effects of early auditory experience on the spoken language of deaf children at 3 years of age. *Ear Hear.* 2006;27(3):286-98
- 90 Thompson DC, McPhillips H, Davis RL, et al. Universal newborn hearing screening: Summary of evidence. *JAMA.* 2001;286(16):2000-10

-
- 91 Helfand M, Thompson DC, Davis RL, et al. Newborn hearing screening: Systematic evidence review.
URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hst_at3.chapter.1787
- 92 Bubbico L, Di Castelbianco FB, Tangucci M, Salvinelli F. Early hearing detection and intervention in children with prelingual deafness, effects on language development. *Minerva Pediatr.* 2007;59(4):307-13
- 93 Watkin P, McCann D, Law C et al. Language ability in children with permanent hearing impairment: the influence of early management and family participation. *Pediatrics.* 2007;120(3):e694-701
- 94 Spivak L, Sokol H, Auerbach C, Gershkovich S. Newborn hearing screening follow-up: factors affecting hearing aid fitting by 6 months of age. *Am J Audiol.* 2009 Jun;18(1):24-33
- 95 Poulakis Z, Barker M, Wake M, et al. Six month impact of false positives in an Australian infant hearing screening programme. *Arch Dis Child.* 2003;88(1):20-4
- 96 Weichbold V, Welzl-Mueller K. Maternal concern about positive test results in universal newborn hearing screening. *Pediatrics.* 2001;108(5):1111-6
- 97 Crockett R, Wright AJ, Uus K, et al. Maternal anxiety following newborn hearing screening: The moderating role of parents' knowledge. *J Med Screen.* 2006;13(1):20-5
- 98 Crockett R, Baker H, Uus K et al. Maternal anxiety and satisfaction following infant hearing screening: a comparison of the health visitor distraction test and newborn hearing screening. *J Med Screen.* 2005;12(2):78-82
- 99 de Uzcatogui CA, Yoshinaga-Itano C. Parents' reactions to newborn hearing screening. *Audiology Today.* 1997;9(1):24-5
- 100 Vohr BR, Letourneau KS, McDermott C, et al. Maternal worry about neonatal hearing screening. *J Perinatol.* 2001;21(1):15-20
- 101 Hergils L, Hergils A. Universal neonatal hearing screening - parental attitudes and concern. *Br J Audiol.* 2000;34(6):321-7
- 102 van der Ploeg CP, Lanting CI, Kauffman-de Boer MA et al. Examination of long-lasting parental concern after false-positive results of neonatal hearing screening. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):508-11
- 103 Vohr BR, Jodoin-Krauzyk J, Tucker R et al. Results of newborn screening for hearing loss: effects on the family in the first 2 years of life. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(3):205-11
- 104 Russ SA, Kuo AA, Poulakis Z, et al. Qualitative analysis of parents experience with early detection of hearing loss. *Arch Dis Child.* 2004;89:353-8
- 105 Tattersall H, Young A. Deaf children identified through newborn hearing screening: parents' experiences of the diagnostic process. *Child Care Health Dev.* 2006;32(1):33-45
- 106 Incesulu A, Vural M, Erkam U, et al. Children with cochlear implants: Parental perspective. *Otol Neurotol.* 2003;24(4):605-11
- 107 Arnold CL, Davis TC, Humiston SG et al. Infant hearing screening: stakeholder recommendations for parent-centered communication. *Pediatrics.* 2006;117(5 Pt 2):S341-54
- 108 Fitzpatrick E, Graham ID, Durieux-Smith A et al. Parents' perspectives on the impact of the early diagnosis of childhood hearing loss. *Int J Audiol.* 2007;46(2):97-106
- 109 American Speech-Language Hearing Association (ASHA).
URL: http://www.asha.org/public/hearing/testing#newborns_and_infants
- 110 Gaddam A, Ferraro JA. ABR recordings in newborns using an ear canal electrode. *Int J Audiol.* 2008;47(8):499-504
- 111 Norton SJ, Gorga MP, Widen JE et al. Identification of neonatal hearing impairment: evaluation of transient evoked otoacoustic emission, distortion product otoacoustic emission, and auditory brain stem response test performance. *Ear Hear.* 2000;21(5):508-28
- 112 Suppiej A, Rizzardi E, Zanardo V et al. Reliability of hearing screening in high-risk neonates: comparative study of otoacoustic emission, automated and conventional auditory brainstem response. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(4):869-76
- 113 de Boer J, Brennan S, Lineton B et al. Click-evoked otoacoustic emissions (CEOAEs) recorded from neonates under 13 hours old using conventional and maximum length sequence (MLS) stimulation. *Hear Res.* 2007;233(1-2):86-96
- 114 Hergils L. Analysis of measurements from the first Swedish universal neonatal hearing screening program. *Int J Audiol.* 2007;46(11):680-5
- 115 Prieve BA, Hancur-Bucci CA, Preston JL. Changes in Transient-Evoked Otoacoustic Emissions in the First Month of Life. *Ear Hear.* 2009 Mar 30. [Epub ahead of print]
- 116 Buchman CA, Roush PA, Teagle HF et al. Auditory neuropathy characteristics in children with cochlear nerve deficiency. *Ear Hear.* 2006;27(4):399-408
- 117 Berg AL, Spitzer JB, Towers HM et al. Newborn hearing screening in the NICU: profile of failed auditory brainstem response/passed otoacoustic emission. *Pediatrics.* 2005;116(4):933-8
- 118 Xoinis K, Weirather Y, Mavoori H et al. Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy. *J Perinatol.* 2007;27(11):718-23
- 119 Raveh E, Buller N, Badrana O, Attias J. Auditory neuropathy: clinical characteristics and therapeutic approach. *Am J Otolaryngol.* 2007;28(5):302-8
- 120 Dowley AC, Whitehouse WP, Mason SM, Cope Y, Grant J, Gibbin KP. Auditory neuropathy: unexpectedly common in a screened newborn population. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(8):642-6
- 121 Psarommatis I, Riga M, Douros K et al. Transient infantile auditory neuropathy and its clinical implications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(9):1629-37

- 122 Korres SG, Balatsouras DG, Lyra C et al. A comparison of automated auditory brainstem responses and transiently evoked otoacoustic emissions for universal newborn hearing screening. *Med Sci Monit.* 2006;12(6):CR260-3
- 123 Ahlfors CE, Amin SB, Parker AE. Unbound bilirubin predicts abnormal automated auditory brainstem response in a diverse newborn population. *J Perinatol.* 2009;29(4):305-9
- 124 Chang KW, O-Lee TJ, Price M. Evaluation of unilateral referrals on neonatal hearing screening. *J Med Screen.* 2009;16(1):17-21
- 125 Ross DS, Holstrum WJ, Gaffney M et al. Hearing screening and diagnostic evaluation of children with unilateral and mild bilateral hearing loss. *Trends Amplif.* 2008;12(1):27-34
- 126 Norris VW, Arnos KS, Hanks WD et al. Does universal newborn hearing screening identify all children with GJB2 (Connexin 26) deafness? Penetrance of GJB2 deafness. *Ear Hear.* 2006;27(6):732-41
- 127 Orzan E, Murgia A. Connexin 26 deafness is not always congenital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(3):501-7
- 128 Vohr BR, Oh W, Stewart EJ, et al. Comparison of costs and referral rates of 3 universal newborn hearing screening protocols. *J Pediatr.* 2001;139(2):238-44
- 129 Watkin PM. Neonatal screening for hearing impairment. *Semin Neonatol.* 2001;6(6):501-9
- 130 Watkin PM. Neonatal hearing screening: methods and outcome. *Audiological Medicine* 2003;1:165-74
- 131 Iwasaki S, Hayashi Y, Seki A et al. A model of two-stage newborn hearing screening with automated auditory brainstem response. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67(10):1099-104
- 132 Johnson JL, White KR, Widen JE et al. A multicenter evaluation of how many infants with permanent hearing loss pass a two-stage otoacoustic emissions/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol. *Pediatrics.* 2005;116(3):663-72
- 133 Johnson JL, White KR, Widen JE et al. A multisite study to examine the efficacy of the otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: introduction and overview of the study. *Am J Audiol.* 2005 Dec;14(2):S178-85
- 134 Gravel JS, White KR, Johnson JL et al. A multisite study to examine the efficacy of the otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: recommendations for policy, practice, and research. *Am J Audiol.* 2005;14(2):S217-28
- 135 Widen JE, Johnson JL, White KR et al. A multisite study to examine the efficacy of the otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: results of visual reinforcement audiometry. *Am J Audiol.* 2005;14(2):S200-16
- 136 White KR, Vohr BR, Meyer S et al. A multisite study to examine the efficacy of the otoacoustic emission/automated auditory brainstem response newborn hearing screening protocol: research design and results of the study. *Am J Audiol.* 2005;14(2):S186-199
- 137 Bubbico L, Tognola G, Greco A, Grandori F. Universal newborn hearing screening programs in Italy: survey of year 2006. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(12):1329-36
- 138 Melagrana A, Casale S, Calevo MG, Tarantino V. MB11 BERAphone and auditory brainstem response in newborns at audiologic risk: comparison of results. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(8):1175-80
- 139 Hatzopoulos S, Petruccioli J, Ciorba A, Martini A. Optimizing otoacoustic emission protocols for a UNHS program. *Audiol Neurootol.* 2009;14(1):7-16
- 140 Ciorba A, Hatzopoulos S, Busi M et al. The universal newborn hearing screening program at the University Hospital of Ferrara: focus on costs and software solutions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(6):807-16
- 141 Ciorba A, Hatzopoulos S, Camurri L et al. Neonatal newborn hearing screening: four years' experience at Ferrara University Hospital (CHEAP project): part 1. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(1):10-6
- 142 Pastorino G, Sergi P, Mastrangelo M et al. The Milan Project: a newborn hearing screening programme. *Acta Paediatr.* 2005;94(4):458-63
- 143 Molini E, Ricci G, Baroni S et al. Identifying congenital hearing impairment. Personal experience based on **selective** hearing screening. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2004;24(3):109-16
- 144 Martines F, Porrello M, Ferrara M et al. Newborn hearing screening project using transient evoked otoacoustic emissions: Western Sicily experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(1):107-
- 145 Van Kerschaver E, Boudewyns AN, Stappaerts L et al. Organisation of a universal newborn hearing screening programme in Flanders. *B-ENT.* 2007;3(4):185-90
- 146 Uilenburg N, Kauffman-de Boer M, van der Ploeg K et al. An implementation study of neonatal hearing screening in the Netherlands. *Int J Audiol.* 2009;48(3):108-16
- 147 Uus K, Bamford J, Young A, McCracken W. Readiness of paediatric audiology services for newborn hearing screening: findings and implications from the programme in England. *Int J Audiol.* 2005;44(12):712-20
- 148 Hyde ML. Newborn hearing screening programs: overview. *J Otolaryngol.* 2005;34 Suppl 2:S70-8
- 149 Green DR, Gaffney M, Devine O, Grosse SD. Determining the effect of newborn hearing screening legislation: an analysis of state hearing screening rates. *Public Health Rep.* 2007;122(2):198-205
- 150 Grill E, Hessel F, Siebert U et al. Comparing the clinical effectiveness of different new-born hearing screening strategies. A decision analysis. *BMC Public Health.* 2005;5:12
- 151 Kolski C, Le Driant B, Lorenzo P et al. Early hearing screening: what is the best strategy? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(7):1055-60

-
- 152 Benito-Orejas JI, Ramirez B, Morais D et al. Comparison of two-step transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and automated auditory brainstem response (AABR) for universal newborn hearing screening programs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(8):1193-201
- 153 Hayes D. Screening methods: current status. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(2):65-72
- 154 Biernath K, Holstrum WJ, Eichwald J. Hearing screening for newborns: the midwife's role in Early Hearing Detection and Intervention. *J Midwifery Womens Health.* 2009;54(1):18-26
- 155 Basu S, Evans KL, Owen M, Harbottle T. Outcome of Newborn Hearing Screening Programme delivered by health visitors. *Child Care Health Dev.* 2008 Sep;34(5):642-7
- 156 Moeller MP, White KR, Shisler L. Primary care physicians' knowledge, attitudes, and practices related to newborn hearing screening. *Pediatrics.* 2006;118(4):1357-70
- 157 Danhauer JL, Johnson CE, Finnegan D et al. A national survey of pediatric otolaryngologists and early hearing detection and intervention programs. *J Am Acad Audiol.* 2006;17(10):708-21
- 158 Tsui PW, McPherson B, Wong EC, Ng IH. Infant hearing screening: effects of timeline. *Clin Otolaryngol.* 2008;33(2):108-12
- 159 Palmer CG, Martinez A, Fox M et al. A prospective, longitudinal study of the impact of GJB2/GJB6 genetic testing on the beliefs and attitudes of parents of deaf and hard-of-hearing infants. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(6):1169-82
- 160 Burton SK, Withrow K, Arnos KS et al. A focus group study of consumer attitudes toward genetic testing and newborn screening for deafness. *Genet Med.* 2006;8(12):779-83
- 161 Steinberg AG, Kaimal G, Bain L, Krantz I, Li Y. Parental narratives on genetic testing for children with hearing loss: a qualitative inquiry. *Am J Med Genet A.* 2007 Jul 15;143A(14):1533-45
- 162 Burton SK, Blanton SH, Culpepper B et al. Education in the genetics of hearing loss: a survey of early hearing detection and intervention programs. *Genet Med.* 2006;8(8):510-7
- 163 Engman ML, Malm G, Engstrom L et al. Congenital CMV infection: prevalence in newborns and the impact on hearing deficit. *Scand J Infect Dis.* 2008;40(11-12):935-42
- 164 Stehel EK, Shoup AG, Owen KE et al. Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2008;121(5):970-5
- 165 Barbi M, Binda S, Caroppo S et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2):156-9
- 166 Hutt N, Rhodes C. Post-natal hearing loss in universal neonatal hearing screening communities: current limitations and future directions. *J Paediatr Child Health.* 2008;44(3):87-91
- 167 Fitzpatrick E, Angus D, Durieux-Smith A et al. Parents' needs following identification of childhood hearing loss. *Am J Audiol.* 2008;17(1):38-49
- 168 Danhauer JL, Johnson CE. A case study of an emerging community-based early hearing detection and intervention program: part I. Parents' compliance. *Am J Audiol.* 2006;15(1):25-32
- 169 Young A, McCracken W, Tattersall H, Bamford J. Interprofessional working in the context of newborn hearing screening: Education and Social Services compare challenges. *J Interprof Care.* 2005;19(4):386-95
- 170 Dorros C, Kurtzer-White E, Ahlgren M et al. Medical home for children with hearing loss: physician perspectives and practices. *Pediatrics.* 2007;120(2):288-94
- 171 Mason CA, Gaffney M, Green DR, Grosse SD. Measures of follow-up in early hearing detection and intervention programs: a need for standardization. *Am J Audiol.* 2008;17(1):60-7
- 172 Yoong SY, Spencer NJ. A data collection system to audit post-newborn hearing surveillance programme: problems and possibilities. *Child Care Health Dev.* 2008;34(5):648-56
- 173 Uus K, Bamford J, Taylor R. An analysis of the costs of implementing the National Newborn Hearing Screening Programme in England. *J Med Screen.* 2006;13(1):14-9
- 174 Keren R, Helfand M, Homer C, McPhillips H, Lieu TA. Projected cost-effectiveness of statewide universal newborn hearing screening. *Pediatrics.* 2002 Nov;110(5):855-64
- 175 Schroeder L, Petrou S, Kennedy C, et al. The economic costs of congenital bilateral permanent childhood hearing impairment. *Pediatrics.* 2006;117(4):1101-12