

IMPIANTO COCLEARE

NELL'ADULTO E NEL

BAMBINO

In collaborazione con
SIAF- Società Italiana Audiologia e Foniatria



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 1 febbraio 2024**

Membri del panel di esperti

Sara Ghiselli	Chair Medico specialista in Audiologia e Foniatria, UO Otorinolaringoiatria; Ospedale “Guglielmo da Saliceto” - AUSL Piacenza, Piacenza.
Francesca Forli	Co-chair; Medico specialista in Otorinolaringoiatria, Professore Associato di Audiologia, Università di Pisa. UO ORL Audiologia e Foniatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa.
Pasquale Marsella	Medico-Chirurgo, Specialista in Otorinolaringoiatria e in Audiologia, Direttore UOC di Audiologia e Otochirurgia, Direttore Centro Impianti cocleari e Protesi Impiantabili Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” – IRCCS, Roma
Diego Zanetti	Medico specialista in 1) Otorinolaringoiatria, 2) Audiologia e Foniatria, Direttore SSD Audiologia; Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano Professore Associato in Audiologia, Università degli Studi di Milano “LaStatale”, Milano.
Patrizia Trevisi	Medico Specialista in Audiologia e in Foniatria, Professore associato di Audiologia, Dipartimento di Neuroscienze, UO di Otorinolaringoiatria, Azienda Ospedaliero-universitaria di Padova, Padova.
Franca Artioli	Audiometrista, U.O.C di Otorinolaringoiatria Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Modena.
Borghi Cristian	Tecnico Audioprotesista Amplifon Italia S.p.A., professore di Tecniche Audioprotesiche presso l’Università degli Studi di Parma cdl Tecniche Audioprotesiche e presso l’Università degli Studi di Padova, sede Venezia cdl Tecniche Audiometriche, Venezia.
Maria Nicastrì	Logopedista; UOC ORL-Centro Impianti Cocleari; Policlinico Umberto I, Roma.
Simona Fiori	Medico specialista in Neuropsichiatria Infantile, Ricercatore presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, IRCCS Fondazione Stella Maris, Pisa.
Giorgia Girotto	Professore Associato di Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi di Trieste; Dirigente Biologo, Direttore della SS Laboratorio di Genomica e Bioinformatica, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste.
Emanuele Marzetti	Medico specialista in Geriatria, professore associato di Medicina Interna, UOSD Ortogeriatria, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.
Giorgio Conte	Medico specialista in Radiologia, ricercatore di tipo B, assistant Professor Dipartimento di Patofisiologia e Trapianti Università degli Studi di Milano Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano.
Marinella Majorano	Psicologa, professoressa Associata, Psicologia dello Sviluppo e dell’Educazione, Dipartimento di Scienze Umane, Università di Verona, Verona.

Davide Cornolti	Rappresentante dei pazienti. Dipendente presso IFC-CNR, sede di Pisa, Vice presidente “Associazione per la Sordità e Impianti Cocleari – ODV”, Pisa.
Umberto Barbieri	Rappresentante dei pazienti. Paziente con ipoacusia grave e con impianto cocleare bilaterale. Project Manager in Generali Italia; Laurea e MBA in Economia, Varese.

Gruppo Metodologico

Silvia Minozzi	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Marien Gonzalez Lorenzo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano Valutazione e sintesi delle evidenze
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano Ricerca bibliografica
Marta Monteforte	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – Milano Ricerca bibliografica

Revisori esterni

Elisabetta Genovese	Professore Ordinario di Audiologia Università degli Studi Modena e Reggio Emilia, Responsabile di Programma Assistenziale - Azienda Policlinico Ospedaliero-Universitaria di Modena.
Diego Di Lisi	Medico specialista in Otorinolaringoiatria Struttura Semplice di Audiologia ed impianti cocleari SC Otorinolaringoiatria 3, Ospedale Martini Torino Sede legale ed amministrativa Direzione Generale, Azienda Sanitaria Locale Città di Torino.
Eliana Cristofari	Medico specialista in Otorinolaringoiatria PhD, Direttore SSD Audiovestibologia Centro impianti cocleari Dipartimento Neuroscienze Ospedale di Circolo e Filippo del Ponte ASST Settelaghi, Varese.

Finanziamento

Progetto finanziato attraverso bando bandito dalla Fondazione AOOI (Associazione Otorinolaringoiatri Ospedalieri Italiani) a favore di SIOeChCF-Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale (in appendice L il bando).

Ha collaborato, senza contributo economico, la Società Italiana Audiologia e Foniatria (SIAF).

Indice

1. Scopo e obiettivi della linea guidapag. 8
2. Elenco raccomandazioni.....pag. 10
3. Metodologia.....pag. 14
4. Introduzione. L'impianto cocleare per i pazienti bambini e adulti con ipoacusia bilaterale severa o profonda, ipoacusia asimmetrica, sordità unilaterale.....pag. 19
5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida:

Adulti

- 5.1. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare?.....pag. 25
- 5.2. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare bilaterale?.....pag. 38
- 5.3. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB), portatore di impianto cocleare monolaterale e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche, è indicato l'impianto cocleare nel secondo orecchio (impianto sequenziale)?.....pag. 49
- 5.4. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥ 30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?.....pag. 62
- 5.5. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤ 30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?pag. 74

Bambini

- 5.6. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età? pag. 86
- 5.7. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1 2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) rispetto all'impianto cocleare monolaterale?.....pag. 98
- 5.8. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥ 30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?pag. 118
- 5.9. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤ 30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?pag. 132

Appendici

- A. Strategie di ricerca..... pag. 143
- B. EtD e PRISMA flow Q1.....pag. 147
- C. EtD e PRISMA flow Q2.....pag. 192
- D. EtD e PRISMA flow Q3.....pag. 234
- E. EtD e PRISMA flow Q4.....pag. 266
- F. EtD e PRISMA flow Q5.....pag. 293
- G. EtD e PRISMA flow Q6.....pag. 332

H. EtD e PRISMA flow Q7.....	pag. 378
I. EtD e PRISMA flow Q8.....	pag. 434
J. EtD e PRISMA flow Q9.....	pag. 464
K. Revisione esterna.....	pag. 492
L. Bando finanziamento.....	pag. 494
M. Conflitti di interesse.....	pag. 496

1. Scopo e obiettivi della linea guida

Le finalità delle raccomandazioni sono:

1. Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”
2. Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”
3. Garantire un riferimento basato sulle migliori prove di efficacia per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori e per i singoli operatori sanitari circa:
 - le migliori caratteristiche audiologiche e di età in adulti e bambini con ipoacusia bilaterale grave-profonda, asimmetrica e/o single sided deafness
 - le modalità e le tempistiche di esecuzione di impianto cocleare bilaterale nell'adulto e nel bambino ed i limiti di età di esecuzione nel paziente pediatrico.

Quali interventi affronta questo documento

L'impianto cocleare (IC) rappresenta un trattamento consolidato, sicuro ed efficace per i pazienti adulti e in età pediatrica che non traggono un sufficiente beneficio dalla protesizzazione acustica tradizionale (Nice 2019, Hermann 2019, FDA 2022).

L'IC è il primo organo di senso artificiale capace di evocare sensazioni acustiche stimolando elettricamente l'orecchio interno. L'IC è una protesi elettronica che viene inserita chirurgicamente nell'orecchio interno accoppiata ad un processore esterno indossabile retroauricolare e stimola elettricamente le fibre del nervo acustico. La US Food and Drug Administration (FDA), punto di riferimento per le agenzie governative di tutti i paesi del mondo, ha approvato l'utilizzo degli impianti cocleari negli adulti nel 1984 e nei bambini nel 1990 (FDA 2022). Inizialmente l'IC veniva dedicato solo a pazienti con ipoacusia profonda bilaterale (FDA 2022) ma successivamente le indicazioni a tale procedura sono state ampliate, soprattutto sulla base delle evidenze cliniche estremamente positive e degli avanzamenti tecnologici che hanno consentito una chirurgia più rapida, sicura e meno invasiva oltre che migliori esiti, fino ad includere bambini in età sempre più precoce (anche inferiore ad un anno), soggetti sia adulti che bambini con maggiori residui uditivi, con ipoacusia asimmetrica o addirittura con sordità unilaterale (la così detta single sided deafness - SSD) (Hermann 2019). Inoltre, attualmente è prevista la procedura bilaterale simultanea o sequenziale in determinate tipologie di pazienti sia adulti che in età pediatrica (NICE 2019, Hermann 2019). Tuttavia, alcuni degli ambiti più recenti di

applicazione di questa procedura sono ancora dibattuti, in quanto le evidenze della letteratura sulla efficacia clinica e sulla costo-efficacia sono ancora limitate.

Bibliografia

FDA, US Food and Drug Administration (2022). Cochlear Implants. 26 ottobre 2023.
<https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/cochlear-implants>

Hermann R, Lescanne E, Loundon N, Barone P, Belmin J, Blanchet C, Borel S, Charpiot A, Coez A, Deguine O, Farinetti A, Godey B, Lazard D, Marx M, Mosnier I, Nguyen Y, Teissier N, Virole MB, Roman S, Truy E. French Society of ENT (SFORL) guidelines. Indications for cochlear implantation in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Jun;136(3):193-197.

NICE, National institute for care and health excellence (2019). Cochlear implants for children and adults with severe to profound deafness. Technology appraisal guidance. 26 ottobre 2023.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta566>

2. Elenco raccomandazioni

Adulti

5.1. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare?

Raccomandazione clinica: in pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il Panel raccomanda di utilizzare l'impianto cocleare (unilaterale, bilaterale simultaneo, bilaterale sequenziale) rispetto alle protesi acustiche/nessun intervento

Certezza nelle prove: moderata per l'esito desiderabile qualità della vita, giudicato dal panel di importanza critica, molto bassa per gli esiti desiderabili percezione del linguaggio/comunicazione, bassa per gli esiti indesiderabili

Forza della raccomandazione: forte a favore

5.2. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare bilaterale?

Raccomandazione clinica: Per i soggetti con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce di utilizzare l'impianto bilaterale simultaneo rispetto all'impianto unilaterale considerando l'età del paziente e le sue condizioni sociali e lavorative.

Certezza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

5.3. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB), portatore di impianto cocleare monolaterale e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche, è indicato l'impianto cocleare nel secondo orecchio (impianto sequenziale)?

Raccomandazione clinica: Per i soggetti portatori di impianto cocleare mono laterale con ipoacusia controlaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz \geq 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare nell'orecchio controlaterale (impianto sequenziale) rispetto a nessun intervento o utilizzo di protesi acustiche,

Certezza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

5.4. In un paziente adulto (età \geq 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz \geq 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥ 30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?

Raccomandazione clinica: Per i soggetti adulti (età \geq 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz \geq 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥ 30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore

Certezza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

5.5. In un paziente adulto (età \geq 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤ 30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?

Raccomandazione clinica: Per i soggetti adulti (età \geq 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤ 30 dB, il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore

Certezza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

Bambini

5.6. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età?

Raccomandazione clinica: Per i bambini (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) il panel suggerisce l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età

Certeza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

5.7. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) rispetto all'impianto cocleare monolaterale?

Raccomandazione clinica: Per i bambini (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) il panel suggerisce l'impianto cocleare bilaterale simultaneo o sequenziale

Certeza nelle prove: molto bassa

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

5.8. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?

Raccomandazione clinica: Per i bambini (età ≤ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥ 30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore

Certeza nelle prove: molto bassa per gli esiti desiderabili, bassa per gli esiti indesiderabili

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

5.9. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤ 30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?

Raccomandazione clinica: Per i bambini (età ≤ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤ 30 dB, il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore

Certeza nelle prove: molto bassa per gli esiti desiderabili, bassa per gli esiti indesiderabili

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

3. Metodologia

Sviluppo del quesito clinico

I quesiti affrontati in questa Linea guida sono stati formulati dal Panel seguendo l'acronimo **PICO** (**Popolazione, Intervento, Confronto e Outcome**) e affrontati con il metodo GRADE (Guyatt et al. 2011, Guyatt et al. 2008):

Il Panel ha individuato gli esiti di interesse stabilendone l'importanza mediante votazione:

- esiti importanti ed essenziali (anche indicati come “critici”);
- esiti importanti ma non essenziali;
- esiti non importanti

secondo i criteri riportati in **Tabella 1**. In questa fase sono stati individuati sia gli esiti desiderabili sia quelli indesiderabili.

Tabella 1 – Classificazione degli esiti proposta dal metodo GRADE		
Punteggio (mediana del voto)	Importanza	Incluso in
da 7 a 9	esiti critici	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: SÌ
da 4 a 6	esiti importanti ma non essenziali	tabelle sulla qualità delle prove: SÌ considerati per formulare la raccomandazione: NO
da 1 a 3	esiti non importanti	tabelle sulla qualità delle prove: NO raccomandazione: NO

Ricerca bibliografica e selezione della letteratura

È stata sviluppata una ricerca bibliografica *ad hoc* (ultimo aggiornamento a giugno 2023), volta a individuare: 1) le revisioni sistematiche o gli studi primari relativi alla efficacia e sicurezza dei trattamenti, 2) gli studi sui costi e la valutazione costo-efficacia, 3) gli studi relativi ai valori e preferenze dei pazienti, alla accettabilità, fattibilità ed equità dei trattamenti.

Valutazione della qualità delle prove

Per i quesiti clinici, il gruppo metodologico ha valutato la certezza delle prove sulla base di 5 dimensioni (rischio di *bias*, imprecisione, inconsistenza, *indirectness*, *bias* di pubblicazione), ed è stata sintetizzata in 4 livelli di certezza (alta, moderata, bassa, molto bassa), come riportato in **Tabella 2**.

Tabella 2 – Graduatoria della certezza delle prove		
Livello certezza	Significato	Conseguenza
Alta	Alto grado di confidenza nei risultati	È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato
Moderata	Discreto grado di confidenza nei risultati	È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente
Bassa	Risultati poco Credibili	La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato
Molto bassa	Dati esaminati totalmente inaffidabili	La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato

Sintesi delle prove e formulazione delle raccomandazioni

Il gruppo metodologico ha riassunto le prove di efficacia e sicurezza degli interventi in tabelle sinottiche che riportano le caratteristiche generali dello studio, la sintesi degli effetti con l'indicazione della loro entità e la qualità delle prove. Le tabelle includono gli esiti valutati come "critici" o "importanti".

Per la formulazione delle raccomandazioni, l'indicazione della direzione (a favore o a sfavore) e della forza (forte o condizionata/debole) il panel ha seguito il metodo GRADE utilizzando il processo formale previsto dall'utilizzo dell'Evidence to Decision Framework (EtD). Secondo questo metodo, le raccomandazioni possono essere espresse come "forti" o "condizionate" (a favore o a sfavore), mediante espressioni standard quali:

- Il panel raccomanda di utilizzare (raccomandazione "forte a favore")
- Il panel suggerisce di utilizzare (raccomandazione "condizionata a favore")
- Il panel suggerisce di non utilizzare (raccomandazione "condizionata a sfavore")
- Il panel raccomanda di non utilizzare (raccomandazione "forte a sfavore").

Infine, il panel ha fornito le giustificazioni per le raccomandazioni finali, includendo rilevanti considerazioni sull'implementazione, sugli indicatori di monitoraggio e valutazione e sulle priorità per la ricerca.

Revisione esterna del documento

Il documento in fase avanzata di stesura, previa approvazione del panel, è stato inviato a esperti esterni per una revisione del contenuto. Sulla base dell'esperienza, pratica clinica e di pubblicazioni sul tema oggetto della raccomandazione, sono stati identificati tre revisori esterni specialisti in Otorinolaringoiatria e/o in Audiologia e Foniatria esperti in chirurgia dell'impianto cocleare e in diagnosi e trattamento dell'ipoacusia. Le modifiche suggerite dagli esperti sono state revisionate dal panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nella compilazione di un questionario che prevede 4 affermazioni per ogni raccomandazione oggetto della consultazione. Ogni valutatore è stato chiamato a esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) "in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Le quattro affermazioni erano:

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La forza della raccomandazione espressa dal panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove.
4. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove.

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti i valutatori hanno facoltà di aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

Aggiornamento

In considerazione della continua evoluzione delle conoscenze medico scientifiche e della conseguente disponibilità di letteratura di interesse, l'aggiornamento del documento è previsto entro 2 anni.

In particolare, le ricerche bibliografiche saranno aggiornate dalla data dell'ultima ricerca fino alla data del previsto aggiornamento, e si cercheranno e valuteranno per l'inclusione di nuovi studi reperiti e pertinenti ai singoli quesiti.

Applicabilità

Le raccomandazioni sono state elaborate e formulate per rendere direttamente applicabili alla popolazione italiana le evidenze scientifiche relative all'indicazione all'impianto cocleare in bambini e adulti con ipoacusia bilaterale severa o profonda, ipoacusia asimmetrica, sordità unilaterale.

Implicazioni sulle risorse

Per le presenti raccomandazioni è stata effettuata una valutazione dei costi e delle conseguenti implicazioni sull'uso delle risorse.

Indicatori per il monitoraggio

Per il monitoraggio a livello nazionale del rispetto delle indicazioni riportate nella presente linea guida è importante la implementazione di un registro nazionale nel quale vengano indicate le caratteristiche preoperatorie del paziente, il tipo di dispositivo utilizzato e gli esiti osservati con impianto cocleare.

Ente finanziatore

La Fondazione AOOI (Associazione Otorinolaringoiatri Ospedalieri Italiani) per mezzo di bando pubblico ha sostenuto il progetto promosso dalla società scientifica SIOeChCF-Società Italiana di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale per la realizzazione del documento supportando le spese relative alla revisione sistematica della letteratura e alla valutazione e sintesi delle prove secondo metodo GRADE, effettuata dal gruppo metodologico dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario

Negri IRCCS di Milano. Le suddette società scientifiche dichiarano di non aver influenzato in alcun modo il contenuto della Linea Guida.

Conflitti di interesse

I membri del panel hanno sottoscritto una dichiarazione su eventuali conflitti d'interesse (in appendice M le dichiarazioni dei conflitti d'interesse).

I membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione,
- quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che in esame.

4. Introduzione. L'impianto cocleare per i pazienti bambini e adulti con ipoacusia bilaterale severa o profonda, ipoacusia asimmetrica, sordità unilaterale.

Il deficit uditivo o ipoacusia è una delle patologie più diffuse nella nostra società ed una importante causa di disabilità. Nel Global Burden of Disease (GBD) è indicata come la terza causa di disabilità (WHO 2018). La sua prevalenza varia da circa lo 0,2% sotto i 5 anni di età ad oltre il 40% sopra i 75 anni e il numero globale di adulti affetti da ipoacusia è destinato ad aumentare nei prossimi 30 anni (GBD 2019 Hearing Loss Collaborators). Secondo dati recenti colpisce il 6% della popolazione a livello mondiale (WHO 2018). Per quanto riguarda la sordità congenita, l'incidenza della sordità neurosensoriale bilaterale grave e profonda è stimata intorno a 1-3 neonati su 1.000; questa percentuale sale a valori del 4-5% nel caso di neonati con fattori di rischio audiologico o ricoverati nelle unità di terapia intensiva neonatale. A questi dati vanno aggiunti i casi di ipoacusia infantile progressiva o ad esordio tardivo, la cui frequenza è più difficilmente quantificabile, ma che è riconosciuto avere un impatto rilevante.

La percezione uditiva è una delle funzioni più importanti per la comunicazione e la sua diminuzione o perdita comporta notevoli limitazioni. Infatti, nel bambino, un difetto uditivo, se non diagnosticato e trattato precocemente, altera irreversibilmente i processi di acquisizione e di sviluppo del linguaggio, ostacolando in modo consistente la comunicazione verbale, con conseguenze nello sviluppo cognitivo, psichico, negli apprendimenti e dal punto di vista sociale (Berrettini 2011a). Nel paziente adulto la sordità, se non trattata, causa evidenti difficoltà nella comunicazione e nell'interazione sociale, ostacolando lo sviluppo delle potenzialità in tutti i campi, lavorativo, di relazione, sociale. Tra le conseguenze più frequentemente riportate nel paziente adulto troviamo oltre alle difficoltà di comunicazione, l'isolamento sociale, la depressione, l'aumento del rischio di caduta e l'aumento della necessità di ricorrere all'assistenza sanitaria (Berrettini 2011b, Hermann 2019)).

L'ipoacusia può essere trasmissiva, se legata ad un danno a livello dell'apparato di conduzione del suono (orecchio esterno e medio), oppure neurosensoriale se dovuta ad una disfunzione della coclea (cocleare) o del nervo acustico (retrococleare). Le ipoacusie neurosensoriali sono irreversibili e non suscettibili di terapia medica. L'ipoacusia mista è causata da un danno a livello dell'apparato di

trasmissione associato ad un danno a livello della coclea o del nervo acustico. In rari casi l'ipoacusia é causata da una disfunzione delle vie/aree uditive centrali.

Per quanto riguarda l'entità dell'ipoacusia, uno dei sistemi classificativi più utilizzati è quello stilato dal BIAP (Bureau International d'Audiophonologie, 1997), che suddivide l'ipoacusia in:

- lieve: soglia media tra 500-1000-2000-4000 Hz tra 20 e 40 dB
- media: soglia media tra 500-1000-2000-4000 Hz tra 41 e 70 dB
- grave: soglia media tra 500-1000-2000-4000 Hz tra 71 e 90 dB
- profonda: soglia media tra 500-1000-2000-4000 Hz superiore a 91 dB (Berrettini 2011a, Berrettini 2011b).

In base all'epoca di insorgenza, la sordità può essere classificata in congenita, ovvero presente alla nascita, e acquisita, cioè, insorta successivamente, oppure, se si considera il rapporto temporale tra l'insorgenza della sordità e le tappe dello sviluppo del linguaggio, in pre-verbale, se insorge prima dei 3 anni, epoca entro la quale i bambini apprendono le regole fondamentali del linguaggio, e post-verbale, se insorge dopo i 3 anni di età. Tuttavia, nei bambini fino a 5-6 anni di età l'input uditivo costituisce un supporto indispensabile per la produzione verbale; per questo motivo una sordità insorta entro i 5-6 anni di età, se non diagnosticata precocemente e corretta mediante un trattamento protesico-riabilitativo adeguato, avrà conseguenze negative sulla comunicazione orale.

Le ipoacusie in base alla eziologia che le ha determinate si distinguono in genetiche e da causa acquisita, che a loro volta possono derivare da cause molteplici: infettive, vascolari, degenerative, autoimmuni, tumorali, iatrogene ecc.

La ipoacusia infantile, inoltre, in una percentuale non trascurabile di casi (fino al 30-40% dei casi, nelle varie casistiche) può essere associata ad altre disabilità, che possono condizionare in maniera significativa i risultati protesico riabilitativi (NICE 2019).

I pazienti affetti da ipoacusia possono essere avviati alla protesizzazione acustica tradizionale, con protesi acustiche. In alcuni casi però il rendimento protesico è insufficiente a garantire delle performances uditive e comunicative soddisfacenti ed efficaci, in relazione all'entità dell'ipoacusia e/o a fenomeni patologici cocleari o neurali. Questi casi possono essere candidabili alla procedura di IC.

L'impianto cocleare

L'IC è il primo organo di senso artificiale capace di evocare sensazioni acustiche stimolando elettricamente l'orecchio interno. L'IC è una protesi elettronica che viene inserita chirurgicamente nell'orecchio interno e stimola elettricamente le fibre del nervo acustico in base alle informazioni provenienti dalla componente esterna retroauricolare che processa l'onda acustica e la trasmette alla parte interna con onde radio.

A differenza delle protesi acustiche tradizionali, che amplificano il suono e favoriscono la funzione cocleare residua, permettendo buoni risultati soprattutto nelle sordità di entità medio-grave, l'IC rappresenta un sofisticato sistema elettronico formulato per vicariare interamente la coclea. Infatti, il messaggio sonoro viene trasformato in impulsi elettrici, che vengono trasmessi dagli elettrodi impiantati nella coclea direttamente alle fibre del nervo acustico, by-passando i recettori cocleari, non più funzionanti. Per questo motivo l'IC può essere definito una vera e propria “chiocciola artificiale” (FDA 2022).

Nella maggior parte dei pazienti con sordità neurosensoriale, la sordità deriva da una perdita o disfunzione dei recettori cocleari, con il conseguente venir meno dei contatti sinaptici tra questi e le fibre afferenti del nervo acustico, che rimangono, almeno in una certa percentuale vitali. In questi casi, anche le vie e le aree acustiche centrali restano globalmente funzionanti, per cui il paziente può trarre vantaggio dall'IC.

L'impianto cocleare consta di alcune componenti esterne ed interne. Quelle esterne sono costituite dal microfono, dal processore o elaboratore del linguaggio e dall'antenna trasmittitrice. Il microfono ha la funzione di captare i suoni ed inviarli all'elaboratore del linguaggio o processore; il processore o elaboratore del linguaggio riceve i segnali dal microfono, processa il suono, attraverso le più recenti strategie di elaborazione, che sono generalmente diverse nei modelli proposti dalle varie case costruttrici, lo converte in un particolare codice elettrico, che viene poi inviato, tramite l'antenna al ricevitore/stimolatore, il quale opera un'ultima conversione in stimoli elettrici e trasmette gli impulsi elettrici agli elettrodi intracocleari ed al nervo. Tra le componenti esterne c'è infine l'antenna trasmittitrice, che è direttamente a contatto con il cuoio capelluto e contiene un magnete che ne assicura il corretto posizionamento rispetto alla parte impiantata. Essa invia il segnale codificato,

attraverso la cute, al ricevitore/stimolatore interno, tramite radiofrequenze. Da alcuni anni alcune ditte produttrici di IC hanno introdotto in commercio un modello di processore esterno denominato “single unit”, il quale racchiude in una unità singola, sia il processore vero e proprio e i microfoni, sia il magnete e l’antenna trasmittitrice, sia il sistema di alimentazione, generalmente a batterie ricaricabili.

Le componenti interne invece sono il ricevitore/stimolatore e l’array degli elettrodi (multielettrodo). Il ricevitore/stimolatore decodifica il segnale in radiofrequenza ricevuto dall’antenna trasmittitrice in un piccolo impulso elettrico, che viene trasmesso all’array di elettrodi (multielettrodo) che viene posizionato nei giri basale e medio della scala timpanica della coclea. Gli elettrodi sono in numero e morfologia variabili, come pure l’array ha dimensioni e morfologia differenti nei vari tipi di impianto (FDA 2022).

I risultati sono ottimi, se pur con differenze da individuo a individuo, nei pazienti adulti, nei quali migliorano significativamente le capacità uditive (compreso, in alcuni casi, l’uso del telefono e l’ascolto della televisione/dispositivi audio-visivi), con conseguenti benefici di carattere psicologico, sociale e lavorativo (Quaranta 2009, Hermann 2019, NICE 2019,). In campo pediatrico, nei bambini affetti da sordità grave-profonda, non suscettibili di significativi risultati con la protesizzazione acustica tradizionale, se l’IC viene eseguito precocemente, consente uno sviluppo ottimale sia delle abilità uditive che del linguaggio, consentendo così un adeguato sviluppo delle facoltà comunicative e intellettive e più in generale un adeguato sviluppo globale del bambino (NICE 2019).

I risultati dell’IC, sebbene positivi, sono ancora condizionati da un elevato numero di variabili, molte delle quali altamente interrelate e agenti in misura differente in età diverse (durata della deprivazione uditiva, funzionalità uditiva residua, presenza di disabilità associate, modalità di comunicazione e riabilitazione logopedica).

Sebbene ad oggi siano state pubblicate diverse linee guida che definiscono le indicazioni a questa procedura nel paziente adulto e nel bambino, non esiste uniformità sui criteri che vengono considerati dai vari gruppi per definire le indicazioni e i criteri di appropriatezza.

Inoltre, le linee guida oggi a disposizione, hanno per lo più una valenza nazionale e non internazionale e una struttura non definita e universalmente condivisa.

In Italia nel 2009 sono state pubblicate le linee guida alla procedura di IC elaborate da un gruppo di lavoro coordinato dalla Società Italiana di Otorinolaringoiatria (SIO) (Quaranta 2009). Tali linee guida risalgono a circa 15 anni fa e vista l'enorme espansione delle indicazioni all'IC, per alcuni aspetti sono da considerarsi superate, oltre al fatto che non prendono in esame alcuni ambiti nei quali attualmente l'IC è indicato (es. SSD, ipoacusie asimmetriche, ecc). Inoltre, nel 2011 è stato concluso, da un gruppo di lavoro di esperti coordinati dal Prof. Stefano Berrettini, un progetto di Health Technology Assessment (HTA) (Berrettini 2011a) promosso dal Ministero della Salute Italiano, atto a delineare i criteri di appropriatezza della procedura di impianto cocleare nell'adulto e nel bambino, sulla base delle evidenze di efficacia clinica e costo-efficacia. Anche questo documento non prende in esame alcuni aspetti, come l'IC nelle ipoacusie asimmetriche e nella SSD e non rispecchia i criteri che definiscono tale una linea guida.

Per tali ragioni si è reso necessario istituire nuove e aggiornate linee guida relative ai criteri di selezione e adeguatezza della procedura di impianto cocleare nel paziente pediatrico e adulto. In particolare, si è posta attenzione alle tempistiche di esecuzione dell'IC in caso di paziente pediatrico con ipoacusia congenita, alla necessità di esecuzione di impianti monolaterali o bilaterali sia nel bambino che nell'adulto e sono state valutate le indicazioni per particolari tipologie di perdita uditiva come le ipoacusie asimmetriche e le SSD.

Bibliografia

- Berrettini S, Arslan E, Baggiani A, Burdo S, Cassandro E, Cuda D, Filippo R, Rossi PG, Mancini P, Martini A, Quaranta A, Quaranta N, Turchetti G, Forli F. Analysis of the impact of professional involvement in evidence generation for the HTA Process, subproject "cochlear implants": methodology, results and recommendations. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011 Oct;31(5):273-80.
- Berrettini S, Baggiani A, Bruschini L, Cassandro E, Cuda D, Filippo R, Palla I, Quaranta N, Forli F. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011 Oct;31(5):299-310.
- FDA, US Food and Drug Administration (2022). Cochlear Implants. 26 ottobre 2023. <https://www.fda.gov/medical-devices/implants-and-prosthetics/cochlear-implants>

Hermann R, Lescanne E, Loundon N, Barone P, Belmin J, Blanchet C, Borel S, Charpiot A, Coez A, Deguine O, Farinetti A, Godey B, Lazard D, Marx M, Mosnier I, Nguyen Y, Teissier N, Virole MB, Roman S, Truy E. French Society of ENT (SFORL) guidelines. Indications for cochlear implantation in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Jun;136(3):193-197.

NICE, National institute for care and health excellence (2019). Cochlear implants for children and adults with severe to profound deafness. Technology appraisal guidance. 26 ottobre 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta566>

Quaranta A, Arslan E, Burdo S, et al. Documento del Gruppo S.I.O. Impianti Cocleari: Linee Guida per l'applicazione dell'Impianto Cocleare e la gestione del centro Impianti Cocleari. *Acta Otolaryngol Ital* 2009;3:1-5.

WHO, World Health Organization (2018). Addressing the rising prevalence of hearing loss. 26 ottobre 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260336>

5. Quesiti clinici affrontati dalla linea guida

Adulti

Quesito 1. *In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare?*

P (partecipanti): paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

I (intervento): impianto cocleare (unilaterale, bilaterale simultaneo, bilaterale sequenziale)

C (comparatore): protesi acustiche, nessun intervento

O (esiti): percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel raccomanda l'impianto cocleare (unilaterale, bilaterale simultaneo, bilaterale sequenziale)

Considerazioni per i sottogruppi

Per pazienti affetti da neuropatia uditiva, pazienti anziani, pazienti con sordità preverbale o con malformazioni maggiori dell'orecchio medio e interno e/o patologie otologiche associate, l'impianto cocleare è comunque raccomandato anche se talora i benefici conseguiti possono essere inferiori e le indicazioni meritano di essere valutate caso per caso.

Considerazioni per l'implementazione

È indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore

sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

È indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, audioprotesista)

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Forza della raccomandazione forte a favore

COI: nessuno

Priorità del problema

L'ipoacusia nell'adulto è un disturbo frequente rappresentando la terza causa di disabilità nel Global Burden of Disease (GBD 2019 Hearing Loss Collaborators). Il numero globale di adulti affetti da ipoacusia è inoltre destinato ad aumentare nei prossimi 30 anni (GBD 2019 Hearing Loss Collaborators).

Un deficit uditivo non trattato può compromettere l'accesso alla comunicazione orale con conseguenti effetti emotivi, isolamento, problemi sociali, riduzione di opportunità di lavoro e peggioramento del livello di qualità di vita (Mick et al 2014, Shukla et al 2020, WHO 2021).

Vi è evidenza ormai consolidata in letteratura che in caso di paziente adulto affetto da una perdita uditiva di grado severo-profondo, l'impianto cocleare (IC) sia il gold standard per il ripristino delle capacità uditive (Zeitler 2023). Tuttavia, esistono poche e non universalmente condivise linee guida riguardanti i criteri di candidabilità all'IC (Hermann et al 2019, NICE 2020). Inoltre, la qualità degli studi pubblicati relativi all'argomento è scadente con mancanza di metanalisi e studi randomizzati.

Essendo il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) Italiano un sistema pubblico di carattere "universalistico", finanziato dallo Stato stesso, che garantisce l'assistenza sanitaria a tutti i cittadini, anche l'intervento di IC e i successivi controlli ad esso connessi sono a carico del SSN stesso. Essendo una procedura con costi ragguardevoli, è necessario raccogliere le evidenze circa la efficacia e la costo-efficacia dell'intervento di IC, in maniera da guidare i processi di selezione dei pazienti per questa procedura.

Per comprendere i reali benefici, eventi avversi e la costo efficacia dell'IC in un paziente adulto affetto da ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz \geq 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche, si è ritenuto necessario formulare il presente quesito.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 779 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 42 studi come potenzialmente eleggibili. Sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti erano affetti da sordità bilaterale profonda. In seguito a questa selezione sono state incluse 16 revisioni sistematiche pubblicate fra il 2010 e il 2022. Le revisioni includono in tutto 228 studi primari.

Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne due che sono state giudicate di qualità bassa. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 47% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi. La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto.

La quasi totalità degli studi primari sono serie di casi o case report con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare. Nella gran parte degli studi primari i partecipanti hanno ricevuto impianto unilaterale. La gran parte delle revisioni non effettua meta-analisi a causa della eterogeneità degli studi primari relativamente agli strumenti utilizzati per valutare gli esiti di interesse, la durata del follow up e a causa della bassa qualità del reporting degli studi.

Dieci revisioni includono pazienti con sordità bilaterale profonda di qualunque origine. Due revisioni includono solo pazienti con otosclerosi (Assiri 2022, Kondo 2022); una revisione include solo pazienti con sordità da neuropatia uditiva post sinaptica (Chaudry 2020); una revisione include solo pazienti con malattia di Meniere (Di Berardino 2020); una include solo pazienti con sordità da siderosi superficiale (Tyler 2012) e una include solo pazienti con ipoacusia neurosensoriale mitocondriale (Zia 2020).

La maggioranza degli studi includono pazienti con ipoacusia postverbale (Andries 2021, Assiri 2022, Di Berardino 2020, Kondo 2022, Tyler 2012). Gli outcomes valutati sono la qualità della vita (Andries 2021, Bond 2010, Di Berardino 2020, Gaylor 2013), i risultati uditivi e di percezione verbale (Berrettini 2011, Bond 2010, Butchman 2022, Chaudry 2020, Di Berardino 2020, Gaylor 2013, Tyler 2012, Zia 2020), gli effetti negativi della procedura sull'apparato vestibolare (Di Berardino 2020, Hansel 2018, Ibrahim 2017) e le complicanze secondarie all'intervento chirurgico (Assiri 2022, Chaudhry 2015, Di Berardino 2020, Ekman 2022, Hansel 2018, Ibrahim 2017, Lyfield 2021, Ramakers 2015, Kondo 2022).

Nessuno degli studi inclusi ha valutato il beneficio dell'impianto cocleare nelle capacità di localizzazione della fonte sonora.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Gli effetti desiderabili osservati sono stati i benefici sulla qualità della vita (Andries 2021, Bond 2010, Di Berardino 2020, Gaylor 2013), i benefici soggettivi (Andries 2021) ed i risultati uditivi (soglia audiometrica) e di percezione verbale (nel silenzio e nel rumore) (Berrettini 2011, Bond 2010, Butchman 2022, Chaudhry 2020, Di Berardino 2020, Gaylor 2013, Tyler 2012, Zia 2020).

Per quanto riguarda i benefici sulla qualità di vita tutti gli studi inclusi hanno riportato un miglioramento post intervento. In particolare, in tre studi sono stati utilizzati sia strumenti generici (questionario SSQ, APHAB) che strumenti sintomo-specifici (questionari NCIQ, HHI-E e HHIA) che hanno riportato in entrambi i casi un miglioramento della qualità della vita (Andries 2021, Di Berardino 2020, Gaylor 2013).

Il questionario SSQ (Speech, Spatial and Qualities), è ampiamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione non solo della qualità di vita ma anche per la valutazione delle capacità di ascolto, e spazializzazione nei soggetti con deficit uditivo. Il questionario SSQ, perciò, è indice dei benefici soggettivi nei pazienti con ipoacusia. Tutti gli 11 studi compresi nello studio di Andries 2021 hanno riportato un miglioramento del punteggio all'SSQ post impianto cocleare.

Tutti le revisioni sistematiche che hanno valutato gli esiti audiometrici hanno riportato un miglioramento della soglia uditiva e della percezione verbale con impianto cocleare. Solo il lavoro di Chaudhry 2015 ha riportato nessun beneficio in 2 partecipanti e beneficio modesto in 3 partecipanti. Tali risultati sono da

ricondere al campione in esame in tale lavoro poiché caratterizzato da una popolazione speciale affetta da ipoacusia secondaria a neuropatia post-sinaptica. Tale patologia è contraddistinta da una perdita di connessioni post sinaptiche tra le cellule ciliate cocleari e le fibre del nervo acustico. Essendo l'impianto cocleare un dispositivo posizionato all'interno della coclea, in sostituzione alle cellule ciliate stesse e non a livello delle sinapsi o post-sinaptico, il ripristino della sincronia della scarica neurale del nervo acustico avviene parzialmente con conseguenti peggiori risultati rispetto ad una popolazione senza neuropatia.

Effetti indesiderabili

Gli effetti indesiderabili osservati sono stati la stimolazione del nervo facciale riportata nel 12-18% dei partecipanti (Assiri 2022, Kondo 2022), l'inserzione incompleta dell'array riportata nel 10-12% dei partecipanti (Assiri 2022, Kondo 2022), l'acufene (Assiri 2022, Di Bernardino 2020, Ramakers 2015), la comparsa di vertigini misurata con modalità differenti nelle revisioni (Di Bernardino 2020, Hansel 2018, Ibrahim 2017) e le complicanze cutanee riportate nel 6% dei partecipanti (Ekman 2022, Chaudhry 2015) e i fallimenti dell'intervento riportati nel 5.5% dei partecipanti (Layfield 2021).

La stimolazione del nervo facciale e l'inserzione incompleta dell'array è stata valutata e riportata soltanto per pazienti affetti da otosclerosi (Assiri 2022, Kondo 2022). Tale patologia può portare a problematiche di questo tipo dovute ad un rimaneggiamento delle strutture ossee e ad un possibile restringimento del lume cocleare con conseguente facilitazione della stimolazione elettrica del nervo facciale e difficoltosa inserzione dell'array rispettivamente.

I tre studi che valutano l'acufene riportano risultati variabili riguardo all'entità del sintomo post impianto rispetto al pre: miglioramento o stabilità del sintomo (Di Bernardino 2020) e sia miglioramento che peggioramento (Ramakers 2015). Lo studio di Assiri 2022 non specifica se vi sia variazione del sintomo nel post operatorio.

Riguardo al sintomo vertigine viene riportata una bassa percentuale di peggioramento post operatorio (Di Bernardino 2020, Ibrahim 2017) e un trend di aumento correlato all'età anagrafica (Hansel 2018). I tre studi utilizzano metodi di valutazione diversi per cui sono difficilmente confrontabili.

Certezza globale delle prove

La certezza dell'evidenza è stata considerata MODERATA per l'esito qualità della vita, MOLTO BASSA per gli esiti audiometrici/ percezione del linguaggio /riconoscimento parole o frasi/comunicazione e, MOLTO BASSA per l'esito benefici soggettivi.

La certezza dell'evidenza è stata considerata BASSA per gli esiti indesiderabili

La certezza è stata considerata molto bassa in quanto deriva da studi osservazionali con valutazione pre-post che non sempre aggiustano per coefficiente di correlazione nelle analisi statistiche per quanto riguarda gli esiti audiometrici/ percezione del linguaggio /riconoscimento parole o frasi/comunicazione.

La certezza è stata alzata di un livello per l'esito qualità della vita per la dimensione dell'effetto grande e in quanto l'analisi aggiusta per il coefficiente di correlazione.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto, sulla base della loro esperienza clinica che probabilmente non c'è un'incertezza o una variabilità importante.

Infatti, complessivamente i pazienti privilegiano i benefici ottenuti rispetto agli effetti indesiderati che si manifestano occasionalmente.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia a favore dell'intervento.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 313 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.

Il panel ha ritenuto che i costi siano elevati.

I costi totali sono costituiti dal costo dell'impianto cocleare (parte interna+processore esterno), dal costo della chirurgia, della degenza, dei successivi controlli in regime ambulatoriale e dai costi relativi alla manutenzione, riparazione, sostituzione del processore esterno ed eventualmente sostituzione della parte interna. I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) attualmente prevedono difatti una copertura della riparazione/sostituzioni della maggior parte degli elementi che costituiscono il processore sonoro esterno (magnete, antenna, microfono, cavetto, speech processor) e sostituzione integrale di esoprotesi nei soggetti adulti con invalidità superiore al 33,3%.

I costi dell'impianto cocleare (kit completo) sono variabili da regione a regione e talora anche all'interno della stessa regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. Il costo varia da € 14000 a €21000.

Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG), è anch'esso variabile da regione a regione.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 60 articoli; una revisione sistematica del 2010 (Bond 2010) e due studi più recenti sono stati inclusi (Gumbie 2021, Cutle 2022) per il confronto impianto cocleare unilaterale rispetto a protesi o nessun intervento; una revisione sistematica

del 2018 per il confronto tra impianto cocleare bilaterale sequenziale rispetto al non intervento (Ontario Health Assessment, 2018).

Le valutazioni economiche condotte nel Regno Unito indicano che l'impianto cocleare unilaterale negli adulti con sordità grave/profonda è probabilmente conveniente rispetto al non impianto o alle protesi acustiche (willingness to pay per un QALY (i.e. <£30 000 o <€50 000 per QALY guadagnati).

L'analisi economica condotta in Svezia indica che l'impianto cocleare unilaterale è un'opzione conveniente per migliorare l'udito negli adulti svedesi con sordità da severa a profonda e che beneficiano dalle protesi acustiche (WTP SEK 250,000 per QALY guadagnati).

Anche per l'analisi del 2022 condotta in UK l'impianto cocleare unilaterale risulta conveniente sia rispetto alle protesi acustiche sia rispetto al non intervento (willingness to pay £20 000 per QALY guadagnati).

L'impianto cocleare bilaterale sequenziale risulta potenzialmente conveniente rispetto al non intervento negli adulti con risultati variabili.

Le variazioni potrebbero essere dovute a differenze nelle misure di utilità e nei metodi di elicitazione utilizzati, nonché differenze nel disegno dello studio, orizzonte temporale, prospettiva del pagatore e struttura dell'analisi.

Sulla base dei risultati dei lavori selezionati, dell'esperienza clinica, dei larghi effetti desiderabili e dei lievi effetti indesiderabili, nonostante il largo costo, il panel ha giudicato che il rapporto costo-efficacia è a favore dell'intervento.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati acquisiti in full text 5 studi e due sono stati inclusi (Gawłowska et al., 2020, Cheung et al., 2023). I due studi inclusi sono stati considerati non rilevanti perché non rispecchiano la realtà italiana riguardo all'organizzazione del sistema sanitario (sistema pubblico) e alla organizzazione/distribuzione dei centri che eseguono impianti cocleari.

In particolare, lo studio di Cheung et al 2023 riporta che uno dei problemi maggiormente incidente all'accesso all'IC in Australia è dato dalla distanza tra residenza e centro audiologico. Essendo praticamente

tutte le regioni italiane provviste di centri per la selezione ed esecuzione dell'IC ed essendo le distanze italiane notevolmente inferiori rispetto a quelle australiane, le considerazioni dello studio di Cheung non sono applicabili alla nostra realtà. Anche lo studio di Gawłowska 2020 non rispecchia la nostra realtà poiché bastato sulla realtà polacca dove i centri di IC sono numericamente inferiori e generalmente localizzati solo nei grandi centri urbani.

Il panel ha ritenuto che l'intervento di impianto cocleare probabilmente non abbia impatto sull'equità in quanto le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati acquisiti in full text 5 studi e due sono stati inclusi (Balachandra et al., 2021, Mangan et al., 2022).

Gli studi inclusi riportano che l'accettazione da parte dei pazienti è condizionata dall'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto (Balachandra et al., 2021).

Mangan et al., 2022 riportano che la paura di perdere l'udito residuo è stata la paura più importante dichiarata, seguita dalla salute generale e dalle preoccupazioni economiche. La preoccupazione economica non è applicabile alla realtà italiana in quanto l'impianto cocleare è interamente coperto dal Servizio Sanitario Nazionale.

Data la preoccupazione sull'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto, lo studio di Mangan et al., 2022 conclude che dedicare più tempo a informare i pazienti sulle percentuali di successo e di fallimento dell'impianto cocleare può ridurre i dubbi e le paure che i pazienti hanno nei confronti dell'intervento.

Effettuare un counseling preoperatorio approfondito sui rischi e benefici risulta essere un fattore chiave per favorire l'accettabilità del dispositivo.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia accettabile, sebbene l'aspetto estetico possa influenzare l'accettabilità del paziente.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati acquisiti in full text cinque studi. Nessuno studio è stato incluso

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile.

Non ci sono problemi di fattibilità sul territorio nazionale ed è una procedura totalmente a carico del SSN.

In appendice B si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 1.

Bibliografia Q1

- Andries, E., Gilles, A., Topsakal, V., Vanderveken, O. M., Van de Heyning, P., Van Rompaey, V., Mertens, G.. Systematic Review of Quality of Life Assessments after Cochlear Implantation in Older Adults. *Audiol Neurootol*; 2021.
- Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jul 2022.
- Balachandra, S., Tolisano, A. M., Qazi, S., Hunter, J. B.. Self-Identified Patient Barriers to Pursuit of Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2021.
- Berrettini, S., Baggiani, A., Bruschini, L., Cassandro, E., Cuda, D., Filippo, R., Palla, I., Quaranta, N., Forli, F.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Bond, M., Elston, J., Mealing, S., Anderson, R., Weiner, G., Taylor, R., Stein, K.. Systematic reviews of the effectiveness and cost-effectiveness of multi-channel unilateral cochlear implants for adults. *Clin Otolaryngol*; Apr 2010.
- Buchman, C. A., Gifford, R. H., Haynes, D. S., Lenarz, T., O'Donoghue, G., Adunka, O., Biever, A., Briggs, R. J., Carlson, M. L., Dai, P., Driscoll, C. L., Francis, H. W., Gantz, B. J., Gurgel, R.

- K., Hansen, M. R., Holcomb, M., Karltorp, E., Kirtane, M., Larky, J., Mylanus, E. A. M., Roland, J. T., Jr., Saeed, S. R., Skarzynski, H., Skarzynski, P. H., Syms, M., Teagle, H., Van de Heyning, P. H., Vincent, C., Wu, H., Yamasoba, T., Zwolan, T.. Unilateral Cochlear Implants for Severe, Profound, or Moderate Sloping to Profound Bilateral Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Consensus Statements. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Oct 1 2020.
- Chaudhry, D., Chaudhry, A., Muzaffar, J., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *J Int Adv Otol*; Dec 2020.
- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Cutler, H., Gumbie, M., Olin, E., Parkinson, B., Bowman, R., Quadri, H., Mann, T.. The cost-effectiveness of unilateral cochlear implants in UK adults. *Eur J Health Econ*; Jul 2022.
- Di Bernardino FD, Conte G, Turati F, Ferraroni M, Zanetti D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. *Int J Audiol*. 2020 Jun;59(6):406-415.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gawłowska, M., Wierzbicka, M., Kida, M., Obrębowska, Z.. The survey of parents; and adults recipients; satisfaction with cochlear implantation determined by the place of residence. *Otolaryngol Pol*; Aug 3 2020.
- Gaylor, J. M., Raman, G., Chung, M., Lee, J., Rao, M., Lau, J., Poe, D. S.. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2013.
- GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):996-1009. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00516-X.
- Gumbie, M., Olin, E., Parkinson, B., Bowman, R., Cutler, H.. The cost-effectiveness of Cochlear implants in Swedish adults. *BMC Health Serv Res*; Apr 8 2021.

- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Hermann R, Lescanne E, Loundon N, Barone P, Belmin J, Blanchet C, Borel S, Charpiot A, Coez A, Deguine O, Farinetti A, Godey B, Lazard D, Marx M, Mosnier I, Nguyen Y, Teissier N, Virole MB, Roman S, Truy E. French Society of ENT (SFORL) guidelines. Indications for cochlear implantation in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Jun;136(3):193-197. doi: 10.1016/j.anorl.2019.04.006.
- Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jun 8 2017.
- Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Sep 9 2022.
- Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. *Otol Neurotol*; Mar 1 2021.
- Li C-M, Zhang X, Hoffman HJ, Cotch MF, Themann CL, Wilson MR. Hearing impairment associated with depression in US adults, National Health and Nutrition Examination Survey. 2005–2010. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 293–302
- Mangan, A. R., Davis, K. P., Anzalone, C. L., Saadi, R. A., Dornhoffer, J. L., King, D. L.. Assessing Patient Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2022.
- Mick P, Kawachi I, Lin FR. The association between hearing loss and social isolation in older adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150(3): 378-384. doi:10.1177/0194599813518021
- National Institute for health and care excellence [NICE]. Cochlear implants for children and adults with severe to profound deafness (TA166); 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta166>.
- Ontario, Health,Quality. Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.

- Ramakers, G. G., van Zon, A., Stegeman, I., Grolman, W.. The effect of cochlear implantation on tinnitus in patients with bilateral hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*; Nov 2015.
- Shukla A , Harper M, Pedersen E, Goman A, Suen JJ, Price C, Applebaum J, Hoyer M, Lin FR, Reed NS. Hearing Loss, Loneliness, and Social Isolation: A Systematic Review *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 May;162(5):622-633. doi: 10.1177/0194599820910377.
- Tyler, G. K., Martin, T. P., Baguley, D. M.. Systematic review of outcome of cochlear implantation in superficial siderosis. *Otol Neurotol*; Aug 2012.
- World Health Organization WHO. World report on hearing. 3 March 2021
<https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/highlighting-priorities-for-ear-and-hearing-care>
- Zeitler DM, Prentiss SM, Sydlowski SA, Dunn CC. American Cochlear Implant Alliance Task Force: Recommendations for Determining Cochlear Implant Candidacy in Adults. *Laryngoscope.* 2023 Jul 12. doi: 10.1002/lary.30879.
- Zia, N., Nikookam, Y., Muzaffar, J., Kullar, P., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Mitochondrial Hearing Loss: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *J Int Adv Otol*; Jan 2021.

Quesito 2. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare bilaterale simultaneo?

P (partecipanti): paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

I (intervento): impianto cocleare bilaterale simultaneo

C (comparatore): impianto cocleare unilaterale

O (esiti): percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce l'impianto cocleare bilaterale simultaneo rispetto all'impianto unilaterale

Considerazioni per i sottogruppi

l'IC bilaterale simultaneo è particolarmente indicato nei seguenti casi:

- Associate disabilità (es. sordo-ciechi, malattie neurodegenerative progressive)
- Rischio di ossificazione cocleare (meningite, otosclerosi cocleare, esiti di pregressa chirurgia otologica, s. di Cogan) anche se in questo sottogruppo i benefici conseguiti sono spesso inferiori alla media dei pazienti adulti con anatomia normale
- Pazienti giovani (in attività lavorativa)

Considerazioni per l'implementazione

È indicato che la valutazione audiologica pre impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore

sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

È indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, audioprotesista)

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Forza della raccomandazione: condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

L'ipoacusia nell'adulto è un disturbo frequente rappresentando la terza causa di disabilità nel Global Burden of Disease (GBD2019 Hearing Loss Collaborators). Il numero globale di adulti affetti da ipoacusia è inoltre destinato ad aumentare nei prossimi 30 anni (GBD 2019 Hearing Loss Collaborators).

Un deficit uditivo non trattato può compromettere l'accesso alla comunicazione orale con conseguenti effetti emotivi, isolamento, problemi sociali, riduzione di opportunità di lavoro e peggioramento del livello di qualità di vita (Mick et al 2014, Shukla et al 2020, WHO 2021).

Vi è evidenza ormai consolidata in letteratura che in caso di paziente adulto affetto da una perdita uditiva di grado severo-profondo, l'impianto cocleare (IC) sia il gold standard per il ripristino delle capacità uditive (Zeitler 2023). Tuttavia, esistono poche e non universalmente condivise linee guida riguardanti i criteri di candidabilità all'IC (Hermann et al 2019, NICE 2020). Inoltre, la qualità degli studi pubblicati relativi all'argomento è scadente con mancanza di studi randomizzati.

Essendo il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) Italiano un sistema pubblico di carattere "universalistico", finanziato dallo Stato stesso, che garantisce l'assistenza sanitaria a tutti i cittadini, anche l'intervento di IC e i successivi controlli ad esso connessi sono a carico del SSN stesso.

In un soggetto adulto con sordità profonda bilaterale che non beneficia sufficientemente dall'uso di protesi acustiche, è tuttora dibattuto se l'utilizzo di un impianto cocleare in un solo orecchio sia sufficiente a garantire un udito "socialmente" utile, o se l'impianto cocleare bilaterale, soprattutto se eseguito simultaneamente in entrambi gli orecchi apporti un contributo significativo sulla capacità di comprensione

verbale e, quindi, alla qualità della vita di relazione. È altresì dimostrato che il ripristino di un udito binaurale fornisce la capacità di individuare una sorgente sonora e migliora la comprensione del parlato in ambienti con rumorosità di fondo.

Si è pertanto ritenuto necessario formulare il presente quesito per comprendere i reali benefici, eventi avversi e rapporto costo-efficacia di un IC bilaterale simultaneo rispetto ad un IC unilaterale in un paziente adulto affetto da ipoacusia bilaterale grave-profonda ($PTA_{0,5-1-2-4\text{ KHz}} \geq 75\text{ dB}$) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 779 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 26 studi come potenzialmente eleggibili. Sono stati inclusi 1 RCT (Smulders 2016)(Smulders et al., 2016) i cui risultati sono riportati anche in Grolman 2010, Smulders 2015, Van Zon 2015, Van Zon 2016 (Grolman, 2009, van Zon et al., 2017, van Zon et al., 2016, Smulders et al., 2016), e 5 SR (Bond 2009, Berrettini 2012, Crathorne 2012, Gaylor 2013, van Schoonhoven 2013)(van Schoonhoven et al., 2013, Gaylor et al., 2013, Crathorne et al., 2012, Bond et al., 2009, Berrettini et al., 2011). Dalle revisioni sistematiche individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che confrontavano l'impianto bilaterale simultaneo con l'impianto unilaterale. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei per disegno di studio, tempo della valutazione rispetto all'impianto e strumenti utilizzati per valutare gli esiti. Dal momento che le revisioni sistematiche avevano una sovrapposizione degli studi primari inclusi molto alta, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati.

In totale, le revisioni hanno incluso 10 studi osservazionali (Litovsky 2004, Litovsky 2006, Litovsky 2009, Dunn 2008, Dunn 2010, Eapen 2009, Mosnier 2009, Neuman 2007, Koch 2009, Buss 2008) con un totale di 273 pazienti inclusi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sette studi hanno valutato la percezione verbale nel silenzio: in 1 RCT (Smulders 2016, Van Zon 2016, 2017) non si è evidenziata una differenza significativa tra IC unilaterale e IC bilaterale simultaneo; al contrario, in 6 studi osservazionali le evidenze sono risultate a favore dell'IC bilaterale (Litovsky 2006, Dunn 2008, Eapen 2009, Mosnier 2009, Litovsky et al., 2009; Buss 2008).

Un RCT (Smulders 2016, Van Zon 2016, 2017) e 7 studi osservazionali (Litovsky 2004, Litovsky 2006, Koch 2009, Buss 2008; Dunn 2010, Eapen 2009, Mosnier 2009) hanno valutato la percezione verbale nel rumore: lo studio randomizzato non evidenzia differenze significative mentre le evidenze sono risultate in favore dell'IC bilaterale simultaneo VS IC unilaterale in 5 su 7 studi osservazionali, mentre nessuna superiorità è stata rilevata negli altri 2.

La capacità di localizzazione sonora è stata valutata in 1 RCT (Smulders 2016, Van Zon 2016, 2017) e in 6 studi osservazionali (Litovski et. Al., 2004; Litovski et. Al., 2006; Litovski et. Al., 2009; Dunn et al., 2008; Neumann et al., 2007; Koch et. al, 2009): in tutti i casi lo studio di questo aspetto dell'ascolto è risultato in favore dell'IC bilaterale simultaneo.

Per quanto riguarda i benefici sulla qualità di vita, esiste un unico studio di confronto tra IC unilaterale ed IC bilaterale simultaneo (Smulders et al., 2016) basato sul questionario SSQ (Speech, Spatial and Qualities), che è ampiamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione soggettiva non solo della qualità di vita ma anche per la valutazione delle capacità di ascolto e localizzazione spaziale nei soggetti ipoacusici. Tale studio ha riportato un miglioramento post-intervento in 2 delle 3 sottoscale del SSQ.

Effetti indesiderabili

Effetti indesiderabili dell'intervento di impianto cocleare, oltre ad infezioni locali ed emorragie, comuni a tutti i tipi di chirurgia), sono la comparsa o l'accentuazione di un pre-esistente acufene (tinnitus), rare vertigini post-operatorie, rarissime paresi del nervo facciale e oto-liquorree con potenziali complicanze infettive endocraniche. Nello studio clinico randomizzato tra IC unilaterali e IC bilaterali simultanei (Smulders 2016), unico studio che riporta gli eventi avversi, viene valutata la frequenza di insorgenza o di peggioramento di pre-esistente acufene, l'esecuzione contemporanea di una procedura bilaterale anziché

unilaterale non sembra comportare un aumento di frequenza di acufene non sono riportate altre complicanze maggiori e, soprattutto, l'esecuzione contemporanea di una procedura bilaterale anziché unilaterale non sembra comportare un raddoppio degli effetti collaterali minori (acufene, vertigini).

Certeza globale delle prove

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente per limitazioni negli studi inclusi (mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti), e per imprecisione.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto che, sulla base di esperienze personali nei vari centri di implantologia cocleare, vi possa essere importante incertezza o variabilità nei valori e preferenze dei pazienti in quanto, mentre per alcuni pazienti la prospettiva di migliorare le proprie capacità uditive può prevalere nettamente sulla incertezza legata a dover sperimentare una condizione del tutto nuova e a doversi sottoporre ad un intervento riabilitativo per essere educati alla corretta interpretazione dei suoni captati ed elaborati dall'IC, per altri, soprattutto per coloro che hanno residue capacità uditive e la consuetudine all'uso delle protesi acustiche, questo cambiamento, oltre alle 2-4 settimane di sordità totale prima dell'attivazione dell'impianto, può generare incertezza e paura.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 313 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

L'IC bilaterale simultaneo non richiede risorse organizzative aggiuntive (strumentazioni diagnostiche, strumentazioni e personale di sala operatoria o di reparti di degenza, servizi riabilitativi e di monitoraggio dei risultati), ma solamente risorse economiche aggiuntive (per l'acquisto del 2° device). Il panel ha ritenuto perciò che i costi di un IC bilaterale simultaneo non corrispondono alla sommatoria (ovvero al raddoppio) dei costi di n°2 IC unilaterali, bensì solamente legati all'acquisto di un 2° device, alla maggior durata del tempo di occupazione di sala operatoria, e al maggior tempo dedicato al fitting di ciascuno dei 2 IC del paziente. Anche la riabilitazione logopedica non è influenzata dalla presenza di 2 IC anziché 1 solo.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 60 articoli; una revisione sistematica di studi di costo-efficacia (Ontario Health Assessment, 2018) è stata considerata.

Dalla revisione sistematica sono stati estrapolati solo i dati relativi ai 3 studi condotti sugli adulti e che affrontavano il quesito di interesse (BCI simultaneo vs UCI).

Due studi sono stati condotti in UK e uno nei Paesi Bassi.

Nello studio condotto nei paesi bassi i risultati sono variabili a seconda delle scale di qualità di vita utilizzate.

L'impianto cocleare bilaterale risulta non costo-efficace se si utilizzano la EQ-5D e la VAS.

Nei due studi condotti nel regno Unito invece gli ICER di costo-efficacia variavano da £49.559/QALY e £61.734/QALY. Considerando la willingness-to-pay di £50.000 e £100.000, l'impianto cocleare bilaterale rispetto a quello unilaterale non è risultato costo-efficace.

Di conseguenza il Panel esprime un giudizio sulla costo-efficacia probabilmente a favore del confronto.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato giudicato pertinente

Nonostante non vi siano dati di letteratura relativi alla situazione italiana per valutare l'equità dell'accessibilità alla procedura di IC bilaterale simultanea, il panel ha ritenuto che l'intervento di impianto cocleare probabilmente non abbia impatto sull'equità in quanto le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato giudicato pertinente

Nonostante l'argomento non venga affrontato in nessuno studio della letteratura, il panel ha ritenuto che l'intervento di IC bilaterale simultaneo sia accettabile sia da parte dei pazienti, sebbene vi possa essere una significativa apprensione da parte del paziente nell'accettare un IC bilaterale simultaneo per il timore di dover affrontare una condizione nuova ed incognita, soprattutto per coloro che hanno residue capacità uditive, di dover abbandonare bilateralmente l'uso delle protesi acustiche, ed incorrendo in 2-4 settimane di sordità totale prima dell'attivazione degli IC. Il panel ritiene altresì che l'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente in quanto due impianti sono più visibili di uno, anche se gli impianti più recenti, "compatti", sono meno visibili.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Nessuno studio è stato giudicato pertinente

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia sicuramente fattibile, senza sovraccarico significativo per le Unità Operative: l'IC bilaterale simultaneo non richiede ulteriori risorse organizzative, ma solamente risorse economiche aggiuntive per l'acquisto del 2° device.

In appendice C si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 2.

Bibliografia Q2

- Berrettini, S., Baggiani, A., Bruschini, L., Cassandro, E., Cuda, D., Filippo, R., Palla, I., Quaranta, N., Forli, F..
Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*; Sep 2009.
- Buss, E., Pillsbury, H. C., Buchman, C. A., Pillsbury, C. H., Clark, M. S., Haynes, D. S., Labadie, R. F., Amberg, S., Roland, P. S., Kruger, P., Novak, M. A., Wirth, J. A., Black, J. M., Peters, R., Lake, J., Wackym, P. A., Firszt, J. B., Wilson, B. S., Lawson, D. T., Schatzer, R., D'Haese, P. S., Barco, A. L..
Multicenter U.S. bilateral MED-EL cochlear implantation study: speech perception over the first year of use. *Ear Hear*; Jan 2008.
- Crathorne, L., Bond, M., Cooper, C., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R., Stein, K.. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of bilateral multichannel cochlear implants in adults with severe-to-profound hearing loss. *Clin Otolaryngol*; Oct 2012.
- Dunn, C. C., Noble, W., Tyler, R. S., Kordus, M., Gantz, B. J., Ji, H.. Bilateral and unilateral cochlear implant users compared on speech perception in noise. *Ear Hear*; Apr 2010.
- Dunn, C. C., Tyler, R. S., Oakley, S., Gantz, B. J., Noble, W.. Comparison of speech recognition and localization performance in bilateral and unilateral cochlear implant users matched on duration of deafness and age at implantation. *Ear Hear*; Jun 2008.

- Eapen, R. J., Buss, E., Adunka, M. C., Pillsbury, H. C., 3rd, Buchman, C. A.. Hearing-in-noise benefits after bilateral simultaneous cochlear implantation continue to improve 4 years after implantation. *Otol Neurotol*; Feb 2009.
- Gaylor, J. M., Raman, G., Chung, M., Lee, J., Rao, M., Lau, J., Poe, D. S.. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2013.
- GBD 2019 Hearing Loss Collaborators. Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021 Mar 13;397(10278):996-1009. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00516-X.
- Grolman, W. Bilateral cochlear implantation benefits in adult users of the HiRes(R) 90K bionic ear system. *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): NTR1722*; 2009.
- Hermann R, Lescanne E, Loundon N, Barone P, Belmin J, Blanchet C, Borel S, Charpiot A, Coez A, Deguine O, Farinetti A, Godey B, Lazard D, Marx M, Mosnier I, Nguyen Y, Teissier N, Virole MB, Roman S, Truy E. French Society of ENT (SFORL) guidelines. Indications for cochlear implantation in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019 Jun;136(3):193-197. doi: 10.1016/j.anorl.2019.04.006.
- Koch, D. B., Soli, S. D., Downing, M., Osberger, M. J.. Simultaneous bilateral cochlear implantation: prospective study in adults. *Cochlear Implants Int*; Jun 2010.
- Litovsky, R. Y., Parkinson, A., Arcaroli, J., Peters, R., Lake, J., Johnstone, P., Yu, G.. Bilateral cochlear implants in adults and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; May 2004.
- Litovsky, R. Y., Parkinson, A., Arcaroli, J.. Spatial hearing and speech intelligibility in bilateral cochlear implant users. *Ear Hear*; Aug 2009.
- Litovsky, R., Parkinson, A., Arcaroli, J., Sammeth, C.. Simultaneous bilateral cochlear implantation in adults: a multicenter clinical study. *Ear Hear*; Dec 2006.
- Mick P, Kawachi I, Lin FR. The association between hearing loss and social isolation in older adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(3): 378-384. doi:10.1177/0194599813518021
- Mosnier, I., Sterkers, O., Bebear, J. P., Godey, B., Robier, A., Deguine, O., Fraysse, B., Bordure, P., Mondain, M., Bouccara, D., Bozorg-Grayeli, A., Borel, S., Ambert-Dahan, E., Ferrary, E.. Speech performance

- and sound localization in a complex noisy environment in bilaterally implanted adult patients. *Audiol Neurootol*; 2009.
- Neuman, A. C., Haravon, A., Sislian, N., Waltzman, S. B.. Sound-direction identification with bilateral cochlear implants. *Ear Hear*; Feb 2007.
- Ontario, Health,Quality. *Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment*. Ont Health Technol Assess Ser; 2018.
- Shukla A , Harper M, Pedersen E, Goman A, Suen JJ, Price C, Applebaum J, Hoyer M, Lin FR, Reed NS. Hearing Loss, Loneliness, and Social Isolation: A Systematic Review *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 May;162(5):622-633. doi: 10.1177/0194599820910377.
- Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., Rinia, A. B., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Briaire, J. J., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Smit, A. L., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W.. Comparison of Bilateral and Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2016.
- Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., van Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Grolman, W.. Cost-Utility of Bilateral Versus Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Otol Neurotol*; Jan 2016.
- van Schoonhoven, J., Sparreboom, M., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Dreschler, W. A., Grolman, W., Maat, B. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in adults: a systematic review. *Otol Neurotol*; Feb 2013.
- van Zon, A., Smulders, Y. E., Ramakers, G. G., Stegeman, I., Smit, A. L., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W. Effect of unilateral and simultaneous bilateral cochlear implantation on tinnitus: A Prospective Study. *Laryngoscope*; Apr 2016.
- van Zon, A., Smulders, Y. E., Stegeman, I., Ramakers, G. G., Kraaijenga, V. J., Koenraads, S. P., Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Frijns, J. H., Huinck, W. J., Mylanus, E. A., Tange, R. A., Smit, A. L., Thomeer, H. G., Topsakal, V., Grolman, W. Stable benefits of bilateral over unilateral cochlear implantation after two years: A randomized controlled trial. *Laryngoscope*; May 2017.

World Health Organization WHO. World report on hearing. 3 March 2021

<https://www.who.int/teams/noncommunicable-diseases/sensory-functions-disability-and-rehabilitation/highlighting-priorities-for-ear-and-hearing-care>

Zeitler DM, Prentiss SM, Sydlowski SA, Dunn CC. American Cochlear Implant Alliance Task Force: Recommendations for Determining Cochlear Implant Candidacy in Adults. *Laryngoscope*. 2023 Jul 12. doi: 10.1002/lary.30879.

Quesito 3. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB), portatore di impianto cocleare monolaterale e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nel secondo orecchio (impianto sequenziale)?

P (partecipanti): paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB), portatore di impianto cocleare monolaterale e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

I (intervento): impianto cocleare nell'orecchio controlaterale (impianto sequenziale)

C (comparatore): protesi acustiche/nessun intervento in orecchio controlaterale

O (esiti): percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è particolarmente indicata nei soggetti gravemente ipovedenti, in cui il controllo ambientale e la comunicazione interpersonale siano principalmente dipendenti dall'input uditivo, e nei pazienti con patologie autoimmuni o infettive (es. meningite) con possibile evoluzione verso l'ossificazione della coclea. È particolarmente, inoltre, nei soggetti in età lavorativa per favorire una maggiore adeguatezza agli ambienti di lavoro o negli studenti, in cui il ripristino dell'udito binaurale è in grado di ridurre lo sforzo nell'ascolto e conseguentemente di favorire l'apprendimento.

Considerazioni per l'implementazione

È appropriato che l'indicazione ad impianto cocleare nel secondo orecchio (impianto sequenziale) preveda una valutazione mediante audiometria tonale e vocale in campo libero con impianto e con eventuale protesi controlaterale, singolarmente e in associazione, e test di percezione verbale in quiete e con rumore di competizione. Vanno inoltre considerati la distanza temporale dal primo impianto, specialmente nell'eventualità che il paziente non indossi la protesi controlaterale, i possibili rischi anestesiológicos e, in caso di malformazioni, eventuali rischi chirurgici connessi alla procedura che possano orientare la scelta.

La gestione del paziente, pre e postoperatoria e di follow up, richiede un team dedicato multidisciplinare comprendente audiologo, otochirurgo, otorinolaringoiatra, audiometrista, logopedista, radiologo, audioprotesista.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

L'impianto cocleare costituisce il trattamento d'elezione per il ripristino della capacità uditiva, e di conseguenza di competenze relazionali, nei pazienti affetti da ipoacusia grave o profonda, ossia nei pazienti che presentano una $PTA \geq 75$ dB alle frequenze 0,5-1-2-4 KHz. I dati della letteratura e l'esperienza clinica dimostrano infatti come un impianto cocleare garantisca le migliori performance uditivo-percettive e comporti quindi un miglioramento della qualità di vita (WHO 2021). Tuttavia, occorre puntualizzare che l'impianto monolaterale fornisce adeguate abilità percettive negli ambienti silenti, ma non consente al paziente di beneficiare dei vantaggi forniti dall'udito binaurale in ambiente competitivo. I meccanismi della binauralità, infatti, attraverso l'integrazione dei segnali provenienti dai due lati, migliorano la percezione in ambiente rumoroso (Avan 2015), ottimizzano l'abilità di localizzare la sorgente sonora e il controllo ambientale (Moore 1991), con un conseguente miglioramento della qualità di vita e una riduzione della fatica nell'ascolto (Ketterer 2020). L'utilizzo di una protesi acustica nell'orecchio controlaterale all'impianto, incoraggiato allo scopo di mantenerlo stimolato attivamente, non è in grado di ripristinare i meccanismi della binauralità e fornire un vantaggio a fini percettivi, e spesso viene rifiutato dai pazienti.

Da alcuni anni è disponibile un sistema, denominato CROS (Controlateral Routing Of Signals), costituito da un trasmettitore posizionato sull'orecchio controlaterale all'impianto e in grado di trasferire l'imput sonoro all'impianto stesso mediante comunicazione wireless. Alcuni autori (Ernst 2019; Dwyer 2019; Hiromi Hoshino 2022) identificano dei benefici derivanti dall'impiego del sistema CROS nella percezione verbale in ambienti rumorosi, ma limitatamente ad alcune condizioni di ascolto e, data la ristrettezza del campione, non generalizzabili.

In caso di pazienti con ipoacusia grave-profonda bilaterale e portatori di impianto cocleare monolaterale, la letteratura suggerisce che la possibilità di ripristinare i vantaggi dell'udito binaurale è realizzabile soltanto posizionando in modo sequenziale un impianto. Per quanto nelle pubblicazioni non esista uniformità metodologica nella valutazione dei risultati e nei criteri di inclusione, e per quanto con il grado di evidenza

del beneficio risulti basso, la maggioranza degli autori sottolinea i vantaggi derivanti dall'impianto cocleare sequenziale.

È necessario, tuttavia, a fronte dei vantaggi attesi, prendere in considerazione anche i rischi connessi alla procedura e gli importanti costi a carico del Sistema Sanitario Nazionale, allo scopo di formulare una raccomandazione che valuti il rapporto costo/efficacia.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 779 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 26 studi come potenzialmente eleggibili. Sono stati inclusi 1 RCTs (Quentin Summerfield 2006) e 7 SRs (Bond 2009, Berrettini 2012, Crathorne 2012, Dixon 2022, Gaylor 2013, van Schoonhoven 2013, Smulder 2011). Dalle SRs individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che confrontavano l'impianto bilaterale sequenziale con l'impianto unilaterale. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei per disegno di studio, tempo della valutazione rispetto all'impianto e strumenti utilizzati per valutare gli esiti. Dal momento che le SRs avevano una sovrapposizione degli studi primari inclusi molto alta, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati. È stato inoltre considerato uno studio primario incluso in una revisione sistematica considerata per la dimensione della valutazione di costo efficacia.

In totale, le revisioni hanno incluso 9 studi osservazionali riportati in 10 pubblicazioni (Verschuur 2005, Ramsden 2005, Tyler 2007, Laske 2009, Nopp 2004 & Shleich 2004, Zeitler 2008, Budenz 2009, Gifford 2008, HÄRKÖNEN 2015) con un totale di 344 pazienti inclusi.

Tutti gli studi considerati includono pazienti con ipoacusia postverbale, ad eccezione di due, che includono 1 paziente preverbale (Schleich e Nopp 2004; Tyler 2007); l'eziologia della sordità, dove menzionata, includeva cause infettive, idiopatiche congenite e progressive, sindromiche, complicanze di otiti medie croniche, Malattia di Ménière (Zeitler 2008), oltre a frattura dell'osso temporale, otosclerosi, acquedotto

vestibolare largo (Shleich e Nopp 2004). La maggior parte degli autori ha riportato valutazioni di beneficio intrasoggetto, confrontando i risultati relativi al primo impianto con i risultati ad una distanza di tempo variabile dall'attivazione del secondo impianto, mentre Gifford 2004 ha riportato valutazioni intersoggetto, come anche Laske 2009 limitatamente ai benefici soggettivi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Gli effetti desiderabili considerati negli studi riguardano la percezione verbale in quiete e nel rumore, l'abilità di localizzazione, i benefici soggettivi, come la qualità di vita, la percezione dello spazio e la qualità sonora.

La percezione verbale in quiete è stata esaminata in 6 studi, di cui 5 con casistica intra-soggetto, e uno di confronto fra due gruppi. Gli strumenti utilizzati erano materiali a diversa ridondanza, per lo più parole monosillabiche (CNC: Consonant-Nucleus-Consonant, utilizzate da 5/6 studi, di cui in 2 casi come unico test) oppure frasi con diverso valore semantico e costruzione sintattica (Oldenburger Sentence Test; HINT-Q; AzBio; CUNY).

Tutti gli studi hanno evidenziato un trend positivo, ma solo 2 (Budenz 2009; Zeitler 2008) hanno rilevato miglioramenti statisticamente significativi in tutte le condizioni testate. Questa discordanza può essere ricondotta a più fattori, ad esempio un'elevata performance con il primo impianto, che non consente di rilevare il vantaggio della stimolazione binaurale in condizioni di ascolto confortevoli. Inoltre, anche la bassa numerosità del campione incide sull'attendibilità del dato statistico aumentandone la variabilità.

La percezione verbale nel rumore è stata indagata in 7 studi, di cui 6 con casistica intra-soggetto, e uno di confronto fra due gruppi; 4 studi riportano risultati statisticamente significativi in favore dell'impianto bilaterale; per alcuni autori, tuttavia, il vantaggio derivante dal 2° impianto non è generalizzato, ma varia in relazione alla posizione del segnale e del rumore nei test. Nella valutazione della percezione verbale nel rumore emerge inoltre che in una percentuale di casi del 9% il secondo impianto ottiene risultati migliori, malgrado una condizione preoperatoria sostanzialmente simmetrica. Questo significa che in fase di selezione non è sempre possibile individuare il lato che garantisce la migliore performance, rinforzando l'ipotesi del beneficio dell'impianto sequenziale (Laske 2009).

L'abilità di localizzazione è stata esaminata in 3 studi riportati in 4 articoli con analisi intrasoggetto (Verschuur 2005; Nopp 2004; Schleich 2004; Härkönen 2015), in cui il paziente, posto all'interno di un arco composto da un numero variabile di altoparlanti, era chiamato ad identificare la sorgente sonora. Per quanto il setting d'esame fosse differente per metodologia, numero di altoparlanti e stimoli utilizzati, tutti gli studi dimostrano miglioramenti significativi della precisione di localizzazione con l'impianto bilaterale. Le misure riportate erano lo scarto in gradi tra la localizzazione con impianto mono e bilaterale (Verschuur; Nopp e Schleich) in 3 studi, mentre un quarto studio riportava l'errore quadratico medio (Härkönen).

I benefici soggettivi sono stati oggetto di valutazione in un RCT (Summerfield 2006) e in 2 studi osservazionali (Laske 2009; Härkönen 2015), di cui 1 intrasoggetto e 1 intersoggetto; i risultati sono stati valutati mediante uno dei questionari più diffusi, lo Speech, Spatial and Qualities (SSQ), che si compone di 3 sezioni, tese ad indagare i benefici percepiti per le dimensioni della percezione verbale, dell'udito spaziale, della qualità dell'udito (Glasgow Benefit Inventory, Health Utility Index, Euro QoL, VAS). Sia lo studio randomizzato che i 2 studi osservazionali evidenziano un miglioramento legato alla stimolazione binaurale, con particolare rilevanza per la dimensione dell'udito spaziale (Summerfield 2006). Gli altri parametri rilevati hanno mostrato un miglioramento, che esprime un trend incrementale, ma che non raggiunge la significatività statistica.

In considerazione dei dati riportati, che evidenziano un trend migliorativo anche dove il confronto con l'impianto monolaterale non fornisca risultati statisticamente significativi, il panel ritiene che l'impianto sequenziale possa avere un effetto moderato nel paziente adulto.

Effetti indesiderabili

Gli effetti indesiderabili sono riportati soltanto nello studio osservazionale di Ramsden 2005 e nel RCT di Summerfield 2006.

Summerfield riporta un marcato peggioramento dell'acufene in 2/24 casi, senza ricadute sull'accettabilità del presidio da parte dei pazienti, ma ritiene che il disagio correlato all'acufene sia in grado di influenzare negativamente il giudizio sulla qualità di vita.

Ramsden riporta il caso di 1/29 pazienti che, a causa dell'acufene, ha rifiutato di utilizzare il secondo impianto per un arco temporale di durata non precisata durante il periodo di svolgimento dello studio; dopo

il periodo di sospensione il paziente ha ripreso l'uso continuativo dell'impianto. Un secondo paziente ha dismesso l'uso del processore una settimana dopo l'attivazione del secondo impianto, non essendo stato in grado di integrare i segnali separati provenienti dai due lati. Il mismatch tra i due lati, oltre che dalle condizioni di partenza del paziente, ad esempio la presenza di malformazioni, può dipendere da elettrodi di morfologia diversa e diversa profondità di inserzione, da un diverso numero di elettrodi attivi, un rate di stimolazione asimmetrico e diverse strategie di processamento e preprocessamento del segnale. Queste variabili, che inducono una diversa rappresentazione del segnale, non comportano necessariamente un insuccesso nel ripristino dei meccanismi della binauralità (Tyler 2007), grazie alla plasticità neuronale e al fatto che le informazioni trasferite al nervo cocleare possano essere complementari (Shleich 2004). Tuttavia, queste differenze possono giustificare la variabilità dei risultati sui benefici del secondo impianto quando si esamina la dimensione della percezione verbale in quiete.

Ramsden rileva inoltre che la difficoltà che i pazienti talora incontrano ad utilizzare soltanto il secondo impianto in fase iniziale, può rallentare o limitarne i progressi; per favorire l'evoluzione delle abilità percettive del secondo impianto è infatti opportuno che, nelle situazioni che lo consentono, questo venga utilizzato singolarmente e non in associazione con il primo impianto.

Non sono riportati inserimenti parziali degli elettrodi, gli studi che riportano il dato (Budenz 2009; Laske 2009; Zeitler 2008) dichiarano l'inserimento completo anche nei casi di malformazione di Mondini (Gifford 2008; Zeitler 2008) o di otosclerosi (Gifford 2008; Shleich 2004; Budenz 2009).

Zeitler riporta un'infezione postoperatoria in un singolo paziente, che è stato escluso dallo studio; nessun altro autore menziona complicanze postoperatorie.

Nel counselling preoperatorio il paziente deve essere informato della sussistenza dei potenziali effetti indesiderabili legati alla chirurgia e alla stimolazione elettrica, a prescindere dal numero di impianti. Oltre ai già menzionati inserimenti parziali (Assiri 2022, Kondo 2022), complicanze cutanee (Ekman 2022, Chaudhry 2015) e failure (Layfield 2021) e insorgenza o peggioramento dell'acufene (Assiri 2022, Di Bernardino 2020, Ramakers 2015), gli studi riportano l'insorgenza o il peggioramento di vertigini di modesta entità (Di Bernardino 2020, Ibrahim 2017) e un trend di aumento dell'incidenza delle vertigini correlato all'età anagrafica (Hansel 2018). Dopo l'attivazione dell'impianto si può inoltre verificare una stimolazione del nervo facciale per uno spread di corrente anomalo, soprattutto in pazienti che richiedono una quantità di

carica elevata. Per una descrizione dettagliata degli effetti indesiderabili legati all'intervento e a prescindere dal numero di impianti si rimanda al quesito n 1.

Certezza globale delle prove

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente per limitazioni negli studi inclusi (mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti), e per imprecisione.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto che non sussista importante incertezza o variabilità, dal momento che i pazienti, già portatori di un impianto cocleare, sono a conoscenza dei benefici che ne derivano e del percorso riabilitativo e sono stati educati all'uso dell'impianto. Analogamente, i pazienti già portatori di un impianto cocleare sono informati sulle possibili complicanze chirurgiche.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 313 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ha ritenuto che i costi siano elevati.

I costi considerati comprendono il costo dell'impianto cocleare (parte impiantabile e processore esterno), della chirurgia e dei giorni di degenza, dei successivi controlli ambulatoriali e dell'eventuale trattamento rieducativo, che, nel caso dell'impianto sequenziale, ha frequentemente una durata ridotta rispetto al primo impianto. A questo vanno aggiunti, nei periodi successivi a quelli coperti da garanzia, i costi per le riparazioni o sostituzioni di parti esterne (individuate in processore, antenna, cavetto e magnete oppure sostituzione integrale di esoprotesi) e la possibile sostituzione della parte interna.

Nella struttura del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) la definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) ha stabilito che tali costi vengano coperti integralmente dalle articolazioni locali del Sistema Sanitario Regionale per i pazienti in possesso di invalidità uguale o superiore al 33,3%.

Attualmente il costo d'acquisto degli impianti cocleari varia in relazione alle clausole delle gare d'appalto, variabili tra le diverse Regioni, ed è quantificabile in una fascia 14.000/21.000 €. Anche il costo relativo al ricovero del paziente (comprendente degenza e chirurgia) varia tra le Regioni ed è definito dal DRG (Diagnosis Related Group).

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 60 articoli; una revisione sistematica di studi di costo-efficacia (Ontario Health Assessment, 2018) è stata considerata.

Dalla revisione sistematica sono stati estrapolati solo i dati relativi ai 2 studi condotti sugli adulti e che affrontavano il quesito di interesse (BCI sequenziale vs no intervento).

Il panel ha giudicato il rapporto costo-efficacia probabilmente a favore dell'intervento.

I dati estrapolati Ontario Health Assessment (2018) identificano un ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) per l'impianto bilaterale sequenziale di 48.798\$/QALY (57% per il valore di riferimento di WTP 100.000\$). Il valore minimo e il valore massimo sono rispettivamente \$16,047/QALY e \$55,020/QALY (Chen 2014) e mostrano un'ampia variabilità, che dipende dai valori utilizzati nella definizione della qualità della vita dai diversi studi, dalla metodologia di studio e dall'orizzonte temporale di riferimento. Occorre inoltre precisare che molte valutazioni incluse nella RS dell'Ontario si basano su campioni limitati e

condizionate dalla peculiarità del sistema sanitario di riferimento (Crathorne 2018). Tali valutazioni economiche risultano applicate a sistemi poco affini alla realtà italiana e sono di conseguenza poco applicabili nella formulazione di un giudizio.

Considerando gli effetti desiderabili e indesiderabili, i costi e un orizzonte temporale prolungato, il panel ritiene che il rapporto costo-efficacia sia probabilmente a favore dell'intervento.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Nessuno studio è stato incluso

Nonostante non vi siano dati di letteratura relativi alla situazione italiana per valutare l'equità dell'accessibilità alla procedura di IC bilaterale simultanea, il panel ha ritenuto che l'intervento di impianto cocleare probabilmente non abbia impatto sull'equità in quanto le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Nessuno studio è stato incluso

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile. Dal momento che l'impianto sequenziale si rivolge a pazienti consapevoli dei benefici dell'impianto, si ritiene che possa essere l'aspetto estetico ad influire sulla scelta, ma che gli aspetti funzionali risultino prevalenti, anche grazie alla progressiva miniaturizzazione dei processori esterni e all'immissione sul mercato dei processori single unit (compatti).

È importante effettuare un counselling accurato nel quale si considerano, insieme al paziente, i potenziali benefici e le ragioni che possono ridurre l'accettabilità dell'intervento.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Nessuno studio è stato incluso

Dal momento che le procedure pre e postoperatorie sono analoghe a quelle seguite nel primo impianto, non si riscontrano problemi di fattibilità che non siano legati alle condizioni del paziente, ad esempio controindicazioni di tipo anestesilogico.

Il panel ha ritenuto quindi che l'intervento sia fattibile.

In appendice D si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 3.

Bibliografia Q3

- Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jul 2022.
- Avan P, Giraudet F, Büki B. Importance of binaural hearing. *Audiol Neurootol*. 2015;20 Suppl 1:3-6. doi: 10.1159/000380741. Epub 2015 May 19. PMID: 25998698.
- Berrettini, S., Baggiani, A., Bruschini, L., Cassandro, E., Cuda, D., Filipo, R., Palla, I., Quaranta, N., Forli, F.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*; Sep 2009.
- Budenz, C. L., Roland, J. T., Jr., Babb, J., Baxter, P., Waltzman, S. B.. Effect of cochlear implant technology in sequentially bilaterally implanted adults. *Otol Neurotol*; Sep 2009.

- Chaudhry, D., Chaudhry, A., Muzaffar, J., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *J Int Adv Otol*; Dec 2020.
- Chen JM, Amoodi H, Mittmann N. Cost-utility analysis of bilateral cochlear implantation in adults: a health economic assessment from the perspective of a publicly funded program. *Laryngoscope* 2014
- Crathorne, L., Bond, M., Cooper, C., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R., Stein, K.. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of bilateral multichannel cochlear implants in adults with severe-to-profound hearing loss. *Clin Otolaryngol*; Oct 2012.
- Di Berardino FD, Conte G, Turati F, Ferraroni M, Zanetti D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. *Int J Audiol*. 2020 Jun;59(6):406-415.
- Dixon, P. R., Shapiro, J., Tomlinson, G., Cottrell, J., Lui, J. T., Falk, L., Chen, J. M.. Health State Utility Values Associated with Cochlear Implants in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ear Hear*; Mar-Apr 01 2023.
- Dwyer, Robert T; Kessler, David; Butera, Iliza M; Gifford, Rene H (2018). Contralateral Routing of Signal Yields Significant Speech in Noise Benefit for Unilateral Cochlear Implant *Journal of the American Academy of Audiology*, 30:235–242 (2019)
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Ernst, Arneborg; Baumgaertel, Regina M.; Diez, Angie; Battmer, Rolf-Dieter (2019). Evaluation of a wireless contralateral routing of signal (CROS) device with the Advanced Bionics Naída CI Q90 sound processor. Published online: 01 Mar 2019
- Gaylor, J. M., Raman, G., Chung, M., Lee, J., Rao, M., Lau, J., Poe, D. S.. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2013.
- Gifford, R. H., Shallop, J. K., Peterson, A. M.. Speech recognition materials and ceiling effects: considerations for cochlear implant programs. *Audiol Neurootol*; 2008.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.

- Härkönen, K., Kivekäs, I., Rautiainen, M., Kotti, V., Sivonen, V., Vasama, J. P.. Sequential bilateral cochlear implantation improves working performance, quality of life, and quality of hearing. *Acta Otolaryngol*; May 2015.
- Hiroshi Hoshino AC, Schmidt Goffi-Gomez MV, Samuel Sierra PA, Agrawal S, Rodriguez C, Matinho de Carvalho AC, Koji Tsuji R. Can the use of the CROS system provide head shadow effect contribution to unilateral Cochlear implant users? *CoDAS* Apr 2022
- Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jun 8 2017.
- Ketterer MC, Häussler SM, Hildenbrand T, Speck I, Peus D, Rosner B, Knopke S, Graebel S, Olze H. Binaural Hearing Rehabilitation Improves Speech Perception, Quality of Life, Tinnitus Distress, and Psychological Comorbidities. *Otol Neurotol*. 2020 Jun;41(5):e563-e574. doi: 10.1097/MAO.0000000000002590.
- Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Sep 9 2022.
- Laske, R. D., Veraguth, D., Dillier, N., Binkert, A., Holzmann, D., Huber, A. M.. Subjective and objective results after bilateral cochlear implantation in adults. *Otol Neurotol*; Apr 2009.
- Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. *Otol Neurotol*; Mar 1 2021.
- Moore DR. Anatomy and physiology of binaural hearing. *Audiology*. 1991;30(3):125-34. doi: 10.3109/00206099109072878. PMID: 1953442.
- Nopp, P., Schleich, P., D'Haese, P.. Sound localization in bilateral users of MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implants. *Ear Hear*; Jun 2004.
- Ontario, Health,Quality. Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.
- Quentin Summerfield, A., Barton, G. R., Toner, J., McAnallen, C., Proops, D., Harries, C., Cooper, H., Court, I., Gray, R., Osborne, J., Doran, M., Ramsden, R., Mawman, D., O'Driscoll, M., Graham, J., Aleksy, W., Meerton, L., Verschure, C., Ashcroft, P., Pringle, M.. Self-reported benefits from successive

- bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: randomised controlled trial. *Int J Audiol*; 2006.
- Ramakers, G. G., van Zon, A., Stegeman, I., Grolman, W.. The effect of cochlear implantation on tinnitus in patients with bilateral hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*; Nov 2015.
- Ramsden, R., Greenham, P., O'Driscoll, M., Mawman, D., Proops, D., Craddock, L., Fielden, C., Graham, J., Meerton, L., Verschuur, C., Toner, J., McAnallen, C., Osborne, J., Doran, M., Gray, R., Pickerill, M.. Evaluation of bilaterally implanted adult subjects with the nucleus 24 cochlear implant system. *Otol Neurotol*; Sep 2005.
- Schleich, P., Nopp, P., D'Haese, P.. Head shadow, squelch, and summation effects in bilateral users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant. *Ear Hear*; Jun 2004.
- Smulders, Y. E., Rinia, A. B., Rovers, M. M., van Zanten, G. A., Grolman, W.. What is the effect of time between sequential cochlear implantations on hearing in adults and children? A systematic review of the literature. *Laryngoscope*; Sep 2011.
- Tyler, R. S., Dunn, C. C., Witt, S. A., Noble, W. G.. Speech perception and localization with adults with bilateral sequential cochlear implants. *Ear Hear*; Apr 2007.
- van Schoonhoven, J., Sparreboom, M., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Dreschler, W. A., Grolman, W., Maat, B.. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in adults: a systematic review. *Otol Neurotol*; Feb 2013.
- Verschuur, C. A., Lutman, M. E., Ramsden, R., Greenham, P., O'Driscoll, M.. Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. *Otol Neurotol*; Sep 2005.
- Zeitler, D. M., Kessler, M. A., Terushkin, V., Roland, T. J., Jr., Svirsky, M. A., Lalwani, A. K., Waltzman, S. B.. Speech perception benefits of sequential bilateral cochlear implantation in children and adults: a retrospective analysis. *Otol Neurotol*; Apr 2008.

Quesito 4. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?

P (partecipanti): paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

I (intervento): impianto cocleare nell'orecchio peggiore

C (comparatore): protesi acustiche, nessun intervento

O (esiti): percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è da considerarsi applicabile particolarmente per i sottogruppi di pazienti con malattia autoimmune o post meningitica per possibile ossificazione cocleare e caratteristica di progressività del deficit uditivo che possono portare nel tempo ad una perdita uditiva bilaterale non ripristinabile con le tradizionali protesi acustiche.

È applicabile in modo particolare per tutti i soggetti che siano anche ipovedenti per dar loro la possibilità di avere il miglior ingresso sensoriale possibile e conseguentemente migliorare le autonomie.

La raccomandazione è applicabile particolarmente per i soggetti più giovani inseriti in un contesto lavorativo e di relazioni sociali o studenti.

Considerazioni per l'implementazione

È indicato che la valutazione audiologica pre impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

È indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, audioprotesista)

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Con ipoacusia asimmetrica s'intende una perdita uditiva bilaterale di diverso grado nelle due orecchie. In particolare, la soglia uditiva media (Pure Tone Average, PTA) per l'orecchio peggiore è maggiore o uguale a 70 dB HL e la PTA per l'orecchio migliore è maggiore di 30 dB HL e minore uguale a 55 dB HL. Il gap per via aerea tra le due orecchie è maggiore uguale a 15 dB HL. (Van de Heyning et al 2016)

La differenza uditiva tra i due lati fa sì che il ripristino delle abilità di ascolto sia effettuabile con due dispositivi acustici differenti. In particolare, l'ascolto del lato con il grado di perdita minore è ripristinabile con una tradizionale protesi acustica. Il medesimo apparecchio parzialmente o non del tutto riabilita il lato con perdita maggiore. Inoltre, se la perdita del lato peggiore è ancora più ampia con una PTA maggiore di 75 dB (come indagata in questa linea guida), la protesizzazione acustica risulta ancora più inefficace.

Per tali ragioni, fino a qualche anno fa un'ipoacusia asimmetrica veniva trattata con una singola protesi acustica tradizionale apposta sull'orecchio con l'udito migliore in quanto era sufficiente ad un ascolto in situazioni ambientali favorevoli (es. ascolto in ambiente silenzioso). Tale ascolto è comunque limitativo in quanto vi è una perdita della binauralità (ascolto dai due lati). L'ascolto binaurale è difatti necessario per le

capacità di localizzazione del suono (Moore 1991), la comprensione nel rumore (Avan et al 2015) e conseguentemente ottimizzare parametri non audiologici come la qualità di vita (Ketterer et al 2020).

Il ripristino dei segnali binaurali nelle ipoacusie asimmetriche è stato testato con diversi tipi di apparecchi acustici (sistemi di instradamento controlaterale del segnale uditivo: CROS o apparecchi acustici con supporto osseo: BAHA), ma l'IC è l'unico disponibile in grado di ripristinare questa capacità (Illg A et al 2014; Arndt et al., 2011).

Nonostante la letteratura sia concorde sui risultati dell'IC nelle ipoacusie asimmetriche, il livello di evidenza rimane basso poiché i vari studi si presentano eterogenei poiché vengono indagati diversi esiti e anche i medesimi esiti vengono studiati con metodologie diverse (van Zon et al,2015).

I costi dell'intervento di IC e i successivi controlli ad esso connessi sono a carico nella nostra nazione al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) essendo il SSN un sistema pubblico di carattere "universalistico", finanziato dallo Stato stesso, che garantisce l'assistenza sanitaria a tutti i cittadini. Essendo una procedura con costi ragguardevoli, è necessario perciò comprendere la reale costo-efficacia dell'intervento di IC.

Il presente quesito riveste quindi importanza per capire i reali benefici, gli eventi avversi e la costo efficacia dell'IC nel lato peggiore in questa tipologia di perdita uditiva.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 779 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 43 studi come potenzialmente eleggibili. Per gli esiti di efficacia sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti erano affetti da ipoacusia asimmetrica. Per gli esiti di sicurezza (eventi avversi) sono state incluse anche revisioni che non specificano il tipo di sordità dei partecipanti in quanto si è ritenuto che l'evento avverso sia determinato dall'impianto a prescindere dal tipo di sordità. In seguito a questa selezione sono state incluse 7 revisioni sistematiche pubblicate fra il 2015 e il 2022. Le 6 revisioni che riportano i dati relativi agli eventi avversi includono in tutto 135 studi primari (Assiri 2022, Ekman 2022, Hansel 2018, Kondo

2022, Ibrahim 2017, Layfield 2021). La revisione che riporta dati di efficacia (Sampathkumar 2021) include in tutto 2 studi per un totale di 20 partecipanti.

Tutte le revisioni includono pazienti adulti portatori di IC affetti da ipoacusia ad insorgenza non nota. Si può evincere dalle revisioni di Assiri et al 2021 e Kondo et al 2022 che l'ipoacusia sia insorta in età adulta in quanto entrambe le revisioni valutano pazienti affetti da otosclerosi, una patologia a carattere progressivo ad insorgenza in età adulta. Le rimanenti cinque revisioni non specificano l'eziologia del deficit uditivo.

Le 6 revisioni incluse riguardanti gli eventi avversi si riferivano sia a pazienti con impianto cocleare monolaterale che bilaterale.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

L'unica revisione che valuta gli effetti desiderabili (Sampathkumar et al 2022) include due studi con dieci partecipanti con ipoacusia asimmetrica ciascuno. Entrambi gli studi hanno dimostrato miglioramenti significativi tra il pre ed il post impianto in tutti gli esiti considerati. Tali miglioramenti sono stati indagati da entrambi gli studi al 6° e 12° mese di follow-up.

La percezione verbale nel silenzio è stata valutata da entrambi gli studi con concordanza del dato di miglioramento tra il pre ed il post IC. Uno studio ha riportato miglioramento anche tra il pre e post IC nella percezione verbale nel rumore. L'altro studio ha riscontrato un miglioramento tra pre IC e 6 mese di follow up nelle abilità di localizzazione.

I benefici soggettivi sono stati valutati con il questionario SSQ in uno studio incluso. Il questionario SSQ (Speech, Spatial and Qualities), è ampiamente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione non solo della qualità di vita ma anche per la valutazione delle capacità di ascolto e spazializzazione nei soggetti con deficit uditivo. Lo studio ha evidenziato un miglioramento dopo IC soprattutto nelle scale relative all'ascolto della parola, alla spazialità e alla qualità sonora.

I miglioramenti delle capacità di localizzazione e delle sottoscale del questionario SSQ sono da ricondurre al ripristino delle capacità binaurali restaurate in questi pazienti dall'utilizzo di devices sonori in modalità bimodale (protesi acustica tradizionale da un lato e impianto cocleare nell'orecchio peggiore).

Nonostante sia stata inclusa una sola revisione con due soli studi primari e un totale di 20 pazienti, tutti gli esiti che esprimono la binauralità (percezione nel rumore, localizzazione e benefici soggettivi), dopo intervento di IC, sono migliorati in modo significativo. Per tale ragione, il panel ha ritenuto che tale miglioramento sia nella percezione verbale in quiete che nei diversi aspetti riguardanti al binauralità possa essere considerato un effetto grande.

Effetti indesiderabili

Gli effetti indesiderabili indagati sono stati la stimolazione del nervo facciale (Assiri 2022, Kondo 2022), l'inserzione incompleta dell'array (Assiri 2022, Kondo 2022), l'acufene (Assiri 2022, Kondo 2022), la comparsa di vertigini (Hansel 2018, Ibrahim 2017, Kondo 2022), le complicanze cutanee (Ekman 2022) e i fallimenti dell'intervento (Layfield 2021).

La stimolazione del nervo facciale e l'inserzione incompleta dell'array è stata valutata e riportata soltanto per pazienti affetti da otosclerosi (Assiri 2022, Kondo 2022). Tale patologia può portare a problematiche di questo tipo dovute ad un rimaneggiamento delle strutture ossee e ad un possibile restringimento del lume cocleare con conseguente facilitazione della stimolazione elettrica del nervo facciale e difficoltosa inserzione dell'array rispettivamente. Entrambi le revisioni riportano una percentuale di inserzione parziale simile (11,9 % in Assiri et al 2021 e 10% in Kondo et al 2022).

La revisione che valuta l'acufene riporta solamente la percentuale del 15,8% senza specificare l'epoca di insorgenza e l'eventuale progressione del sintomo (Assiri et al 2021). Il sintomo potrebbe essere stato presente anche precedentemente all'intervento e secondariamente all'IC può avere un andamento migliorativo, peggiorativo o stabile.

Riguardo al sintomo vertigine viene riportata una bassa percentuale di peggioramento post operatorio (Ibrahim 2017) e un trend di aumento correlato all'età anagrafica (Hansel 2018). Le due revisioni utilizzano metodi di valutazione diversi per cui sono difficilmente confrontabili.

La percentuale totale di fallimenti riportata da Layfield et al 2021 è pari al 5,5%. Si nota che la maggioranza di questi fallimenti sono dovute alla rottura del device (40,8%) o al decremento di performance del device stesso (20, 7%). La sommatoria di questi due eventi correlabili alla funzionalità del device stesso ricopre

perciò più della metà dei casi di fallimento che porta ad un intervento di rimozione e riposizionamento della parte interna dell'impianto cocleare. Inferiore è la percentuale di fallimenti per motivi medici (33,6%) (Layfield et al 2021).

Certeza globale delle prove

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA. la certezza è stata abbassata di un livello per rischio di bias (qualità metodologica delle revisioni molto bassa e rischio di bias negli studi primari non valutato o da moderato ad alto); e di due livelli per imprecisione delle stime: meta-analisi non effettuate nella gran parte dei casi; risultati relativi agli esiti di interesse riportati in modo vago, impreciso o non quantificabile in molti studi e revisioni: quasi impossibile avere una stima precisa della dimensione dell'effetto.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto che vi sia una possibile importante incertezza o variabilità.

Il paziente affetto da ipoacusia asimmetrica è un paziente portatore di protesi acustica tradizionale nel lato dell'orecchio migliore. questo dispositivo fa sì che il soggetto sia in grado di avere buone capacità di ascolto in caso di ascolto in ambiente silenzioso ma che abbia maggiori difficoltà di ascolto in ambienti rumorosi e capacità di spazializzazione. Date tali capacità residue di ascolto, taluni pazienti ritengono non necessario eseguire un intervento di IC; tale scelta è spesso legata a timori riguardanti la procedura chirurgica, i percorsi riabilitativi successivi e fattori estetici.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 313 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Il panel ha ritenuto che i costi siano elevati.

I costi totali sono costituiti dal costo dell'impianto cocleare (parte interna+processore esterno), dal costo della chirurgia, della degenza, dei successivi controlli in regime ambulatoriale e dai costi relativi alla manutenzione, riparazione, sostituzione del processore esterno ed eventualmente sostituzione della parte interna. I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) attualmente prevedono difatti una copertura della riparazione/sostituzioni delle maggior parte degli elementi che costituiscono il processore sonoro esterno (magnete, antenna, microfono, cavetto, speech processor) e sostituzione integrale di esoprotesi nei soggetti adulti con invalidità superiore al 33,3%.

I costi dell'impianto cocleare (kit completo) sono variabili da regione a regione e talora anche all'interno della stessa regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. Il costo varia da € 14000 a €21000.

Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG), anch'esso variabile da regione a regione.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 60 articoli;

Non è stato individuato nessuno studio che valutasse la costo-efficacia in paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica. Sono stati perciò considerati gli studi che valutavano la costo-efficacia in pazienti con "single side deafness" (SSD). Essendo la soglia uditiva per l'orecchio migliore nella norma nelle SSD e caratterizzata da ipoacusia di grado lieve-moderata nella ipoacusia asimmetrica, si può affermare che la situazione uditiva dei soggetti con ipoacusia asimmetrica sia un'evoluzione di quella dei soggetti con SSD.

Sono stati considerati due studi, uno condotto in Canada (Ontario Health Assessment, 2020) e uno condotto in Germania ed Austria (Seebacher 2021), che riportano, rispettivamente un ICER di 18.148\$ (WTP 100.000\$/QALY) e un ICUR di 34.845,20 euro (WTP Austria per il 2019 euro 40.458; Germania per il 2019 euro 38.814).

Questi studi hanno dimostrato come in realtà diverse dal nostro territorio italiano, ma in ambito europeo, l'IC sia costo efficace in soggetti con SSD con miglioramento degli indici QALY rispetto al non intervento. Nonostante il costo elevato dell'intervento di impianto cocleare e dei costi successivi per il corretto utilizzo nel tempo, dati gli effetti desiderabili e i limitati effetti indesiderabili, il panel ha ritenuto il rapporto costo-efficacia probabilmente a favore dell'intervento.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text cinque lavori. Due studi sono stati inclusi (Gawłowska et al., 2020, Cheung et al., 2023).

I due studi inclusi sono stati considerati non rilevanti perché non rispecchiano la realtà italiana riguardo all'organizzazione del sistema sanitario (sistema pubblico) e alla organizzazione/distribuzione dei centri che eseguono impianti cocleari.

In particolare, lo studio di Cheung et al 2023 riporta che uno dei problemi maggiormente incidente all'accesso all'IC in Australia è dato dalla distanza tra residenza e centro audiologico. Essendo praticamente tutte le regioni italiane provviste di centri per la selezione ed esecuzione dell'IC ed essendo le distanze italiane notevolmente inferiori rispetto a quelle australiane, le considerazioni dello studio di Cheung non sono applicabili alla nostra realtà. Anche lo studio di Gawłowska 2020 non rispecchia la nostra realtà poiché bastato sulla realtà polacca dove i centri di IC sono numericamente inferiori e generalmente localizzati solo nei grandi centri urbani.

Il panel ha ritenuto che l'intervento di impianto cocleare probabilmente non abbia impatto sull'equità in

quanto le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text cinque lavori. Due studi sono stati inclusi (Balachandra et al., 2021, Mangan et al., 2022).

Gli studi inclusi riportano che l'accettazione da parte dei pazienti è condizionata dall'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto (Balachandra et al., 2021).

Mangan et al., 2022 riportano che la paura di perdere l'udito residuo è stata la paura più importante dichiarata, seguita dalla salute generale e dalle preoccupazioni economiche. La preoccupazione economica non è applicabile alla realtà italiana in quanto l'impianto cocleare è interamente coperto dal Servizio Sanitario Nazionale.

Data la preoccupazione sull'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto, lo studio di Mangan et al., 2022 conclude che dedicare più tempo a informare i pazienti sulle percentuali di successo e di fallimento dell'impianto cocleare può ridurre i dubbi e le paure che i pazienti hanno nei confronti dell'intervento.

Effettuare un counseling preoperatorio approfondito sui rischi e benefici risulta essere un fattore chiave per favorire l'accettabilità del dispositivo.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia accettabile, anche se l'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Nessuno studio è stato incluso

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile.

Non ci sono problemi di fattibilità sul territorio nazionale ed è una procedura totalmente a carico del SSN.

In appendice E si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 4.

Bibliografia Q4

- Arndt S, Aschendorff A, Laszig R, Beck R, Schild C, Kroeger S, et al: Comparison of pseudobinaural hearing to real binaural hearing rehabilitation after cochlear implantation in patients with unilateral deafness and tinnitus: *Otol Neurotol* 2011;32: 39–47.
- Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jul 2022.
- Avan P, Giraudet F, Büki B. Importance of binaural hearing. *Audiol Neurootol*. 2015;20 Suppl 1:3-6. doi: 10.1159/000380741. Epub 2015 May 19. PMID: 25998698.
- Balachandra, S., Tolisano, A. M., Qazi, S., Hunter, J. B.. Self-Identified Patient Barriers to Pursuit of Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2021.
- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gawłowska, M., Wierzbicka, M., Kida, M., Obrębowska, Z.. The survey of parents; and adults recipients; satisfaction with cochlear implantation determined by the place of residence. *Otolaryngol Pol*; Aug 3 2020.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jun 8 2017.
- Illg A, Bojanowicz M, Lesinski-Schiedat A, Lenarz T, Büchner A: Evaluation of the bimodal benefit in a large cohort of cochlear implant subjects using a contralateral hearing aid. *Otol Neurotol* 2014; 35:e240–e244.

- Ketterer MC, Häußler SM, Hildenbrand T, Speck I, Peus D, Rosner B, Knopke S, Graebel S, Olze H. Binaural Hearing Rehabilitation Improves Speech Perception, Quality of Life, Tinnitus Distress, and Psychological Comorbidities. *Otol Neurotol*. 2020 Jun;41(5):e563-e574. doi: 10.1097/MAO.0000000000002590.
- Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Sep 9 2022.
- Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. *Otol Neurotol*; Mar 1 2021.
- Mangan, A. R., Davis, K. P., Anzalone, C. L., Saadi, R. A., Dornhoffer, J. L., King, D. L.. Assessing Patient Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2022.
- Moore DR. Anatomy and physiology of binaural hearing. *Audiology*. 1991;30(3):125-34. doi: 10.3109/00206099109072878. PMID: 1953442.
- Ontario, Health,Quality. Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.
- Sampathkumar, , R., Kaehne, , A., Kumar, , N., Kameswaran, , M., Irving, , R.; Systematic review of cochlear implantation in adults with asymmetrical hearing loss. *Cochlear Implants Int*; 2021.
- Seebacher, J., Muigg, F., Kühn, H., Weichbold, V., Galvan, O., Zorowka, P., Schmutzhard, J.. Cost-utility Analysis of Cochlear Implantation in Adults With Single-sided Deafness: Austrian and German Perspective. *Otol Neurotol*; Jul 1 2021.
- Van de Heyning P, Távorá-Vieira D, Mertens G, Van Rompaey V, Rajan GP, Müller J, Hempel JM, Leander D, Polterauer D, Marx M, Usami SI, Kitoh R, Miyagawa M, Moteki H, Smilsky K, Baumgartner WD, Keintzel TG, Sprinzel GM, Wolf-Magele A, Arndt S, Wesarg T, Zirn S, Baumann U, Weissgerber T, Rader T, Hagen R, Kurz A, Rak K, Stokroos R, George E, Polo R, Medina MDM, Henkin Y, Hilly O, Ulanovski D, Rajeswaran R, Kameswaran M, Di Gregorio MF, Zernotti ME. Towards a Unified Testing Framework for Single-Sided Deafness Studies: A Consensus Paper. *Audiol Neurootol*. 2016;21(6):391-398. doi: 10.1159/000455058

Van Zon A, Peters JP, Stegeman I, Smit AL, Grolman W: Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: a systematic review of the evidence. *Otol Neurotol* 2015; 36: 209–219.

Quesito 5. In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?

P (partecipanti): paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB

I (intervento): impianto cocleare nell'orecchio peggiore

C (comparatore): protesi acustiche, nessun intervento

O (esiti): percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i pazienti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è da considerarsi applicabile particolarmente per i pazienti con acufene invalidante, per i pazienti con rischio di ossificazione cocleare, come ad esempio quelli affetti da malattia autoimmune o sordità post meningitica, o da quelle forme di ipoacusia improvvisa con tendenza all'ostruzione/ossificazione cocleare, oltre che per i pazienti con forme progressive di ipoacusia (es acquedotto vestibolare largo, forme da CMV) che possono portare nel tempo ad un calo uditivo nell'orecchio migliore e quindi ad una perdita uditiva bilaterale non ripristinabile con le tradizionali protesi acustiche. La valutazione audiologica pre-impianto deve considerare il tempo di deprivazione dell'orecchio anacusico e la dominanza dell'orecchio udente che possono influire in maniera determinante sui risultati clinici e sulle aspettative del paziente (-> alto rischio di non-user).

È applicabile in modo particolare per tutti i soggetti che siano anche ipovedenti per dar loro la possibilità di avere il miglior ingresso sensoriale e conseguentemente migliorare le autonomie.

La raccomandazione è applicabile in particolar modo per i soggetti più giovani inseriti in un contesto lavorativo e di relazioni sociali o studenti.

Considerazioni per l'implementazione

È indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

È indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, audioprotesista).

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Per Single Sided Deafness (SSD) si intende una condizione nella quale è presente una ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (con PTA maggiore o uguale a 70 dB HL) e una soglia uditiva nell'orecchio migliore con PTA ≤ 30 dB.

La SSD impedisce la stimolazione acustica binaurale, con conseguente riduzione delle abilità di localizzazione spaziale della fonte sonora e riduzione delle abilità di percezione verbale in presenza di rumore di fondo. In passato oltre alla possibilità di non trattare la SSD, le opzioni terapeutiche per questa condizione erano rappresentate dall'utilizzo di protesi CROS per via aerea o più recentemente per via ossea (protesi impiantabile per via ossea). Questi dispositivi non offrono comunque la possibilità di una stimolazione dell'orecchio con sordità e per questo offrono qualche beneficio nella percezione verbale in presenza di rumore di fondo, ma nessun beneficio in termini di localizzazione spaziale della fonte sonora. L'intervento di IC nell'orecchio affetto è ad oggi l'unica soluzione in grado di stimolare l'orecchio con

sordità in questa tipologia di pazienti e quindi di ripristinare la stimolazione binaurale. La FDA ha approvato l'utilizzo di un brand di IC in pazienti con SSD nel 2019 e di un altro brand nel 2022.

I costi dell'intervento di IC e i successivi controlli ad esso connessi nella nostra nazione sono a carico al Sistema Sanitario Nazionale (SSN) essendo il SSN un sistema pubblico di carattere "universalistico", finanziato dallo Stato stesso, che garantisce l'assistenza sanitaria a tutti i cittadini. Essendo una procedura con costi ragguardevoli, è necessario perciò comprendere la reale costo-efficacia dell'intervento di IC.

Questo quesito riveste quindi importanza per capire i reali benefici, gli eventi avversi e la costo-efficacia dell'IC in questa tipologia di perdita uditiva e per guidare le decisioni cliniche e di economia sanitaria.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. La strategia di ricerca ha identificato 779 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in extenso 43 studi come potenzialmente eleggibili. Per gli esiti di efficacia sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti erano affetti da ipoacusia unilaterale. Per gli esiti di sicurezza (eventi avversi) sono state incluse anche revisioni che non specificano il tipo di sordità dei partecipanti in quanto si è ritenuto che l'evento avverso sia determinato dall'impianto a prescindere dal tipo di sordità. In seguito a questa selezione sono state incluse 14 revisioni sistematiche pubblicate fra il 2014 e il 2023. Gli studi primari inclusi nelle revisioni sono studi comparativi o serie di casi con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare o dopo l'intervento con l'impianto attivato o disattivato. Delle revisioni che valutano esiti di efficacia, quattro includono pazienti con sordità unilaterale profonda di qualunque origine (Cabral Junior 2016, Kitterick 2016, Oh 2023, van Zon 2015) due revisioni includono solo pazienti con malattia di Menière (Di Bernardino 2020, Selleck 2021); una revisione include solo pazienti con schwannoma vestibolare sporadico (Bartindale 2019); una revisione include solo pazienti in cui la causa della sordità unilaterale profonda era acuta e rapidamente progressiva (Blasco 2014).

Undici revisioni hanno valutato gli eventi avversi (Assiri 2022, Blasco 2014, Cabral Junior 2016, Di Berardino 2020, Ekman 2022, Hansel 2018, Ibrahim 2017, Kondo 2022, Layfield, 2021, Oh 2023, Van zon 2015).

Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne una che è stata giudicata di qualità bassa e una di qualità moderata. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 42.8% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi. La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto. La gran parte delle revisioni non effettua meta-analisi a causa della eterogeneità degli studi primari relativamente agli strumenti utilizzati per valutare gli esiti di interesse, la durata del follow up e a causa della bassa qualità del reporting degli studi.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

I benefici valutati nelle revisioni sistematiche sono la percezione verbale nel silenzio (Di Berardino 2020, Kitterick 2016, Selleck 2021), la percezione verbale nel rumore (Cabral Junior 2016, Kitterick 2016, Van Zon 2014). Bartindale 2019 valuta la percezione verbale in senso generico. Altri effetti favorevoli considerati sono la capacità di localizzare la fonte sonora (Blasco 2016, Cabral Junior 2016, Di Berardino 2020, Kitterick 2016, Oh 2023, Selleck 2021, Van ZOn 2015), i benefici soggettivi (Blasco 2014, Van Zon 2015) e la qualità della vita (Di Berardino 2020, Kitterick 2016, Oh 2023).

Le revisioni incluse hanno riportato miglioramento nella percezione verbale in generale (Bartindale 2019) e più specificamente nel silenzio (Di Berardino 2020, Kitterick 2016, Selleck 2021) e nel rumore (Cabral Junior 2016, Kitterick 2016) nella maggior parte degli studi inclusi. Nella revisione di Van Zon 2014 non si riportano variazioni significative dopo l'impianto nella abilità di percezione verbale nel rumore (Van Zon 2014).

Vengono riportati miglioramenti post_IC anche nella capacità di localizzare la fonte sonora (Blasco 2016, Cabral Junior 2016, Di Berardino 2020, Kitterick 2016, Oh 2023, Selleck 2021, Van ZOn 2015), nei

benefici soggettivi (Blasco 2014, Van Zon 2015) e nella qualità della vita (Di Bernardino 2020, Kitterick 2016, Oh 2023) in tutti gli studi che valutano questi esiti.

Effetti indesiderabili

Gli effetti indesiderabili considerati sono stati la stimolazione del nervo facciale (Assiri 2022, Kondo 2022), l'inserzione incompleta dell'array (Assiri 2022, Kondo 2022), l'acufene (Assiri 2022, Blasco 2014, Cabral Junior 2016, Di Bernardino 2020, Oh 2023, Van Zon 2015), le vertigini (Di Bernardino 2020, Hansel 2018, Ibrahim 2017), le complicanze cutanee (Ekman 2022) e le failure (Layfield 2021).

La stimolazione del nervo facciale e l'inserzione incompleta dell'array è stata valutata e riportata soltanto per pazienti affetti da otosclerosi (Assiri 2022, Kondo 2022). Tale patologia può portare a problematiche di questo tipo dovute ad un rimaneggiamento delle strutture ossee e ad un possibile restringimento del lume cocleare con conseguente facilitazione della stimolazione elettrica del nervo facciale e difficoltosa inserzione dell'array rispettivamente.

Le revisioni che valutano l'acufene riportano generalmente risultati positivi (Blasco 2014, Cabral Junior 2016, Di Bernardino 2020, Oh 2023, Van Zon 2015). La revisione di Assiri 2022 non specifica se vi sia variazione del sintomo nel post operatorio e lo descrive nel 15% dei pazienti riportati (Assiri 2022).

Va sottolineato che la riduzione del sintomo "acufene" post-IC, in ambito clinico viene generalmente incluso tra gli effetti desiderabili e considerato ad oggi la principale indicazione all'IC nel paziente adulto con SSD.

Riguardo il sintomo vertigine viene riportata una bassa percentuale di peggioramento post operatorio (Di Bernardino 2020, Ibrahim 2017) con una generale stabilità o tendenza al miglioramento del sintomo dopo l'intervento. In una revisione viene riportato un trend di aumento correlato all'età anagrafica (Hansel 2018).

I tre studi utilizzano metodi di valutazione diversi per cui sono difficilmente confrontabili.

I fallimenti dell'intervento vengono riportati nel 5.5% dei pazienti (10 studi, 5353 impiantati) (Layfield 2021), e le complicanze cutanee nel 6.2% (infezione, ematoma su un totale di 2026 pazienti) (Ekman 2022).

Certezza globale delle prove

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA. la certezza è stata abbassata di un livello per rischio di bias (qualità metodologica delle revisioni molto bassa e rischio di bias negli studi primari non valutato o da moderato ad alto); e di due livelli per imprecisione delle stime: meta-analisi non effettuate nella gran parte dei casi; risultati relativi agli esiti di interesse riportati in modo vago, impreciso o non quantificabile in molti studi e revisioni: quasi impossibile avere una stima precisa della dimensione dell'effetto.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto che i pazienti con SSD sentano di meno la necessità di fare l'intervento, rispetto a quelli affetti da ipoacusia bilaterale.

Il paziente affetto da SSD è un paziente con un udito normale o quasi normale nell'orecchio migliore. Questo fa sì che il soggetto sia in grado di avere ottime capacità di ascolto in caso di ascolto in ambiente silenzioso ma che abbia maggiori difficoltà di ascolto in ambienti rumorosi e capacità di localizzazione della fonte sonora. Date tali capacità residue di ascolto, taluni pazienti ritengono non necessario eseguire un intervento di IC. Tale scelta può essere legata a timori riguardanti la procedura chirurgica, i percorsi riabilitativi successivi e fattori estetici.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 313 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.

Il panel ha ritenuto che i costi siano elevati.

I costi totali sono costituiti dal costo dell'impianto cocleare (parte interna+processore esterno), dal costo della chirurgia, della degenza, dei successivi controlli in regime ambulatoriale e dai costi relativi alla manutenzione, riparazione, sostituzione del processore esterno ed eventualmente sostituzione della parte interna. I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) attualmente prevedono difatti una copertura della riparazione/sostituzioni della maggior parte degli elementi che costituiscono il processore sonoro esterno (magnete, antenna, microfono, cavetto, speech processor) e sostituzione integrale di esoprotesi nei soggetti adulti con invalidità superiore al 33,3%. Se il paziente presenta però solo l'anacusia e non ha altre patologie cumulabili per il riconoscimento dell'invalidità, secondo la tabella ministeriale attualmente in vigore gli è attribuita un'invalidità massima del 15% che lo esclude dalla fruizione dei LEA riguardo la fornitura delle parti di ricambio e la sostituzione del processore.

I costi dell'impianto cocleare (kit completo) sono variabili da regione a regione e talora anche all'interno della stessa regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. Il costo varia da € 14000 a € 21000.

Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG), è anch'esso variabile da regione a regione.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 60 articoli; due studi sono stati

inclusi: un rapporto di HTA effettuato in Canada (Ontario Health Assessment, 2018) e uno studio di costo-efficacia condotto con la prospettiva del Servizio Sanitario Austriaco e tedesco (Seebacher 2021), che riportano, rispettivamente un ICER di 18.148\$ (WTP 100.000\$/QALY) e un ICUR di 34.845,20 euro (WTP Austria per il 2019 euro 40.458; Germania per il 2019 euro 38.814).

Questi studi hanno dimostrato come in realtà diverse dal nostro territorio italiano, l'IC sia costo efficace con miglioramento degli indici QALY rispetto al non intervento negli adulti con SDD con soglia >80 dB HL e nell'orecchio "normale" <30 dB HL e in cui tutte le altre forme di amplificazione non hanno avuto successo.

Sulla base dei risultati dei lavori selezionati e dell'esperienza clinica il panel ha giudicato che il rapporto costo-efficacia è probabilmente a favore dell'intervento.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Due studi sono stati inclusi (Gawłowska et al., 2020, Cheung et al., 2023).

I due studi inclusi sono stati considerati non rilevanti perché non rispecchiano la realtà italiana riguardo all'organizzazione del sistema sanitario (sistema pubblico) e alla organizzazione/distribuzione dei centri che eseguono impianti cocleari.

In particolare lo studio di Cheung et al 2023 riporta che uno dei problemi maggiormente incidente all'accesso all'IC in Australia è dato dalla distanza tra residenza e centro audiologico. Essendo praticamente tutte le regioni italiane provviste di centri per la selezione ed esecuzione dell'IC ed essendo le distanze italiane notevolmente inferiori rispetto a quelle australiane, le considerazioni dello studio di Cheung non sono applicabili alla nostra realtà. Anche lo studio di Gawłowska 2020 non rispecchia la nostra realtà poiché bastato sulla realtà polacca dove i centri di IC sono numericamente inferiori e generalmente localizzati solo nei grandi centri urbani.

Il panel ha ritenuto che l'intervento di impianto cocleare probabilmente non abbia impatto sull'equità in

quanto le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale.

Tuttavia, per ogni centro implantologico il numero limitato dei dispositivi disponibili, stabiliti dalla gara di appalto sulla base dei fabbisogni, impone implicitamente un metodo di assegnazione ai candidati basato su criteri di gravità clinica.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Due studi sono stati inclusi (Balachandra et al., 2021, Mangan et al., 2022).

Gli studi inclusi riportano che l'accettazione da parte dei pazienti è condizionata dall'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto (Balachandra et al., 2021).

Mangan et al., 2022 riportano che la paura di perdere l'udito residuo è stata la paura più importante dichiarata, seguita dalla preoccupazione per la salute generale e dalle preoccupazioni economiche. La preoccupazione economica non è rilevante per la realtà italiana in quanto l'impianto cocleare è interamente coperto dal Servizio Sanitario Nazionale.

Data la preoccupazione sull'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto, lo studio di Mangan et al., 2022 conclude che dedicare più tempo a informare i pazienti sulle percentuali di successo e di fallimento dell'impianto cocleare può ridurre i dubbi e le paure che i pazienti hanno nei confronti dell'intervento.

Effettuare un counseling preoperatorio approfondito sui rischi e benefici risulta essere un fattore chiave per favorire l'accettabilità del dispositivo.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia accettabile.

L'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 23 gennaio 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato

856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Nessuno studio è stato incluso

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile.

Non ci sono problemi di fattibilità sul territorio nazionale ed è una procedura totalmente a carico del SSN.

In appendice F si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 5.

Bibliografia Q5

- Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jul 2022.
- Balachandra, S., Tolisano, A. M., Qazi, S., Hunter, J. B.. Self-Identified Patient Barriers to Pursuit of Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2021.
- Bartindale, M. R., Tadokoro, K. S., Kircher, M. L.. Cochlear Implantation in Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Literature Review. *J Neurol Surg B Skull Base*; Dec 2019.
- Blasco, M. A., Redleaf, M. I. Cochlear implantation in unilateral sudden deafness improves tinnitus and speech comprehension: meta-analysis and systematic review. *Otol Neurotol*; Sep 2014.
- Cabral Junior, F., Pinna, M. H., Alves, R. D., Malerbi, A. F., Bento, R. F.. Cochlear Implantation and Single-sided Deafness: A Systematic Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*; Jan 2016.
- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Di Berardino FD, Conte G, Turati F, Ferraroni M, Zanetti D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. *Int J Audiol*. 2020 Jun;59(6):406-415.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Fan S, Zhang C, Chen M, Mao J, Li S. The impact of cochlear implantation on quality of life and psychological status in single-sided deafness or asymmetric hearing loss with tinnitus and influencing factors of implantation intention: a preliminary study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 Jun 28. doi: 10.1007/s00405-023-08086-7. Online ahead of print.

- Gawłowska, M., Wierzbicka, M., Kida, M., Obrębowska, Z.. The survey of parents; and adults recipients; satisfaction with cochlear implantation determined by the place of residence. *Otolaryngol Pol*; Aug 3 2020.
- Ghazal S Daher, Armine Kocharyan, Margaret T Dillon, Matthew L Carlson. Cochlear Implantation Outcomes in Adults With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. 2023 Apr 1;44(4):297-309. *Otol Neurotol*
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jun 8 2017.
- Ketterer MC, Häussler SM, Hildenbrand T, Speck I, Peus D, Rosner B, Knopke S, Graebel S, Olze H. Binaural Hearing Rehabilitation Improves Speech Perception, Quality of Life, Tinnitus Distress, and Psychological Comorbidities. *Otol Neurotol*. 2020 Jun;41(5):e563-e574. doi: 10.1097/MAO.0000000000002590.
- Kitterick, P. T., Smith, S. N., Lucas, L.. Hearing Instruments for Unilateral Severe-to-Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ear Hear*; Sep-Oct 2016.
- Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Sep 9 2022.
- Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. *Otol Neurotol*; Mar 1 2021.
- Mangan, A. R., Davis, K. P., Anzalone, C. L., Saadi, R. A., Dornhoffer, J. L., King, D. L.. Assessing Patient Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2022.
- Margaret T Dillon, Armine Kocharyan, Ghazal S Daher, Matthew L Carlson, William H Shapiro, Hillary A Snapp, Jill B Firszt. American Cochlear Implant Alliance Task Force Guidelines for Clinical Assessment and Management of Adult Cochlear Implantation for Single-Sided Deafness. *Ear Hear*. 2022 Nov-Dec;43(6):1605-1619.

- Marx, M.; Venail, F.; Mondain, M.; Uziel, A.; Bakhos, D.; Lescanne, E.; N'Guyen, Y.; Bernardeschi, D.; Sterkers, O.; Deguine, O.; Lepage, B.; Godey, B.; Schmerber, S.; Bonne, NX.; Vincent, C.; Fraysse, B.: Cochlear Implantation and Other Treatments in Single-Sided Deafness and Asymmetric Hearing Loss: Results of a National Multicenter Study Including a Randomized Controlled Trial. *Audiol Neurootol*; 2021.
- Oh, S. J., Mavrommatis, M. A., Fan, C. J., DiRisio, A. C., Villavisanis, D. F., Berson, E. R., Schwam, Z. G., Wanna, G. B., Cosetti, M. K.. Cochlear Implantation in Adults With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2023.
- Ontario, Health,Quality. Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.
- Sarah A Sydlowski,Nathan Farrokhian,Marisa Carrozza,Carmen Jamis,Erika Woodson. (Even Off-Label) Cochlear Implantation in Single-Sided Deafness and Asymmetric Hearing Loss Results in Measurable Objective and Subjective Benefit. *Otol Neurotol*. 2022 Sep 1;43(8):e895-e902.
- Seebacher, J., Muigg, F., Kühn, H., Weichbold, V., Galvan, O., Zorowka, P., Schmutzhard, J.. Cost-utility Analysis of Cochlear Implantation in Adults With Single-sided Deafness: Austrian and German Perspective. *Otol Neurotol*; Jul 1 2021.
- Selleck, A. M., Dillon, M., Perkins, E., Brown, K. D.. Cochlear Implantation in the Setting of Menière 27;s Disease After Labyrinthectomy: A Meta-Analysis. *Otol Neurotol*; Sep 1 2021.
- Van Zon A, Peters JP, Stegeman I, Smit AL, Grolman W: Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: a systematic review of the evidence. *Otol Neurotol* 2015; 36: 209–219.
- van Zon, A., Peters, J. P., Stegeman, I., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: a systematic review of the evidence. *Otol Neurotol*; Feb 2015.

Quesito 6. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età?

P (partecipanti): bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive)

I (intervento): impianto cocleare prima dei 12 mesi di età

C (comparatore): impianto cocleare dopo i 12 mesi di età

O (esiti): sviluppo del linguaggio, capacità ricettive, capacità espressive, apprendimento scolastico, percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i bambini (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) il panel suggerisce l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione si applica ai cosiddetti “well baby”: bambini con sordità profonda bilaterale in assenza di altre comorbidità. Nei casi di bambini che presentano quadri clinici di sordità complicata, per quanto si ritenga in generale utile l'intervento di impianto cocleare per migliorare globalmente la qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari, non si ritiene applicabile la presente raccomandazione senza le dovute riflessioni ed eccezioni. I casi che presentano malformazioni labirintiche, esiti neuro-evolutivi di una prematurità estrema, i casi sindromici con anomalie anatomiche complesse associati o meno a disordini neuropsicologici o motori richiedono un approccio diagnostico e chirurgico che varia da caso a caso e sono soggetti ad una prognosi funzionale estremamente variabile. Si lascia alla valutazione individuale dell'equipe l'opportunità di effettuare un impianto precoce in bambini con malformazioni o altre comorbidità associate, nei bambini prematuri, nei bambini sindromici, nei bambini con ritardo di sviluppo neuromotorio per i quali il team

multidisciplinare valuta il vantaggio dell'intervento rispetto ai possibili rischi anestesiolgici (p.e. bambini con malformazioni cardiache, paralisi cerebrale infantile), la prognosi funzionale comunicativa con impianto rispetto ad altre soluzioni riabilitative con lingua dei segni o comunicazione aumentativa (per es. bambini con deficit cognitivo grave, disturbo pervasivo dello sviluppo, ecc.), la prognosi funzionale uditiva con impianto rispetto ad altre soluzioni protesiche in caso di malformazioni labirintiche che limitano l'applicabilità dell'elettrodo cocleare , la valutazione del rischio di complicanze chirurgiche intraoperatorie (perdita di liquido cefalorachidiano, malposizionamento dell'elettrodo) e postchirurgiche (meningite, infezione) in caso di malformazioni labirintiche.

Per contro il Panel, in accordo con quanto indicato nella letteratura internazionale, ritiene che la condizione di sordità conseguente a meningite batterica con incipiente ossificazione cocleare, debba esser trattata molto rapidamente anche prima dei 12 mesi, se non sussistono controindicazioni anestesiolgiche.

Per quanto riguarda la presenza di disabilità associate l'intervento di impianto cocleare è particolarmente raccomandabile in caso di sordo-cecità e verosimilmente il vantaggio dell'intervento sarà ancora maggiore se effettuato in età precoce.

Considerazioni per l'implementazione

È indicato che il centro che effettua l'intervento disponga di un team multidisciplinare esperto nella diagnosi della sordità infantile nei primi mesi di vita. E' indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno: potenziali evocati uditivi, impedenzometria; otoemissioni acustiche evocate; valutazione della soglia audiometrica e del beneficio protesico con metodica adatta all'età e/o al funzionamento cognitivo del bambino (VRA, CPA o esame audiometrico tonale classico); valutazione delle abilità percettive e dell'ascolto funzionale con osservazioni dirette da parte del clinico e attraverso la somministrazione ai caregiver di questionari validati; somministrazione di test di percezione quando l'età del bambino e le sue competenze verbali lo consentano.

Alla valutazione audiologica deve essere affiancata la somministrazione di test standardizzati per valutare lo sviluppo delle competenze comunicative e linguistiche e, quando necessario un approfondimento clinico, del livello di funzionamento cognitivo.

La valutazione deve essere completata dalla ricerca eziologica e da un'attenta valutazione radiologica, tramite TC e RM, che permetta di indagare lo stato anatomico della coclea e del nervo vestibolo-cocleare ed evidenziare alterazioni che potrebbero compromettere la riuscita dell'intervento ed il raggiungimento di outcome uditivi funzionali.

E' indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, neuropsichiatra infantile/psicologo età evolutiva, audioprotesista).

E' indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Successivamente all'intervento, ai bambini deve essere garantita la possibilità di accedere ai servizi riabilitativi necessari ad ottimizzare il processo di raggiungimento degli outcome prognosticati in fase di selezione e definiti in base al livello di funzionamento cognitivo del bambino, alla sua storia clinica, alla durata della deprivazione uditiva e alla presenza o meno di patologie associate all'ipoacusia.

È indicato che il centro disponga di un team anestesiologicalo pediatrico o comunque con comprovata esperienza col paziente pediatrico, eventualmente con disponibilità della terapia intensiva pediatrica e di un'equipe chirurgica con comprovata esperienza nella chirurgia pediatrica.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Ogni anno 1-2 neonati su mille risultano affetti da un'ipoacusia bilaterale profonda congenita e il 96 % di questi ha genitori udenti (Mitchell R, 2004). Nei primi mesi di vita essi si trovano in una condizione di deprivazione completa uditiva e linguistica fino a quando non sono sottoposti all'intervento di impianto cocleare. Nel bambino normoudente il primo anno di vita rappresenta un'epoca cruciale, durante la quale sono poste le basi neurobiologiche necessarie per il successivo sviluppo linguistico (Houston D, 2012). Infatti, il processamento verbale, per quanto non evidente, è già avviato per quanto riguarda la segmentazione delle parole, la corrispondenza fra parole e oggetto, e l'acquisizione dei fondamenti della

struttura sintattica (Levine D, 2016). Il bambino sordo profondo invece si trova in una condizione di privazione uditiva che provoca la sospensione della evoluzione linguistica. Il canale comunicativo uditivo-verbale non è attivato neanche da una eventuale protesi acustica convenzionale poiché questa va ad agire sull'orecchio interno che in questi casi è non funzionante. Con l'impianto cocleare invece si può bypassare la coclea stimolando direttamente il nervo cocleare che in caso di ipoacusia infantile è integro e atto a condurre l'informazione uditiva verso i centri corticali. L'impianto cocleare prima dei 12 mesi può permettere di avviare uno sviluppo del linguaggio più prossimo a quello del bambino udente di pari età. Il Panel ritiene che sia prioritario formulare il presente quesito per indagare l'indicazione all'intervento di impianto cocleare prima dei 12 mesi.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Quarantanove revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti. Dal momento che gli studi primari che rispondevano ai nostri criteri di inclusione descritti nelle SR era relativamente piccolo, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati. In totale, sono stati analizzate 9 revisioni che dichiaravano di analizzare gli esiti considerati in funzione dell'età all'impianto (Bond 2009, Bruijnzeel 2016, Forli 2011, Grant 1999, Mc Daniel 2020, Sbeih 2022, Vlastarakos 2010, Vlastarakos 2010 a, Wu 2023). Le revisioni hanno incluso 24 studi osservazionali in totale. Di questi, 12, con un totale di 465 bambini (impiantati prima dei 12 mesi di età), rispondevano ai nostri criteri di inclusione e misuravano gli esiti di interesse (Ching 2009, Colletti 2012, Dettman 2007, Guo 2020, Hoff 2019, Holman 2013, Holt 2008, Leigh 2013, Lesinsky-Schiedat 2004, Mitchell 2020, Oziębło 2020, Tajudeen 2010).

Tutti gli studi tranne uno includono bambini con sordità congenita per qualunque causa; uno studio (Oziębło 2020) include solo bambini con varianti patogene nel locus DFNB1. Cinque studi includono solo bambini senza altre disabilità o fattori di rischio di esiti audiometrici o di comunicazione scadenti (es: ritardo

cognitivo, autismo) (Guo 2020, Holt 2008, Leigh 2013, Ozieblo 2020, Tajudeen 2010). Tre studi includono anche pazienti con fattori a rischio di outcomes scadenti ma l'analisi statistica è aggiustata per questi fattori di confondimento in uno studio (Mitchell 2019) e nel secondo i soggetti ad alto rischio sono esclusi dall'analisi degli esiti di beneficio (Dettman 2007). Nel terzo studio (Hoff 2019) sono esclusi dall'analisi di efficacia i bambini a rischio di ricevere inadeguata stimolazione elettrica per ragioni anatomiche, ma non i bambini con deficit cognitivi e l'analisi non aggiusta per questo fattore di confondimento. I rimanenti studi non riportano questa informazione. L'età all'impianto dei bambini impiantati entro i 12 mesi varia da 2 a 12 mesi di età; nei bambini impiantati dopo i 12 mesi varia da 12 a 48 mesi. Il tempo trascorso dall'attivazione degli impianti alla valutazione degli esiti varia da 9 mesi a 8 anni.

Gli esiti considerati sono state le capacità recettive ed espressive. Per entrambi sono stati valutate le capacità rispetto ai follow-up, alle diverse età cronologiche e rispetto ai pari età normoudenti.

5 studi sono stati considerati nella valutazione delle capacità ricettive rispetto al follow-up, 9 rispetto alle diverse età cronologiche e 6 rispetto ai normoudenti. Per l'esito capacità espressive 1 studio è stato considerato rispetto al follow-up, 6 studi rispetto alle diverse età cronologiche e 5 studi rispetto ai normoudenti di pari età.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Per quel che riguarda le capacità ricettive, cinque studi hanno valutato i risultati a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione in bambini impiantati prima e dopo i 12 mesi di età (Ching 2009, Guo 2020, Mitchell 2020, Ozieblo 2020, Tajudeen 2010). Due studi riportano risultati in favore dell'impianto precoce. Nove studi (Colletti 2012, Dettman 2007, Guo 2020, Hoff 2019, Holman 2013, Holt 2008, Leigh 2013, Lesinski-Schiedat 2004, Tajudeen 2010) confrontano i risultati a differenti età cronologiche e tutti riportano i risultati in favore dell'intervento precoce.

Infine, 6 studi confrontano le capacità ricettive di bambini impiantati prima e dopo i 12 mesi con le capacità di bambini normoudenti (Ching 2009, Colletti 2012, Dettman 2007, Leigh 2013, Ozieblo 2020), Cinque studi riportano che i bambini che ricevono l'impianto cocleare entro i 12 mesi sviluppano capacità ricettive analoghe ai coetanei con udito normale mentre i bambini impiantati successivamente sviluppano le stesse

capacità uditive ma in ritardo rispetto ai coetanei con udito normale. Uno studio (Holt 2008) riporta che tutti i bambini hanno ritardo nello sviluppo delle capacità ricettive rispetto ai coetanei con udito normale, ma il ritardo è inferiore nei soggetti che hanno ricevuto l'impianto prima dei 12 mesi di età.

Per quel che riguarda le capacità espressive, un solo studio con 39 partecipanti ha valutato i risultati a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione in bambini impiantati prima e dopo i 12 mesi di età (Ching 2009) ed ha evidenziato uno sviluppo linguistico paragonabile ai pari normoudenti per i bambini che hanno ricevuto l'impianto prima dei 12 mesi rispetto a quelli impiantati in epoche successive che si discostano dalla norma di 2 deviazioni standard. Sei studi effettuano il confronto a differenti età cronologiche e cinque di essi risultano a favore dell'impianto prima dei 12 mesi. Cinque studi confrontano le capacità espressive dei bambini impiantati prima e dopo i 12 mesi con quelle di bambini normoudenti. Quattro studi (Ching 2009, Colletti 2012, Dettman 2007, Leigh 2013) riportano traiettorie evolutive linguistiche simili a quelle dei coetanei udenti nei bimbi impiantati prima dei 12 mesi, mentre quelli impiantati successivamente sviluppavano il linguaggio con un ritardo che si manteneva nei 3 anni successivi all'intervento.

Effetti indesiderabili

Tre studi (Colletti 2012, Hoff 2019, Lesinski-Schiedat 2004) hanno confrontato la frequenza di complicanze anestesologiche gravi e la ammissione in terapia intensiva pediatrica in bambini impiantati prima e dopo i 12 mesi di età: non è stata osservata nessuna complicanza anestesologica grave; l'ammissione in terapia intensiva appare di poco più frequente nei bambini operati sotto i 12 mesi, probabilmente in relazione ai rigorosi protocolli di sorveglianza anestesologica applicati in queste età.

Quattro studi (Colletti 2012, Dettman 2007, Hoff 2019, Lesinski-Schiedat 2004) valutano la frequenza di effetti indesiderabili.

Le complicanze cutanee appaiono indifferentemente distribuite nei due gruppi di impiantati. La complicanza di infezione cutanea è un'evenienza che può verificarsi anche a lungo termine e riguarda fattori locali e individuali, non tanto in relazione con l'età di intervento. Anche la frequenza di otite media risulta bassa e simile nei due gruppi.

Riguardo alla perdita di liquido cerebrospinale, essa è descritta come la complicanza più occorrente nello studio di Hoff 2019, ma è stata osservata in un esiguo gruppo di pazienti (7) dei quali solo 1 presentava una normale struttura labirintica, mentre gli altri 6 presentavano malformazioni cocleari. In tutti i casi la fuoriuscita di liquido si è risolta entro l'immediato post-operatorio e non è recidivata (Hoff 2019).

Certeza globale delle prove

Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori; nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel sulla base della loro esperienza clinica, ritengono che i genitori, valutati i sensibili vantaggi dovuti a un intervento precoce, superino la preoccupazione relativa ai problemi e alle complicanze dell'intervento. La consapevolezza dei risultati attesi sostiene la famiglia nell'affrontare le ansie per la procedura chirurgica e il processo riabilitativo successivo. Il panel ritiene che probabilmente non si riscontri un'importante incertezza o variabilità rispetto all'importanza attribuita agli esiti desiderabili e indesiderabili nei genitori di bambini a cui è offerto l'impianto prima dei 12 mesi di età poiché la possibilità di buoni risultati sostiene la famiglia nell'affrontare le ansie per la procedura chirurgica e il processo riabilitativo successivo.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 296 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

In generale il costo dell'impianto cocleare nei bambini congeniti con sordità profonda è uguale in entrambi i gruppi di impiantati prima e dopo i 12 mesi di età per quanto riguarda la procedura diagnostica, la valutazione pre-chirurgica, l'intervento e il fitting postchirurgico. Nei casi impiantati prima dell'anno l'intervento riabilitativo e assistenziale è più intenso e richiede maggiore specializzazione professionale da parte dei centri che lo effettuano, ma tende a semplificarsi negli anni successivi, non appena il beneficio dell'impianto consente al bambino di allinearsi alla traiettoria evolutiva linguistica e degli apprendimenti dei suoi pari normoudenti.

L'intervento in epoca precoce può permettere una prospettiva di 'risoluzione' delle esigenze riabilitative a lungo termine, già negli anni dell'inserimento scolastico spesso senza insegnante di sostegno. Il panel ritiene che i bambini impiantati tardivamente presentino per tutto l'arco dell'età evolutiva un gap rispetto alle abilità linguistiche e curriculari attese per età, che può richiedere una continua attenzione da parte dei servizi di riabilitazione e l'integrazione con insegnanti di sostegno durante gli anni della scolarità.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 45 articoli; nessuno studio è stato incluso.

In base alla loro esperienza clinica i membri del panel ritengono che il risultato atteso per l'intervento precoce sia di uno sviluppo linguistico maggiormente in linea con linea con l'età e che a lungo termine può portare un minore utilizzo di risorse sanitarie di supporto e riabilitative negli anni successivi. Per questi

motivi il panel considera il rapporto costo/efficacia sia probabilmente a favore dell'intervento prima dei 12 mesi.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Uno studio è stato incluso (Omar et al., 2022). Si tratta di una revisione sistematica che valuta la associazione fra disparità sociodemografiche e l'accesso ai servizi sanitari e l'uso di impianti cocleari (IC) pediatrici tra i candidati e i destinatari di IC in tutto il mondo. I risultati mostrano una disparità nell'erogazione dell'assistenza sanitaria pediatrica: il reddito familiare più basso era la variabile più fortemente correlata con fare l'IC in età più avanzata.

In Italia sono numerosi i centri preposti alla chirurgia otologica e dell'impianto cocleare e diffusi in modo omogeneo sul territorio nazionale. Infatti, nella maggior parte delle Regioni d'Italia è presente almeno un centro ospedaliero che abbia anche il reparto di pediatria e di rianimazione pediatrica a supporto del percorso chirurgico anche in età precoce. Inoltre, è diffusa in maniera capillare in tutte le ASL del territorio nazionale la disponibilità della neuropsichiatria per l'età evolutiva e la figura professionale del logopedista per la presa in carico e il proseguimento riabilitativo dei piccoli pazienti impiantati. Per questi motivi il Panel ritiene che l'accessibilità all'impianto cocleare prima dell'anno di età sia equa sulla maggior parte del territorio italiano. Il Panel ritiene che effettuare l'impianto cocleare prima dei 12 mesi non abbia impatto sulla equità sociodemografica. A differenza di quanto avviene in molti altri Paesi, in Italia il SSN garantisce uguale qualità di cure gratuite per tutti; l'impianto cocleare è interamente gratuito, compreso il percorso di selezione, di ricovero, l'intervento, le procedure riabilitative a carichi del SSN anche delle ASL territoriali.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato

568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile anche se ci sono genitori che sono molto preoccupati per le complicanze, alla luce della prospettiva di un miglioramento del linguaggio, della piena espressione delle potenzialità individuali e della qualità della vita dei pazienti e dei loro genitori.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente fattibile se effettuato in centri specializzati, con esperienza nella chirurgia in età così precoce, con la presenza di un team multidisciplinare e di un'equipe di anestesiology pediatrica. Centri con queste caratteristiche sono numerosi e facilmente accessibili su tutti il territorio italiano.

In appendice G si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 6.

Bibliografia Q6

Bond, M., Elston, J., Mealing, S., Anderson, R., Weiner, G., Taylor, R. S., Liu, Z., Stein, K.. Effectiveness of multi-channel unilateral cochlear implants for profoundly deaf children: a systematic review. Clin Otolaryngol; Jun 2009.

Bruijnzeel, H., Ziylan, F., Stegeman, I., Topsakal, V., Grolman, W.. A Systematic Review to Define the Speech and Language Benefit of Early (12 Months) Pediatric Cochlear Implantation. Audiol Neurootol; 2016.

Cheng, A. K., Grant, G. D., Niparko, J. K.. Meta-analysis of pediatric cochlear implant literature. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl; Apr 1999.

Ching, T. Y., Dillon, H., Day, J., Crowe, K., Close, L., Chisholm, K., Hopkins, T.. Early language outcomes of children with cochlear implants: interim findings of the NAL study on longitudinal outcomes of

- children with hearing impairment. *Cochlear Implants Int*; 2009. Colletti, L., Mandalà, M., Colletti, V..
- Cochlear implants in children younger than 6 months. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Jul 2012.
- Dettman, S. J., Pinder, D., Briggs, R. J., Dowell, R. C., Leigh, J. R.. Communication development in children who receive the cochlear implant younger than 12 months: risks versus benefits. *Ear Hear*; Apr 2007.
- Forli, F., Arslan, E., Bellelli, S., Burdo, S., Mancini, P., Martini, A., Miccoli, M., Quaranta, N., Berrettini, S.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in paediatric patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Guo, Q., Lyu, J., Kong, Y., Xu, T., Dong, R., Qi, B., Wang, S., Chen, X.. The development of auditory performance and speech perception in CI children after long-period follow up. *Am J Otolaryngol*; Jul-Aug 2020.
- Hoff, S., Ryan, M., Thomas, D., Tournis, E., Kenny, H., Hajduk, J., Young, N. M.. Safety and Effectiveness of Cochlear Implantation of Young Children, Including Those With Complicating Conditions. *Otol Neurotol*; Apr 2019.
- Holman, M. A., Carlson, M. L., Driscoll, C. L., Grim, K. J., Petersson, R. S., Sladen, D. P., Flick, R. P.. Cochlear implantation in children 12 months of age and younger. *Otol Neurotol*; Feb 2013.
- Holt, R. F., Svirsky, M. A.. An exploratory look at pediatric cochlear implantation: is earliest always best?. *Ear Hear*; Aug 2008.
- Houston DM, Stewart J, Moberly A, Hollich G, Miyamoto RT . Word learning in deaf children with cochlear implants: effects of early auditory experience. *Dev Sci*. 2012 May; 15(3): 448–461.
- Leigh, J., Dettman, S., Dowell, R., Briggs, R.. Communication development in children who receive a cochlear implant by 12 months of age. *Otol Neurotol*; Apr 2013.
- 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*; Dec 2004.
- Levine D, Strother-Garcia K, Michnick Golinkoff R, Hirsh-Pasek. Language Development in the First Year of Life: What Deaf Children Might Be Missing Before Cochlear Implantation. *Otology & Neurotology* 37: e56–e62, 2016.
- McDaniel, J., Gifford, R. H.. Prelinguistic Vocal Development in Children With Cochlear Implants: A Systematic Review. *Ear Hear*; Sep/Oct 2020.

- Mitchell R, Karchmer M. Chasing the mythical ten percent: parental hearing status of deaf and hard of hearing students in the United States. *Sign Language Studies* 2004; 4:138–163.
- Mitchell, R. M., Christianson, E., Ramirez, R., Onchiri, F. M., Horn, D. L., Pontis, L., Miller, C., Norton, S., Sie, K. C. Y.. Auditory comprehension outcomes in children who receive a cochlear implant before 12 months of age. *Laryngoscope*; Mar 2020.
- Omar, M., Qatanani, A., Kaleem, S. Z., McKinnon, B. J.. Sociodemographic Disparities in Pediatric Cochlear Implantation Access and Use: A Systematic Review. *Laryngoscope*; Mar 2022.
- Oziębło, D., Obrycka, A., Lorens, A., Skarżyński, H., Ołdak, M.. Cochlear Implantation Outcome in Children with DFNB1 locus Pathogenic Variants. *J Clin Med*; Jan 15 2020.
- Sbeih, F., Bouzaher, M. H., Appachi, S., Schwartz, S., Cohen, M. S., Carvalho, D., Yoon, P., Liu, Y. C., Anne, S.. Safety of Cochlear Implantation in Children 12 Months or Younger: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Dec 2022.
- Tajudeen, B. A., Waltzman, S. B., Jethanamest, D., Svirsky, M. A.. Speech perception in congenitally deaf children receiving cochlear implants in the first year of life. *Otol Neurotol*; Oct 2010.
- Vlastarakos, P. V., Candiloros, D., Papacharalampous, G., Tavoulari, E., Kampessis, G., Mochloulis, G., Nikolopoulos, T. P.. Diagnostic challenges and safety considerations in cochlear implantation under the age of 12 months. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Feb 2010.
- Vlastarakos, P. V., Proikas, K., Papacharalampous, G., Exadaktylou, I., Mochloulis, G., Nikolopoulos, T. P.. Cochlear implantation under the first year of age--the outcomes. A critical systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Feb 2010.
- Wu, S. S., Sbeih, F., Anne, S., Cohen, M. S., Schwartz, S., Liu, Y. C., Appachi, S.. Auditory Outcomes in Children Who Undergo Cochlear Implantation Before 12 Months of Age: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 7 2023.

Quesito 7. In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato è indicato l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) rispetto all'impianto cocleare monolaterale?

P (partecipanti): bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive)

I (intervento): impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale)

C (comparatore): impianto cocleare unilaterale

O (esiti): sviluppo del linguaggio, capacità ricettive, capacità espressive, apprendimento scolastico, percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i bambini (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) il panel suggerisce l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale).

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è da considerarsi particolarmente applicabile:

- ai soggetti a rischio di sviluppare ossificazione cocleare (es. sordità post-meningitica, sordità improvvise o da patologie autoimmuni a rischio di ossificazione), prima che si sviluppi l'ossificazione che impedirebbe il successivo corretto posizionamento del filo multielettrodo e/o ne altererebbe il funzionamento;
- ai soggetti sordo-ciechi/sordo-ipo vedenti, che necessitano di un potenziamento dell'ingresso uditivo bilaterale non solo per una migliore percezione del linguaggio verbale senza il supporto visivo a loro impedito dall'assenza e/o alterazione della vista, ma anche per garantire una maggiore incolumità fisica (percezione ed rapida localizzazione di stimoli uditivi segnalanti pericolo) e per

incrementare le autonomie personali (migliore localizzazione dei suoni e migliore possibilità di spostamento nello spazio fisico).

- ai pazienti con forme progressive di ipoacusia (es. da acquedotto vestibolare largo, forme da CMV) che possono portare nel tempo ad un calo uditivo nell'orecchio migliore e quindi ad una perdita uditiva non ripristinabile con le tradizionali protesi acustiche.

Per pazienti affetti da neuropatia uditiva, pazienti con lungo intervallo di tempo tra primo e secondo impianto (≥ 6 anni) e/o più lunga deprivazione uditiva (età primo impianto >3 anni), pazienti con malformazioni maggiori dell'orecchio medio e interno, alterazioni del nervo acustico e/o patologie otologiche associate, l'impianto cocleare bilaterale è comunque raccomandato anche se talora i benefici conseguiti possono essere inferiori. In tali casi l'eleggibilità e i possibili benefici dovranno essere attentamente valutati dall'equipe multidisciplinare che ha in carico il soggetto. Rischi e possibili limitazioni dei benefici andranno estesamente discussi con i genitori o i tutori legali del minore.

La raccomandazione si applica ai bambini con sordità grave-profonda bilaterale in assenza di altre comorbidità. Nei casi di bambini che presentano quadri clinici di sordità complicata, non si ritiene applicabile la presente raccomandazione senza le dovute riflessioni ed eccezioni. In particolare, i bambini affetti da esiti neuro-evolutivi di una prematurità estrema, i casi sindromici con disordini neuropsicologici o motori richiedono un approccio diagnostico e chirurgico che varia da caso a caso e sono soggetti ad una prognosi funzionale estremamente variabile.

Considerazioni per l'implementazione

E' indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno: potenziali evocati uditivi, impedenzometria; otoemissioni acustiche evocate; valutazione della soglia audiometrica e del beneficio protesico con metodica adatta all'età e/o al funzionamento cognitivo del bambino (VRA, CPA o esame audiometrico tonale classico); valutazione delle abilità percettive e dell'ascolto funzionale con osservazioni dirette da parte del clinico e attraverso la somministrazione ai caregiver di questionari validati; somministrazione di test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore,

quando l'età del bambino e le sue competenze verbali lo consentano.

Alla valutazione audiologica deve essere affiancata la somministrazione di test standardizzati per valutare lo sviluppo delle competenze comunicative e linguistiche e, quando necessario un approfondimento clinico, del livello di funzionamento cognitivo, dei prerequisiti per l'apprendimento e degli apprendimenti scolastici. La valutazione deve essere completata da un'attenta valutazione radiologica, tramite TC e RM, che permetta di indagare lo stato anatomico della coclea e del nervo vestibolo-cocleare ed evidenziare alterazione che potrebbero compromettere la riuscita dell'intervento ed il raggiungimento di outcome uditivi funzionali.

E' indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, neuropsichiatra infantile/psicologo età evolutiva, audioprotesista).

E' indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Successivamente all'intervento, ai bambini deve essere garantita la possibilità di accedere ai servizi riabilitativi necessari ad ottimizzare il processo di raggiungimento degli outcome prognosticati in fase di selezione e definiti in base al livello di funzionamento cognitivo del bambino, alla sua storia clinica, alla durata della deprivazione uditiva e alla presenza o meno di patologie associate all'ipoacusia.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Una perdita uditiva permanente, in età infantile, può avere conseguenze negative che si verificano lungo tutto l'arco di vita di un soggetto e della sua famiglia (Jackson et al, 2010; Lieu et al, 2020). La sua identificazione precoce, così come un intervento appropriato che ripristini, qualora possibile, un udito binaurale, sono da considerarsi quindi cruciali per garantire uno sviluppo positivo delle abilità uditive, linguistiche, cognitive, accademiche e socio-emotivo relazionali del bambino, nonché per salvaguardare l'equilibrio ed il benessere familiare (Ching et al, 2018; Molla et al, 2019).

Vi è ormai da molto tempo evidenza consolidata in letteratura che in caso di una perdita uditiva di grado severo-profonda, l'impianto cocleare (IC) sia il gold standard per il ripristino delle capacità uditive, sia in età adulta che pediatrica (Bond et al 2009). Tuttavia, esistono poche e non universalmente condivise linee guida riguardanti i criteri di candidabilità all'IC (NICE 2020). Inoltre, la qualità degli studi pubblicati relativi all'argomento è scadente con mancanza di metanalisi e studi randomizzati.

Essendo il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) Italiano un sistema pubblico di carattere "universalistico", finanziato dallo Stato stesso, che garantisce l'assistenza sanitaria a tutti i cittadini, anche l'intervento di IC e i successivi controlli ad esso connessi sono a carico del SSN stesso. Essendo una procedura con costi ragguardevoli, è necessario raccogliere le evidenze circa la efficacia e la costo-efficacia dell'intervento di IC bilaterale, in maniera da guidare i processi di selezione dei pazienti per questa procedura.

Per comprendere i reali benefici, eventi avversi e la costo-efficacia dell'IC bilaterale rispetto all'IC monolaterale nei soggetti al di sotto dei 18 anni, si è ritenuto necessario formulare il presente quesito.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Quarantanove revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti. Per gli esiti desiderabili sono state considerate 4 revisioni sistematiche (Bond 2009, Forli 2001, Lammers 2014, Sparreboom 2010). In seguito alla analisi della sovrapposizione degli studi primari inclusi in queste revisioni, la revisione di Bond 2009 non è stata ulteriormente considerata in quanto includeva 4 studi tutti inclusi anche nelle altre revisioni. Per evitare di contare più di una volta i risultati degli stessi studi, dalla revisione di Lammers 2014 sono stati estratti i risultati di tutti gli studi, da Sparreboom 2010 sono stati estratti i risultati solo degli studi inclusi che non sono stati inclusi in Lammers 2014, dalla revisione di Forli 2011 sono stati estratti solo i dati degli studi non inclusi in nessuna delle altre revisioni. In totale, le revisioni includono 27 studi (35 articoli) con un totale di 673 partecipanti.

Dal momento che la revisione sistematica più recente ha effettuato la ricerca bibliografica fino a luglio 2013, è stata condotta una ulteriore ricerca bibliografica per cercare gli studi primari da luglio 2013 al 6 giugno

2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 131 records; 17 studi, riportati in 18 articoli, sono stati acquisiti in full text e 12 studi (13 articoli) sono stati inclusi, con un totale di 569 partecipanti.

Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2022, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto.

È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare. Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche e degli studi primari inclusi nella ricerca delle prove di evidenza sugli effetti desiderabili e indesiderabili è risultata essere molto bassa o bassa. La maggior parte delle revisioni incluse mancano di registrazione del protocollo e di descrizione degli studi esclusi, solo il 37.5% di esse ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato e tutte presentano una bassa qualità del reporting, aspetto che ha reso la sintesi dei dati estremamente difficoltosa. Nessuno degli studi primari inclusi è costituito tra trial clinici controllati randomizzati: 3 studi sono comparativi e confrontano bambini con impianto unilaterale o bilaterale (Escorihuela García 2015, Yildirim Gokay 2020, Sarant 2014 & 2015); 3 effettuano una valutazione cross-sectional confrontando le capacità uditive con un solo o entrambi gli impianti attivati (Almeida 2018, Asp 2015, Galvin 2017); tutti gli altri sono serie di casi non controllate, che confrontano le capacità uditive prima e dopo il secondo impianto.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

La valutazione degli effetti desiderabili è estremamente eterogenea sia negli studi inclusi nelle revisioni sistematiche che negli studi primari ricercati dal luglio 2013: la maggior parte degli studi ha indagato la

percezione nel rumore (23 studi, fra quelli tratti dalle RS di Lammers 2014, Sparreboom 2010, Forli 2011 e gli studi primari di Almeida 2018, Asp 2015, Baron 2019, Bianchin 2017, Cullington 2017, Forli 2023, Galvin 2017, Reeder 2016, Sturm 2020), circa la metà la *percezione nel silenzio* (16 studi fra quelli tratti dalle RS di Lammers 2014, Sparreboom 2010 e gli studi primari di Almeida 2018, Asp 2015, Baron 2019, Bianchin 2017, Forli 2023, Reeder 2016) e la *localizzazione* (12 studi, fra quelli tratti dalle RS di Lammers 2014, Sparreboom 2010, Forli 2011 e gli studi primari di Asp 2015, Cullington 2017, Reeder 2016.), solo pochi si sono concentrati sullo *sviluppo del linguaggio* (5 studi, fra quelli tratti dalla RS di Lammers 2014 e gli studi primari di Yıldırım Gokay 2020 e Sarant 2014, 2015), sugli *apprendimenti scolastici* (1 studio di Sarant 2015) e sul *beneficio soggettivo* (2 studi tratti dalla RS di Sparreboom 2010).

L'evidenza del beneficio dell'impianto bilaterale rispetto al monolaterale cambia a seconda del dominio di competenza testata, ma risulta complessivamente essere a favore dell'impianto bilaterale.

La capacità di localizzazione della sorgente sonora appare migliore nei bambini con impianto bilaterale in ben 8 dei 12 studi osservazionali considerati (4 studi dalla RS di Lammers 2014, 2 studi dalla RS di Sparreboom 2010, a cui si aggiungono i 2 studi primari di Asp, 2015 e Cullington, 2017) e migliora in alcuni soggetti in 1 studio (1 dalla RS di Forli, 2011); solo 3 studi riportano assenza di beneficio (1 dalla RS di Forli, 2011; 1 dalla RS di Sparreboom 2010 a cui si aggiunge lo studio primario di Reeder 2016). L'assenza o il limitato beneficio riportato nei 4 studi sopracitati può essere influenzato dalla presenza di soggetti con impianto bilaterale sequenziale effettuato dopo lungo periodo di deprivazione uditiva nel secondo orecchio impiantato, che influenza negativamente gli outcome del secondo impianto (Scherf et al, 2007; Galvin et al, 2008; Gordon & Papsin, 2009). Ad esempio nello studio di Reeder 2016 su soggetti con impianto bilaterale sequenziale, il range di tempo trascorso tra il primo ed il secondo impianto va da un minimo di 8 ad un massimo di 20 anni, con una media di 14.25 anni, lasso di tempo troppo lungo per garantire una riorganizzazione funzionale del sistema uditivo e sfruttare la plasticità cerebrale che è massima nei primi anni di vita (Sharma & Glick, 2016). Anche se l'impianto cocleare bilaterale non garantisce un miglioramento della soglia uditiva tonale (Escorihuela García, 2015), l'ascolto binaurale consente ai bambini di avere una migliore percezione verbale in quiete sia per i fonemi (Yıldırım Gökay & Yücel, 2021) che per parole e frasi (3 nella RS di Sparreboom 2010 e 3 nella RS di Forli 2011, a cui si aggiungono gli studi primari di Bianchin 2017, Baron 2019 e Reeder 2016). Il vantaggio, a volte non immediatamente misurabile nei primi mesi dopo l'attivazione, può essere osservabile nel lungo periodo

(Bianchin 2017). Inoltre, alcuni soggetti con risultati scadenti al primo impianto, sembrano evidenziare una progressione significativa dopo il secondo impianto cocleare (Baron 2019).

Solo 5 dei 16 studi non rilevano beneficio nella percezione del parlato nel silenzio (3 nella RS di Lammers, 2014, a cui si aggiungono Asp 2015 e Forli 2023).

Gli studi in cui è stata indagata la percezione del parlato in presenza di rumore competitivo appaiono apparentemente meno concordi nel registrare i benefici dell'impianto bilaterale rispetto a monolaterale, ma da un'analisi dettagliata dei dati è possibile concludere che ci siano comunque evidenze a favore dell'ascolto binaurale. Nove studi su 23 (2 dalla RS di Lammers 2014, a cui si aggiungono gli studi primari Almeida 2018, Asp 2015, Baron 2019, Bianchin 2017, Forli 2023, Reeder 2016, Stum 2020) riportano risultati a favore dell'impianto cocleare bilaterale senza condizionamenti. Sparreboom 2010 nella sua revisione che include altri 7 studi mette in evidenza come il beneficio sia variabile a seconda della posizione nello spazio della sorgente di rumore e del segnale primario: effect sizes significativi, tra ascolto mono e bilaterale a favore di quest'ultimo, sono calcolabili quando il rumore è presentato dal lato del primo impianto o da dietro e il segnale è presentato dal lato del secondo impianto o frontalmente, mettendo in evidenza l'effetto ombra del capo, l'effetto squelch e/o la sommazione binaurale, tutti effetti importantissimi nella percezione del parlato nel rumore e possibili solo con un udito binaurale (Avan et al, 2015). In tali soggetti il beneficio viene evidenziato a prescindere se il secondo impianto è stato eseguito simultaneamente o sequenzialmente rispetto al primo. Quando, invece, il bambino si trova in una situazione di ascolto ancora più difficile, come quella che si ha nella presentazione simultanea frontale sia del rumore che del segnale primario, un beneficio significativo si ha solo nei soggetti con impianto bilaterale simultaneo oppure in quelli con un breve lasso temporale tra primo e secondo impianto (6-12 mesi) e impiantati non oltre i 36 mesi di età. Tale ultimo aspetto mette in rilievo l'importanza della tempestività dell'impianto bilaterale, quando non simultaneo, e della precocità dell'intervento, necessaria per sfruttare al massimo la plasticità cerebrale. Simili conclusioni si possono trarre dai due studi dalla RS di Forli 2011 e da 1 dei 3 studi con risultati variabili in Lammers 2014.

Cullington 2017 trova differenze significative, con effetto moderato, nell'ascolto nel rumore nei soggetti con impianto bilaterale sequenziale nel confronto intragruppo tra ascolto monolaterale testato prima del secondo intervento e ascolto bilaterale negli stessi soggetti valutato ad un anno dall'attivazione del secondo impianto. Gli stessi autori, invece, non trovano differenze intergruppo quando confrontano soggetti con impianto monolaterale e soggetti con impianto bilaterale. I dati sono però da interpretare con cautela per la presenza di numerose limitazioni: il confronto tra bambini mono e bilaterali è fatto solo su pochi soggetti rispetto al campione totale

dichiarato nell'iniziale descrizione dei partecipanti; nei sequenziali l'intervallo tra primo e secondo impianto ha un range molto ampio, arrivando a 14.5 anni; nel reclutamento dei soggetti dello studio non vengono, inoltre, stabiliti criteri d'inclusione per cui vengono inclusi anche bambini con disabilità associate, anomalie cocleo-vestibolari, diverse lingue madre, senza nessun tentativo di bilanciare i due gruppi per tali fattori, che possono impattare le performance dei soggetti.

Per quanto riguarda i benefici dell'impianto bilaterale rispetto al monolaterale sullo sviluppo del linguaggio e agli apprendimenti scolastici, l'insieme degli studi inclusi per la stesura delle raccomandazioni seppur numericamente inferiori rispetto agli studi che si sono focalizzati sulla percezione verbale, riportano risultati promettenti. Nonostante non siano misurabili differenze sulle competenze linguistiche di base (2 studi da RS di Lammers 2014), molto probabilmente a causa dell'effetto ceiling che i soggetti possono raggiungere su prove di più facile esecuzione e alla mancanza di tentativi di bilanciare per possibili fattori confondenti, come il livello socio economico e/o patologie associate, i gruppi a confronto, differenze a favore del bilaterale emergono quando viene effettuata una valutazione su abilità verbali più complesse, come le competenze meta-fonologiche e morfosintattiche oppure la capacità di generare definizioni e/o trovare relazioni tra due parole (1 studio da RS di Lammers; Yıldırım Gökay & Yuçel, 2021) e i gruppi a confronto siano bilanciati per i possibili fattori confondenti (1 studio da RS di Lammers; Yıldırım Gökay & Yuçel, 2021).

Tali differenze sono già evidenziabili in età prescolare (1 studio da RS di Lammers) e permangono in età scolare (Yıldırım Gökay & Yuçel, 2021, Sarant, 2015). In caso di impianto cocleare sequenziale, migliori competenze linguistiche sembrano essere raggiungibili quando minore è l'intervallo tra i due interventi e maggiore la precocità sia del primo che del secondo impianto (1 studio da RS di Lammers; Sarant 2014, 2015). I bambini con impianto cocleare bilaterale simultaneo sembrano raggiungere un migliore livello lessicale in produzione rispetto ai bilaterali sequenziali (1 studio da RS di Lammers).

Un unico studio sulle abilità linguistiche più complesse sembra riportare risultati apparentemente meno univoci (Sarant 2014), ma un'analisi dettagliata di tale lavoro mette in evidenza sia il beneficio dell'impianto cocleare bilaterale rispetto al monolaterale, che il possibile effetto confondente delle variabili personali e familiari, se non controllate. Infatti, mentre da una prima analisi non corretta per tali fattori sembrano non esserci differenze nelle performance linguistiche tra soggetti con IC bilaterale e IC monolaterale, l'analisi controllata per le caratteristiche del bambino (es intelligenza non verbale, età all'impianto, differenza di tempo tra primo e secondo impianto, problemi motori) e della famiglia (es tempo dedicato al bambino, ordine di nascita, familiarità per disturbi di lettura e linguaggio) evidenzia invece come la binauralità sia un predittore significativo per il punteggio totale ai

test di linguaggio somministrati sia in età prescolare (5 anni) che in età scolare (8 anni). L'entità del beneficio sembra essere a sua volta moderata anche in questo studio dall'età a cui il secondo impianto viene eseguito: ogni anno di ritardo nell'esecuzione del secondo impianto porta alla perdita di più di 10 punti standard ai test di linguaggio eseguiti ad 8 anni di età (Sarant 2014).

Gli effetti positivi dell'impianto bilaterale sulle competenze linguistiche sembrano avere ripercussioni positive anche sugli apprendimenti scolastici in termini di capacità di esprimersi oralmente, di scrittura e di matematica (Sarant 2015).

La valutazione soggettiva del beneficio funzionale dell'impianto bilaterale nella vita quotidiana, effettuata dai genitori dei bambini, supporta, infine, il beneficio evidenziato dalle prove cliniche: i familiari dei bambini con impianto bilaterale sequenziale riferiscono un significativo incremento delle capacità di localizzazione, percezione del parlato in quiete e nel rumore e nella qualità del suono dopo l'attivazione del secondo impianto cocleare rispetto alla situazione che i loro figli avevano quando utilizzavano un solo impianto (Galvin 2017). Scherf 2009 riporta anche un incremento della sensazione di sicurezza, nonché un miglioramento della comprensione del parlato da fonti audio registrate (es TV) e dell'apprezzamento della musica (Scherf 2009).

Effetti indesiderabili

Gli effetti indesiderabili indagati nei bambini sono il peggioramento della funzione vestibolare (2 RS, una di Gerdson 2022 e l'altra di Yong 2018), l'insorgenza di vertigini post-intervento chirurgico (1 RS di Hansel 2018), il verificarsi di complicanze cutanee (1 RS di Ekman 2022) e la liquorrea (1 RS di Pakdaman 2012). Tutte le revisioni incluse analizzano i rischi legati all'intervento d'impianto cocleare di per sé, senza analizzare un eventuale aumento del rischio dovuto al doppio intervento.

Nella valutazione clinico-strumentale della funzione vestibolare possono essere effettuate diverse tipologie di misurazioni: la registrazione dei potenziali evocati miogenici vestibolari (VEMPs), il test calorico, il test impulsivo del capo (HIT), le prove rotatorie e la posturografia, report soggettivi sui sintomi vestibolari. La revisione di Yong 2018 mette in evidenza un aumentato rischio di alterazione per un solo parametro, i Vemps, dopo impianto uni o bilaterale, con un RR pari a 1.8, un intervallo di confidenza al 95% pari a 1.57–2.02 e una significatività $p < 0.001$. Nessun aumento di rischio viene riportato per il test calorico ($p = 0.60$). Assenza di incremento dei sintomi che denotano problematiche vestibolari viene riportata anche per i sintomi soggettivi. Gli autori sottolineano l'assenza di studi che consentano di valutare eventuali alterazioni

nella posturografia e nell'HIT. Gerdson 2022 non riportano aumentato rischio di alterazione vestibolare per quanto riguarda i test rotatori, test calorico e HIT, mentre per i VEMPs confermano un'alterazione nella maggior parte degli studi inclusi nella revisione. Rispetto a quest'ultimo aspetto, gli autori però sottolineano come alcuni degli studi inclusi riportino nel corso dei mesi e degli anni dopo l'intervento un parziale ripristino dei VEMPs in diversi soggetti.

Relativamente all'insorgenza di vertigini successive all'intervento chirurgico, Hansel 2018 riporta nella sua RS un rischio basso per i soggetti sotto i 9 anni, con una frequenza dell'evento pari al 1.5%, e un aumento del rischio all'aumentare dell'età cronologica dei soggetti sottoposti all'intervento, arrivando al 4.2% per la fascia d'età compresa tra i 10 e i 19 anni.

Una bassa frequenza viene riportata anche per le complicanze nella RS di Ekman 2022, con un range che va da un minimo pari allo 0.07% per la deiscenza della ferita ad un massimo pari allo 0.78% per le infezioni cutanee. I bambini inoltre hanno un rischio significativamente minore rispetto agli adulti di sviluppare complicanze cutanee (Ekman 2022). Le complicanze cutanee, inoltre, negli interventi chirurgici all'orecchio rappresentano il più delle volte delle complicanze facilmente gestibili dal punto di vista medico-chirurgico, senza necessità di rimuovere il ricevitore/stimolatore impiantato chirurgicamente (Cunningham et al, 2004). Inoltre, i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e del design del ricevitore e multielettrodo da impiantare stanno progressivamente riducendo la frequenza di occorrenza delle complicanze cutanee (Cunningham et al, 2004).

Infine, per quanto riguarda il rischio di liquorrea nei bambini, l'unica RS inclusa (Pakdaman 2012) riporta una frequenza elevata nelle malformazioni cocleo-vestibolari (superiore al 30% dei casi), con un aumento del rischio all'aumentare della gravità della malformazione (odds ratio tra displasia media-moderata vs severa pari a 0.50).

Certezza globale delle prove

La certezza dell'evidenza degli esiti desiderabili è stata giudicata MOLTO BASSA in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento.

La certezza dell'evidenza degli esiti indesiderabili è stata giudicata BASSA in quanto deriva da studi osservazionali.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori; sono stati inclusi due studi (Bhamjee 2019, Peters 2010)

Lo studio di Bhamjee 2019 è uno studio osservazionale su un campione di 82 genitori di pazienti con IC pediatrico (≤ 18 anni) con almeno 12 mesi di esperienza nell'IC e provenienti da 6 diversi programmi di IC in Sud Africa (SA) effettuato con lo scopo di determinare le sfide relative al processo di impianto cocleare pediatrico e ai servizi di supporto ricevuti in SA, percepite dai genitori e misurate attraverso un questionario autosomministrato. Rispetto all'eventualità di un impianto bilaterale, le barriere maggiormente percepite dai genitori riguardavano i costi sia chirurgici che di mantenimento del secondo device (più del 90% degli intervistati), l'incertezza sul beneficio (41.7%), lo stress di doversi sottoporre ad un secondo intervento (33.3%) e la perdita dell'udito residuo (25%). Salvo che per le incertezze economiche, meno impattanti sulla decisione in quanto in Italia il costo dell'intervento chirurgico, della degenza, del device, delle riparazioni e della maggior parte dei pezzi di ricambio, è a carico del Sistema Sanitario Nazionale, quanto si evince dallo studio di Bhamjee 2019 rispetto alle incertezze di eseguire un impianto cocleare bilaterale, viene a volte direttamente esperito anche dai clinici che compongono il presente panel anche nella pratica clinica: le famiglie e i ragazzi stessi, quando abbiano l'età per partecipare al processo decisionale, a volte appaiono incerti sui benefici che un impianto bilaterale può dare loro rispetto allo stress di un secondo intervento chirurgico e al rischio di perdita dell'udito residuo. Le incertezze sono maggiori nelle situazioni di impianto cocleare sequenziale rispetto all'impianto cocleare simultaneo e aumentano all'aumentare del tempo che intercorre tra primo e secondo impianto, nel caso d'impianto bilaterale sequenziale.

Lo studio di Peters 2010 è uno studio osservazionale che tramite un sondaggio online ha esaminato invece l'esperienza dell'impianto e l'opinione degli esperti sulle indicazioni, motivazioni e controindicazioni per la candidatura bilaterale all'IC per quattro gruppi di potenziali candidati bilaterali: bambini impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale, adulti impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale,

bambini di nuova diagnosi per impianto simultaneo e adulti di nuova diagnosi per impianto simultaneo.

Le motivazioni all'impianto bilaterale più votate erano ottenere un udito migliore nel rumore, nella localizzazione del suono e nella qualità della vita. Ulteriori motivazioni molto apprezzate includono l'inserimento scolastico tradizionale, l'averne un secondo IC come backup e i genitori che desiderano il meglio per i propri figli.

In considerazione dei dati emergenti dai due studi inclusi, che mettono in evidenza sia le motivazioni a sottoporsi all'intervento d'impianto bilaterale che le incertezze percepite dai familiari dei bambini o dai bambini stessi, quando abbiano l'età per poter partecipare al processo decisionale, i membri del panel hanno ritenuto che ci sia possibile importante incertezza o variabilità nel valore dato dai potenziali utenti ai benefici ottenibili dell'impianto cocleare bilaterale.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 296 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Sulla base dei costi diretti dei DRG chirurgici, dei costi del device completo (parte interna+processore esterno), dei pezzi di ricambio (cavetti, microfoni, magneti, antenna, processore verbale) e dei follow up clinici che il Sistema sanitario Nazionale copre per l'impianto cocleare in Italia, il panel ha ritenuto che i costi del doppio impianto siano moderati, ma in parte controbilanciati da una possibile riduzione nel lungo periodo dei costi indiretti legati alle spese sanitarie, di supporto scolastico ed educativo, grazie al beneficio che l'impianto cocleare porta nello sviluppo del linguaggio e negli apprendimenti scolastici.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 45 articoli; tre studi sono stati inclusi (Bond 2009, Perez-Martin 2017, Swami 2021). Tali studi mettono in evidenza come l'impianto cocleare bilaterale simultaneo o sequenziale risulta costo-efficacie rispetto all'impianto cocleare unilaterale in bambini con ipoacusia bilaterale grave-profonda e risultati con protesi acustiche insufficienti. Nel dettaglio, Bond 2009 riporta come, assumendo che il Guadagno per l'impianto cocleare bilaterale sia lo stesso per bambini e adulti, l'incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per l'impianto cocleare bilaterale simultaneo o sequenziale versus l'impianto molaterale sia in Inghilterra rispettivamente di 40,410 sterline e 54,098 sterline per quality-adjusted life year (QALY). In modo simile Perez-Martin 2027 riporta come l'ICER dell'impianto simultaneo rispetto al monolaterale sia pari a €10,323/QALY quando eseguito in soggetti sordi profondi di 1 anno di età. Per l'impianto bilaterale sequenziale, l'ICER sale a €11,733/QALY. Entrambi gli interventi vengono giudicati costo-efficaci nella realtà Spagnola, dove la disponibilità a pagare del sistema sanitario è stimata a circa €30,000/QALY. Swami 2021 riporta un rapporto costo/efficacia favorevole all'impianto bilaterale rispetto al monolaterale anche nei Paesi in via di sviluppo.

Anche se non sono stati identificati studi sulla realtà italiana, questi dati pubblicati dimostrano come in realtà diverse dal nostro territorio, l'IC bilaterale sia costo efficace con miglioramento degli indici QALY rispetto al solo impianto monolaterale nei bambini con ipoacusia bilaterale grave-profonda e risultati con protesi acustiche insufficienti.

Sulla base dei risultati dei lavori selezionati e dell'esperienza clinica il panel ha giudicato che il rapporto costo-efficacia è probabilmente a favore dell'intervento.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato

568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso

In assenza di lavori scientifici pubblicati che abbiano soddisfatto i criteri d'inclusione, il panel ha ritenuto sulla base della propria esperienza clinica che la possibilità di accedere all'impianto cocleare bilaterale rispetto al monolaterale non abbia probabilmente impatto sull'equità. Le cure sono generalmente garantite su tutto il territorio italiano.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Sono stati inclusi tre studi (Peters 2010, Rak 2019, Samuel 2016).

Lo studio di Peters 2010, che ha esaminato l'opinione degli esperti sulle indicazioni, motivazioni e controindicazioni per la candidatura bilaterale all'IC, riporta tra le motivazioni più votate all'impianto bilaterale un udito migliore nel rumore, nella localizzazione del suono e nella qualità della vita. Ulteriori motivazioni molto apprezzate includono l'inserimento scolastico in classi regolari, l'averne un secondo IC come backup e i genitori che desiderano il meglio per i propri figli. Oltre a quanto riportato da Peters 2010, Rak 2019, sempre utilizzando un'intervista ai clinici, evidenzia come per questi ultimi l'IC bilaterale possa essere accettabile anche per la possibilità di sfruttare l'effetto ombra della testa nella comprensione del parlato nel rumore.

Dal punto di vista degli utenti, Samuel 2016 riporta un elevato grado di soddisfazione e un significativo miglioramento della qualità della vita, per l'impianto cocleare bilaterale sequenziale o simultaneo, valutato dai genitori di una coorte di 410 bambini. Percentuali superiori al 90% del campione intervistato riportano soddisfazione sia ad 1 anno che a 2 e 3 anni dall'intervento, senza differenze significative tra impianto bilaterale sequenziale o simultaneo.

Oltre a quanto emerge dagli studi inclusi, il panel evidenzia sulla base dell'esperienza clinica quanto segue:

- la durata dei follow-up può essere un po' più lunga con impianto bilaterale rispetto al monolaterale,

ma non tale da impattare sulla accettabilità;

- l'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità da parte dei genitori del bambino in quanto due impianti sono più visibili di uno, anche se gli impianti hanno dimensioni più contenute e sono meno visibili
- la completezza delle informazioni fornite e l'importanza data all'impianto bilaterale rispetto al monolaterale dal medico che ha in carico la famiglia ed il suo bambino sono fattori che sicuramente possono supportare la famiglia nel processo di accettazione dell'impianto bilaterale.

Sulla base di quanto emerso dagli studi inclusi e delle osservazioni derivanti dalla pratica clinica, il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Due studi sono stati inclusi (Bhamjee 2019, Peters 2010).

Lo studio di Bhamjee 2019 mette in evidenza alcune preoccupazioni che i genitori dei bambini possono avere rispetto all'impianto cocleare, in particolare i costi sia chirurgici che di mantenimento del secondo device (più del 90% degli intervistati), l'incertezza sul beneficio (41.7%), lo stress di doversi sottoporre ad un secondo intervento (33.3%) e la perdita dell'udito residuo (25%). In Italia il problema dei costi è meno impattante sulla fattibilità dell'impianto cocleare bilaterale per la famiglia in quanto la maggior parte delle spese (intervento chirurgico, degenza, device, riparazioni e maggior parte dei pezzi di ricambio) è a carico del Sistema Sanitario Nazionale. Il panel, inoltre, ritiene che un ulteriore elemento d'incertezza può essere determinato dai tempi delle visite un po' più lunghi per l'impianto bilaterale, ma si tratta di un aspetto che può essere gestito con una buona programmazione dei follow up e pertanto è ritenuto tale da non impattare sulla fattibilità dell'intervento.

Peters 2020 rileva le preoccupazioni da parte dei clinici attraverso un'intervista presentata al personale di 35 cliniche CI situate in Europa, Australia, Stati Uniti e Canada, identificate come cliniche esperte nel trattamento della sordità e nel campo degli IC. Ostacoli alla fattibilità dell'intervento più frequentemente

riportati sono rappresentati dalla mancanza di motivazione/supporto da parte dei genitori, dall'assenza di un ambiente orale/uditivo, dall'uso della lingua dei segni come principale modalità di comunicazione e/o da un peso corporeo del bambino inferiore a 6 kg. Circa la metà del campione mostrava preoccupazione anche per la presenza di malformazioni cocleo-vestibolari e la presenza di patologie associate alla sordità. L'insieme di tali fattori viene però attentamente valutato dall'equipe implantologica in fase di selezione dei bambini eleggibili per l'impianto cocleare bilaterale ed il loro impatto discusso con i familiari sia quando si decide di procedere all'intervento sia quando il bambino venga valutato non eleggibile. Per tale motivo non vengono ritenuti tali da pregiudicare la fattibilità dell'intervento nel suo insieme. Il panel ha quindi ritenuto che l'intervento d'impianto cocleare bilaterale rispetto al monolaterale nel bambino sia fattibile.

In appendice H si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 7.

Bibliografia Q7

- Almeida GFL, Martins MF, Costa LBAD, Costa OAD, Martinho de Carvalho AC. Sequential bilateral cochlear implant: results in children and adolescents. *Braz J Otorhinolaryngol*; Nov-Dec 2019.
- Asp F, Mäki-Torkko E, Karltorp E, Harder H, Hergils L, Eskilsson G, Stenfelt S. A longitudinal study of the bilateral benefit in children with bilateral cochlear implants. *Int J Audiol*; Feb 2015.
- Avan, P., Giraudet, F., & Büki, B. (2015). Importance of binaural hearing. *Audiology & Neurotology*; May 2015.
- Baron S, Blanchard M, Parodi M, Rouillon I, Loundon N. Sequential bilateral cochlear implants in children and adolescents: Outcomes and prognostic factors. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*; Apr 2019.
- Bhamjee, A., Roux, T. L., Schlemmer, K., Perold, J., Cass, N., Schroeder, K., Schlesinger, D., Ceronio, D., Vinck, B.. Parent-perceived challenges related to the pediatric cochlear implantation process and support services received in South Africa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Nov 2019.

- Bianchin G, Tribi L, Formigoni P, Russo C, Polizzi V. Sequential pediatric bilateral cochlear implantation: The effect of time interval between implants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Nov 2017.
- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*; Sep 2009.
- Ching, T. Y. C., Dillon, H., Leigh, G., & Cupples, L. Learning from the Longitudinal Outcomes of Children with Hearing Impairment (LOCHI) study: summary of 5-year findings and implications. *International journal of audiology*; May 2018.
- Cullington HE, Bele D, Brinton JC, Cooper S, Daft M, Harding J, Hatton N, Humphries J, Lutman ME, Maddocks J, Maggs J, Millward K, O'Donoghue G, Patel S, Rajput K, Salmon V, Sear T, Speers A, Wheeler A, Wilson K. United Kingdom national paediatric bilateral project: Results of professional rating scales and parent questionnaires. *Cochlear Implants Int*; Jan 2017.
- Cunningham, C.D., Slattery, W.H., Luxford, W.M. Postoperative Infection in Cochlear Implant Patients. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*; Jul 2004.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Escorihuela García V, Pitarch Ribas MI, Llópez Carratalá I, Latorre Monteagudo E, Morant Ventura A, Marco Algarra J. Comparative study between unilateral and bilateral cochlear implantation in children of 1 and 2 years of age. *Acta Otorrinolaringol Esp*; May-Jun 2016.
- Forli F, Bruschini L, Franciosi B, Berrettini S, Lazzerini F. Sequential bilateral cochlear implant: long-term speech perception results in children first implanted at an early age. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Mar 2023.
- Forli, F., Arslan, E., Bellelli, S., Burdo, S., Mancini, P., Martini, A., Miccoli, M., Quaranta, N., Berrettini, S.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in paediatric patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.

- Galvin KL, Dowell RC, van Hoesel RJ, Mok M. Speech Detection in Noise for Young Bilaterally Implanted Children: Is There Evidence of Binaural Benefit Over the Shadowed Ear Alone? *Ear Hear*; Nov/Dec 2017.
- Galvin, K. L., Mok, M., Dowell, R. C., & Briggs, R. J. Speech detection and localization results and clinical outcomes for children receiving sequential bilateral cochlear implants before four years of age. *International journal of audiology*; Oct 2008.
- Gerdsen, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. *Front Pediatr*; 2022.
- Gordon, K. A., & Papsin, B. C. Benefits of short interimplant delays in children receiving bilateral cochlear implants. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*; Apr 2009.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Jackson, C. W., Wegner, J. R., & Turnbull, A. P. (2010). Family quality of life following early identification of deafness. *Language, speech, and hearing services in schools*; Apr 2010.
- Lammers, M. J., van der Heijden, G. J., Pourier, V. E., Grolman, W. Bilateral cochlear implantation in children: a systematic review and best-evidence synthesis. *Laryngoscope*; Jul 2014.
- Lieu, J.E.C., Kenna, M., Anne, S., Davidson, L. Hearing Loss in Children: A Review. *JAMA*; Dec 2020.
- Molla, M., Asha, N., Kamrujjaman, M. Parents perceived quality of life for children with cochlear implants. *Int J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jan 2019.
- National Institute for health and care excellence [NICE]. Cochlear implants for children and adults with severe to profound deafness (TA166); 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta166>.

- Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2012.
- Pérez-Martín, J., Artaso, M. A., Díez, F. J. Cost-effectiveness of pediatric bilateral cochlear implantation in Spain. *Laryngoscope*; Dec 2017.
- Peters, B. R., Wyss, J., Manrique, M. Worldwide trends in bilateral cochlear implantation. *Laryngoscope*; May 2010.
- Rak, K., Völker, J., Schendzielorz, P., Shehata-Dieler, W., Radeloff, A., Hagen, R. Bilateral cochlear implantation is regarded as very beneficial: results from a worldwide survey by online questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Mar 2019.
- Reeder RM, Firszt JB, Cadieux JH, Strube MJ. A Longitudinal Study in Children With Sequential Bilateral Cochlear Implants: Time Course for the Second Implanted Ear and Bilateral Performance. *J Speech Lang Hear Res*; Jan 2017.
- Samuel, V., Gamble, C., Cullington, H., Bathgate, F., Bennett, E., Coop, N., Cropper, J., Emond, A., Kentish, R., Edwards, L.. Brief Assessment of Parental Perception (BAPP): Development and validation of a new measure for assessing paediatric outcomes after bilateral cochlear implantation. *Int J Audiol*; Nov 2016.
- Sarant J, Harris D, Bennet L, Bant S. Bilateral versus unilateral cochlear implants in children: a study of spoken language outcomes. *Ear Hear*. 2014 Jul-Aug;35(4):396-409.
- Sarant JZ, Harris DC, Bennet LA. Academic Outcomes for School-Aged Children With Severe-Profound Hearing Loss and Early Unilateral and Bilateral Cochlear Implants. *J Speech Lang Hear Res*; Jun 2015.
- Scherf, F., van Deun, L., van Wieringen, A., Wouters, J., Desloovere, C., Dhooge, I., Offeciers, E., Deggouj, N., De Raeve, L., De Bodt, M., & Van de Heyning, P. H. Hearing benefits of second-side cochlear implantation in two groups of children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*; Dec 2007.

- Sharma, A., & Glick, H. Cross-Modal Re-Organization in Clinical Populations with Hearing Loss. *Brain sciences*; Jan 2016.
- Shea, BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*; Sep 2017.
- Sparreboom, M., van Schoonhoven, J., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Grolman, W., Maat, B.. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in children: a systematic review. *Otol Neurotol*; Sep 2010.
- Sparreboom, M., van Schoonhoven, J., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Grolman, W., Maat, B.. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in children: a systematic review. *Otol Neurotol*; Sep 2010.
- Sturm JJ, Kuhlmeier M, Alexiades G, Hoffman R, Kim AH. Comparison of Speech Performance in Bimodal versus Bilateral Cochlear Implant Users. *Laryngoscope*; Apr 2021.
- Swami, H., Ap, A., Shivanand, S. Cost-effectiveness of Pediatric Unilateral/Bilateral Cochlear Implant in a Developing Country. *Otol Neurotol*; Jan 2021.
- Yıldırım Gökay N, Yücel E. Bilateral cochlear implantation: an assessment of language sub-skills and phoneme recognition in school-aged children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jun 2021.
- Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; May 2019.

Quesito 8. *In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?*

P (partecipanti): bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche)

I (intervento): impianto cocleare nell'orecchio peggiore

C (comparatore): protesi acustiche/nessun intervento

O (esiti): sviluppo del linguaggio, capacità ricettive, capacità espressive, apprendimento scolastico, percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i bambini (età ≤ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore.

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione è da considerarsi particolarmente applicabile:

- ai soggetti a rischio di sviluppare ossificazione cocleare (es. sordità post-meningitica, sordità improvvise o da patologie autoimmuni a rischio di ossificazione), prima che si sviluppi l'ossificazione che impedirebbe il successivo corretto posizionamento del filo multielettrodo e/o ne altererebbe il funzionamento;
- ai soggetti sordo-ciechi/sordo-ipoovedenti, che necessitano di un potenziamento dell'ingresso uditivo bilaterale non solo per una migliore percezione del linguaggio verbale senza il supporto visivo a

loro impedito dall'assenza e/o alterazione della vista, ma anche per garantire una maggiore incolumità fisica (percezione ed rapida localizzazione di stimoli uditivi segnalanti pericolo) e per incrementare le autonomie personali (migliore localizzazione dei suoni e migliore possibilità di spostamento nello spazio fisico);

- ai pazienti con forme progressive di ipoacusia (es. da acquedotto vestibolare largo, forme da CMV) che possono portare nel tempo ad un calo uditivo nell'orecchio migliore e quindi ad una perdita uditiva non ripristinabile con le tradizionali protesi acustiche.

L'indicazione all'impianto cocleare deve scaturire da una accurata valutazione multidisciplinare, che comprenda non solo la valutazione del quadro audiologico, ma anche una valutazione globale del bambino e delle eventuali difficoltà

Per pazienti affetti da neuropatia uditiva, pazienti con malformazioni maggiori dell'orecchio medio e interno, alterazioni del nervo vestibolo-cocleare e/o patologie otologiche associate, pazienti con lunga deprivazione uditiva nell'orecchio peggiore (≥ 6 anni) l'impianto cocleare è comunque suggerito anche se talora i benefici conseguiti possono essere inferiori. In tali casi l'eleggibilità e i possibili benefici dovranno essere attentamente valutati dall'equipe multidisciplinare che ha in carico il soggetto. Rischi e possibili limitazioni dei benefici andranno estesamente discussi con i genitori o i tutori legali del minore.

La raccomandazione si applica ai bambini con ipoacusia asimmetrica in assenza di altre comorbidità. Nei casi di bambini che presentano quadri clinici di sordità complicata, non si ritiene applicabile la presente raccomandazione senza le dovute riflessioni ed eccezioni. In particolare, i bambini affetti da esiti neuro-evolutivi di una prematurità estrema, i casi sindromici con disordini neuropsicologici o motori richiedono un approccio diagnostico e chirurgico che varia da caso a caso e sono soggetti ad una prognosi funzionale estremamente variabile.

Considerazioni per l'implementazione

E' indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno: potenziali evocati uditivi, impedenzometria; otoemissioni acustiche evocate; valutazione della soglia audiometrica e del beneficio protesico con metodica adatta all'età e/o al funzionamento cognitivo del bambino (VRA, CPA o esame audiometrico tonale classico); valutazione delle abilità percettive e

dell'ascolto funzionale con osservazioni dirette da parte del clinico e attraverso la somministrazione ai caregiver di questionari validati; somministrazione di test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore, quando l'età del bambino e le sue competenze verbali lo consentano.

Alla valutazione audiologica deve essere affiancata la somministrazione di test standardizzati per valutare lo sviluppo delle competenze comunicative e linguistiche e, quando necessario un approfondimento clinico, del livello di funzionamento cognitivo, dei prerequisiti per l'apprendimento e degli apprendimenti scolastici. E' indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, audioprotesista neuropsichiatra infantile/psicologo età evolutiva, audioprotesista).

La valutazione deve essere completata da un'attenta valutazione radiologica, tramite TC e RM, che permetta di indagare lo stato anatomico della coclea e del nervo vestibolo-cocleare ed evidenziare alterazione che potrebbero compromettere la riuscita dell'intervento ed il raggiungimento di outcome uditivi funzionali.

E' indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Successivamente all'intervento, ai bambini deve essere garantita la possibilità di accedere ai servizi riabilitativi necessari ad ottimizzare il processo di raggiungimento degli outcome prognosticati in fase di selezione e definiti in base al livello di funzionamento cognitivo del bambino, alla sua storia clinica, alla durata della deprivazione uditiva e alla presenza o meno di patologie associate all'ipoacusia.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

L'ascolto binaurale è fondamentale per la localizzazione dei suoni, per una migliore percezione dei fonemi che formano il linguaggio verbale, per l'incremento della sensazione di loudness e per un migliore ascolto nel rumore (Vila 2015). Conseguentemente, i bambini con perdite uditive asimmetriche (Asymmetric Hearing Loss-AHL), che compromettono l'ascolto binaurale, sono a rischio di sperimentare importanti difficoltà nell'ascolto spaziale ed in particolare nella localizzazione dei suoni, nella percezione della distanza

delle sorgenti sonore, nella comprensione del parlato nel rumore e nell'analisi di scene uditive complesse (Thompson 2022). In assenza di un adeguato e tempestivo intervento per ripristinare l'udito binaurale, tali soggetti sono a rischio di manifestare nel tempo alterazioni nell'acquisizione del linguaggio (Malhotra 2022), che, insieme alla difficile percezione nel rumore e al conseguente affaticamento uditivo, impattano in modo negativo sulle loro capacità attentive, mnesiche e di apprendimento scolastico (Schmithorst 2014). Alcuni studi riportano, inoltre, un detrimento del quoziente cognitivo e sulla qualità della vita (Purcell 2022). L'insieme dei deficit determinati dalle AHL nei bambini richiedono, infine, frequente attivazione dei servizi di riabilitazione e di supporto educativo-scolastico, con un costo non indifferente per la società (Malhotra 2022). L'aumento di conoscenze sugli effetti delle AHL in età pediatrica, ha portato, quindi, i clinici a ricercare soluzioni uditive che possano ripristinare l'udito binaurale, in prima battuta attraverso la protesizzazione acustica tradizionale. Ma quando, nell'orecchio peggiore, questa non sia sufficiente e permangano difficoltà di localizzazione della sorgente sonora e di comprensione del parlato nel rumore, l'intervento di impianto cocleare potrebbe rappresentare l'unica altra alternativa possibile per intervenire sull'orecchio peggiore e contribuire al ripristino di ascolto binaurale grazie all'ascolto bimodale che combina all'impianto cocleare l'uso della protesi acustica tradizionale nell'orecchio migliore (Malhotra 2022). I risultati dell'ascolto bimodale nei bambini con ipoacusia asimmetrica sembrano essere promettenti, sia in termini di migliore percezione uditiva che di sviluppo del linguaggio (Gratacap 2015; Malhotra 2022). Tuttavia, esistono poche e non universalmente condivise linee guida riguardanti i criteri di candidabilità all'IC dei bambini e in queste non si fa riferimento specifico alle perdite uditive asimmetriche (NICE 2020). Inoltre, poiché in Italia la procedura d'impianto cocleare e i successivi controlli sono a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), finanziato dallo Stato stesso, essa rappresenta un costo ragguardevole per tutti i cittadini. Diviene, quindi, necessario raccogliere le evidenze circa l'efficacia, i possibili rischi e il rapporto costo-benefici dell'intervento nell'orecchio peggiore nei soggetti di età inferiore ai 18 anni con sordità asimmetrica, in maniera da guidare i processi di selezione dei pazienti per ottimizzare i costi e indirizzare appropriatamente all'intervento i soggetti che ne possano realmente trarre beneficio.

Per tale motivo si è ritenuto necessario formulare il presente quesito.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Trentuno revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti. Per gli esiti desiderabili è stata inclusa 1 revisione sistematica (Peters 2015). La revisione considerata include 1 serie di casi con un totale di 5 partecipanti di età fra i 10 e i 19 anni.

Dal momento che la revisione sistematica più recente ha effettuato la ricerca bibliografica fino a giugno 2015, è stata condotta una ulteriore ricerca bibliografica per cercare gli studi primari da giugno 2015 al 6 giugno 2023. sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 447 records; 13 studi sono stati acquisiti in full text e 4 studi, riportati in 5 articoli, sono stati inclusi (Gratacap 2015, Malhotra 2022, Perkins 2020, Sadacharam 2016, Schaefer 2018).

Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2023, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto.

È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare. Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni, incluse sia per la valutazione degli effetti desiderabili sia per quella degli effetti indesiderabili, è risultata essere molto bassa per tutte le revisioni. Le principali debolezze delle revisioni consistono nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 33.3 % delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato. Complessivamente la qualità del reporting è bassa in tutte le

revisioni, anche a causa della elevata eterogeneità degli studi per quanto riguarda la modalità di valutazione degli esiti, che rende estremamente difficoltosa una sintesi dei dati.

Molto bassa risulta essere anche la qualità degli studi primari, che risultano essere tutti studi retrospettivi riportanti serie di casi, numericamente ridotte (da un minimo di 9 ad un massimo di 57 partecipanti), in cui viene effettuato un confronto pre-post intervento, con nessun controllo dei fattori di confondimento ed eterogeneità nella durata dei follow up, nelle competenze testate e negli strumenti/modalità utilizzati per l'assessment. Non tutti gli studi valutano la significatività statistica della differenza pre-post intervento.

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Sono stati valutati diversi domini nella misurazione degli effetti desiderabili: la **percezione del linguaggio nel silenzio** (3 studi primari, rispettivamente di Gratacap 2015, Perkins 2020, Schaefer 2018); la **percezione del linguaggio nel rumore** (1 studio dalla Revisione Sistemica di Peters 2016); la **localizzazione** (1 studio dalla Revisione Sistemica di Peters 2016), lo **sviluppo del linguaggio** (2 studi primari, rispettivamente di Malhotra 2022, Schaefer 2018).

L'evidenza del beneficio dell'impianto cocleare nell'orecchio peggiore in bambini con ipoacusia asimmetrica e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche cambia a seconda del dominio di competenza testata, ma risulta complessivamente essere a favore dell'intervento. Gli studi, che includono un totale di 115 e 71 partecipanti rispettivamente, sono concordi nel riportare beneficio nella percezione del linguaggio nel silenzio e nello sviluppo del linguaggio. Per quanto riguarda invece la percezione del parlato nel rumore e la localizzazione, l'unico studio identificato, inserito nella RS di Peters 2016 e condotto da Cadieux 2013, riporta un beneficio dell'ascolto bimodale (impianto cocleare nell'orecchio peggiore + protesi acustica controlaterale nell'orecchio migliore) rispetto alle protesi acustiche in entrambe le orecchie in 3 dei 5 partecipanti valutati in età adolescenziale. Lo studio ha una qualità metodologica estremamente bassa: oltre al numero molto limitato di casi analizzati, gli autori non riportano informazioni sull'età all'impianto cocleare, sulla durata della deprivazione uditiva sull'orecchio impiantato, né sulle performance nei compiti di localizzazione e percezione del parlato nel rumore prima dell'intervento d'impianto cocleare. Le uniche informazioni fornite rispetto alla situazione pre-intervento sono

rappresentate dalle soglie tonali per via aerea, senza protesi acustiche, ed in campo libero, con protesi acustiche. Le misurazioni post intervento vengono effettuate confrontando le performance dei soggetti con il solo impianto cocleare, con la sola protesi acustica e nella condizione impianto cocleare+ protesi acustica. La carenza di informazioni non consente di identificare i fattori che abbiano potuto limitare gli effetti per i due soggetti che non ottengono beneficio dall'impianto cocleare. Di loro si riporta solo che, prima dell'intervento, avevano sordità congenita con anacusia in un caso e solo residui uditivi fino a 1000 Hz nell'orecchio peggiore nell'altro caso, nessuna esperienza di utilizzo di protesi acustica prima dell'intervento e solo 6 mesi di esperienza con l'impianto al momento della valutazione: tutti fattori prognostici negativi rispetto ai possibili benefici che si possono ottenere dopo intervento d'impianto cocleare (Black 2011; Chiossi & Hyppolito 2017).

Escludendo il lavoro di Cadieux 2013, che per le sue limitazioni metodologiche è difficilmente generalizzabile, tutti gli altri studi, seppure numericamente ridotti, sono tra loro concordi nel registrare i vantaggi dell'impianto cocleare associato alla protesi controlaterale rispetto all'utilizzo delle sole protesi acustiche. I dati ottenibili da tali lavori insieme all'esperienza clinica vengono quindi considerati dal panel moderatamente a favore dell'intervento.

Effetti indesiderabili

Gli effetti indesiderabili legati all'intervento d'impianto cocleare ed indagati nei bambini sono il verificarsi di complicanze cutanee (1 RS di Ekman 2022), il peggioramento della funzione vestibolare (2 RS, una di Gerdson 2022 e l'altra di Yong 2019), l'insorgenza di vertigini post-intervento chirurgico (1 RS di Hansel 2018) e la liquorrea (1 RS di Pakdaman 2012).

Nella valutazione clinico-strumentale della funzione vestibolare possono essere effettuate diverse tipologie di misurazioni: la registrazione dei potenziali evocati miogenici vestibolari (VEMPs), il test calorico, il test impulsivo del capo (HIT), le prove rotatorie e la posturografia, report soggettivi sui sintomi vestibolari. La revisione di Yong 2018 mette in evidenza un aumentato rischio di alterazione per un solo parametro, i Vemps, dopo impianto uni o bilaterale, con un RR pari a 1.8, un intervallo di confidenza al 95% pari a 1.57–2.02 e una significatività $p < 0.001$. Nessun aumento di rischio viene riportato per il test calorico ($p = 0.60$). Assenza di incremento dei sintomi che denotano problematiche vestibolari viene riportata anche per i

sintomi soggettivi. Gli autori sottolineano l'assenza di studi che consentano di valutare eventuali alterazioni nella posturografia e nell'HIT. Gerdson 2022 non riportano aumentato rischio di alterazione vestibolare per quanto riguarda i test rotatori, test calorico e HIT, mentre per i VEMPs confermano un'alterazione nella maggior parte degli studi inclusi nella revisione. Rispetto a quest'ultimo aspetto, gli autori però sottolineano come alcuni degli studi inclusi riportino nel corso dei mesi e degli anni dopo l'intervento un parziale ripristino dei VEMPs in diversi soggetti.

Relativamente all'insorgenza di vertigini successive all'intervento chirurgico, Hansel 2018 riporta nella sua RS un rischio basso per i soggetti sotto i 9 anni, con una frequenza dell'evento pari al 1.5%, e un aumento del rischio all'aumentare dell'età cronologica dei soggetti sottoposti all'intervento, arrivando al 4.2% per la fascia d'età compresa tra i 10 e i 19 anni.

Una bassa frequenza viene riportata anche per le complicanze nella RS di Ekman 2022, con un range che va da un minimo pari allo 0.07% per la deiscenza della ferita ad un massimo pari allo 0.78% per le infezioni cutanee. I bambini inoltre hanno un rischio significativamente minore rispetto agli adulti di sviluppare complicanze cutanee (Ekman 2022). Le complicanze cutanee, inoltre, negli interventi chirurgici all'orecchio rappresentano il più delle volte delle complicanze facilmente gestibili dal punto di vista medico-chirurgico, senza necessità di rimuovere il ricevitore/stimolatore impiantato chirurgicamente (Cunningham et al, 2004). Inoltre, i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e del design del ricevitore e multielettrodo da impiantare stanno progressivamente riducendo la frequenza di occorrenza delle complicanze cutanee (Cunningham et al, 2004).

Infine, per quanto riguarda il rischio di liquorrea nei bambini, l'unica RS inclusa (Pakdaman 2012) riporta una frequenza elevata nelle malformazioni cocleo-vestibolari (superiore al 30% dei casi), con un aumento del rischio all'aumentare della gravità della malformazione (odds ratio tra displasia media-moderata vs severa pari a 0.50).

Certeza globale delle prove

La certezza dell'evidenza degli esiti desiderabili è stata giudicata MOLTO BASSA in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento.

La certezza dell'evidenza degli esiti indesiderabili è stata giudicata BASSA in quanto deriva da studi osservazionali.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori; nessuno studio è stato incluso. In assenza di dati in letteratura e sulla base dell'esperienza clinica, i membri del panel hanno ritenuto che ci sia possibile importante incertezza o variabilità nel valore dato dai potenziali utenti ai benefici ottenibili dell'impianto cocleare nell'orecchio peggiore in caso di ipoacusia asimmetrica. Infatti, i genitori dei bambini con ipoacusia asimmetrica e i bambini stessi, quando abbiano raggiunto un'età tale da poter contribuire al processo decisionale, possono esperire incertezze rispetto all'intervento d'impianto cocleare nell'orecchio peggiore, legate alla discreta percezione uditiva che comunque offre la protesi acustica nell'orecchio migliore, alla visibilità del processore verbale dell'impianto cocleare e ai timori per la procedura chirurgica e il successivo percorso riabilitativo. Un ulteriore elemento d'incertezza può essere rappresentato dalla consapevolezza di dover gestire, successivamente all'intervento, possibili difficoltà nell'organizzazione dei controlli e nelle regolazioni dei due diversi device uditivi, perchè la gestione dell'impianto cocleare è ospedaliera, mentre la gestione della protesi acustica è privata/esterna.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili sia probabilmente a favore dell'intervento.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 296 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Sulla base dell'esperienza clinica, il panel ha ritenuto che i costi dell'impianto cocleare nell'orecchio peggiore nei bambini con ipoacusia asimmetrica siano da considerarsi moderati.

I costi totali sono costituiti dal costo dell'impianto cocleare (parte interna+processore esterno), dal costo della chirurgia, della degenza, dei successivi controlli in regime ambulatoriale e dai costi relativi alla manutenzione, riparazione, sostituzione del processore esterno ed eventualmente sostituzione della parte interna. I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) attualmente prevedono difatti una copertura della riparazione/sostituzioni delle maggior parte degli elementi che costituiscono il processore sonoro esterno (magnete, antenna, microfono, cavetto, speech processor) e sostituzione integrale di esoprotesi nei soggetti adulti con invalidità superiore al 33,3%.

I costi dell'impianto cocleare (kit completo) sono variabili da regione a regione e talora anche all'interno della stessa regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. Il costo varia da € 14000 a €21000.

Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG), anch'esso variabile da regione a regione.

Il panel ritiene che tale costo sia, comunque, in parte controbilanciato da una possibile riduzione nel lungo periodo dei costi indiretti legati alle spese sanitarie, di supporto scolastico ed educativo, grazie al beneficio che l'impianto cocleare porta nello sviluppo del linguaggio e negli apprendimenti scolastici.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 45 articoli; nessuno studio è stato incluso.

In assenza di studi sul bambino reperibili in letteratura, visto che il rapporto costo-efficacia a favore dell'intervento è già dimostrato nell'adulto con questa condizione e considerando che nel bambino la situazione di disabilità è di gran lunga più grave, ci si può aspettare che il rapporto di costo efficacia in età pediatrica sia ancora più vantaggioso a favore dell'intervento. Per tale motivo, il panel ha giudicato il rapporto costo- efficacia probabilmente a favore dell'intervento.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Uno studio è stato incluso (Cheung 2023)

Tale studio, realizzato in Australia, analizza le problematiche dovute alla distanza percorsa dai pazienti per raggiungere i centri abilitati alla diagnosi e cura dei problemi uditivi e se esiste una differenza di opportunità di cura a causa della situazione economica e culturale dei soggetti. Per tale scopo sono stati analizzati i dati di 201 bambini e 623 adulti attraverso due indici: IRSAD per la situazione socioeconomica e IEO per quella culturale e educativa. Entrambi questi indici hanno evidenziato il fatto che i ceti meno abbienti e culturalmente più modesti avevano decisamente più problemi a raggiungere i centri per la diagnosi e la cura dei problemi uditivi. Tale problematica è meno presente nella realtà italiana, dove esistono numerosi centri d'impianto cocleare, le distanze da percorrere sono significativamente inferiori rispetto all'Australia e la gestione degli impianti viene garantita dal Sistema Sanitario Nazionale. Per tale motivo il panel ha ritenuto che probabilmente non ci sia impatto sull'equità per quanto riguarda l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore dei bambini con ipoacusia asimmetrica.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso.

In assenza di dati in letteratura e sulla base dell'esperienza clinica, il panel evidenzia quanto segue:

- l'accettazione può essere condizionata dall'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto, nonché dalla paura di perdere l'udito residuo;
- L'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità da parte dei genitori del bambino in quanto l'impianto è più visibile rispetto alla protesi acustica, anche se gli impianti più recenti di dimensione

più contenuta sono meno visibili;

- un counseling preoperatorio approfondito sui rischi e benefici risulta essere un fattore chiave per favorire l'accettabilità del dispositivo.

Sulla base di quanto emerso dagli studi inclusi e delle osservazioni derivanti dalla pratica clinica, il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso. In assenza di dati in letteratura e sulla base dell'esperienza clinica, il panel ritiene che l'intervento sia fattibile, grazie alla diffusione dei centri d'impianto cocleare sul territorio nazionale e alla gestione dell'impianto cocleare da parte del Sistema Sanitario Nazionale.

In appendice I si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 8.

Bibliografia Q8

Black, J., Hickson, L., Black, B., & Perry, C. Prognostic indicators in paediatric cochlear implant surgery: a systematic literature review. *Cochlear implants international*; May 2011.

Cadieux, J. H., Firszt, J. B., & Reeder, R. M. Cochlear implantation in nontraditional candidates: preliminary results in adolescents with asymmetric hearing loss. *Otology & neurotology*; Apr 2013.

Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023

Chiossi, J. S. C., & Hyppolito, M. A. Effects of residual hearing on cochlear implant outcomes in children: A systematic-review. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*; Sep 2017.

Cunningham, C.D., Slattery, W.H., Luxford, W.M. Postoperative Infection in Cochlear Implant Patients. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*; Jul 2004.

- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gerdsen, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. *Front Pediatr*; 2022.
- Gratacap, M., Thierry, B., Rouillon, I., Marlin, S., Garabedian, N., Loundon, N.. Pediatric cochlear implantation in residual hearing candidates. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; Jun 2015.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Cordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Malhotra, P. S., Densky, J., Melachuri, M., Melachuri, S., Onwuka, A., Winner, K., Lucius, S., Findlen, U.. The impact of cochlear implantation on speech and language outcomes in children with asymmetric sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Jan 2022.
- National Institute for health and care excellence [NICE]. Cochlear implants for children and adults with severe to profound deafness (TA166); 2009. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta166>.
- Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2012.
- Perkins, E. L., Nguyen, M., Woodard, J., O'Connell, B. P., Dedmon, M. M., Brown, K. D.. Treating the Individual Ear in Children: Results of Cochlear Implantation in Children With Asymmetric Sensory Hearing Loss. *Otol Neurotol*; Jul 2020.
- Peters, J. P., Ramakers, G. G., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation in children with unilateral hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*; Mar 2016.
- Purcell, P. L., Shinn, J. R., Davis, G. E., & Sie, K. C. Children with unilateral hearing loss may have lower intelligence quotient scores: A meta-analysis. *The Laryngoscope*; Mar 2016.
- Sadacharam, M., Warner, L., Henderson, L., Brown, N., Bruce, I. A.. Unilateral cochlear implantation in children with a potentially useable contralateral ear. *Cochlear Implants Int*; Apr 2016.

- Schaefer, S. M., de Kruijf, M., Henderson, L., Metryka, A., O'Driscoll, M., Bruce, I. A. Improved speech and language development after unilateral cochlear implantation in children with a potentially useable contralateral ear. *Cochlear Implants Int*; Jan 2019.
- Schmithorst, V. J., Plante, E., & Holland, S. Unilateral deafness in children affects development of multi-modal modulation and default mode networks. *Frontiers in human neuroscience*; Mar 2014.
- Shea, BJ, Reeves BC Wells G Thuku M Hamel C Moran J Moher D Tugwell P Welch V Kristjansson E Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*; Sep 2017.
- Thompson, N. J., Brown, K. D., & Dillon, M. T. Cochlear implantation for paediatric and adult cases of unilateral and asymmetric hearing loss. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*; Oct 2022.
- Vila, P. M., & Lieu, J. E. Asymmetric and unilateral hearing loss in children. *Cell and tissue research*; Jul 2015.
- Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; May 2019.

Quesito 9. *In un bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?*

P (partecipanti): bambino (età ≤ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB

I (intervento): impianto cocleare nell'orecchio peggiore

C (comparatore): protesi acustiche/nessun intervento

O (esiti): sviluppo del linguaggio, capacità ricettive, capacità espressive, apprendimento scolastico, percezione verbale nel silenzio, percezione verbale nel rumore, localizzazione, benefici soggettivi, qualità della vita, eventi avversi

Raccomandazione

Per i bambini (età ≤ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB il panel suggerisce l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore

Considerazioni per i sottogruppi

La raccomandazione si applica ai bambini con sordità profonda unilaterale in assenza di altre comorbidità. Nei casi di bambini che presentano quadri clinici di sordità complicata, non si ritiene applicabile la presente raccomandazione senza le dovute riflessioni ed eccezioni.

In particolare, i bambini affetti da esiti neuro-evolutivi di una prematurità estrema, i casi sindromici con disordini neuropsicologici o motori richiedono un approccio diagnostico e chirurgico che varia da caso a caso e sono soggetti ad una prognosi funzionale estremamente variabile.

Casi con malformazioni labirintiche devono essere valutate caso per caso da un team multidisciplinare.

Dato che fino al 50% dei soggetti con SSD presentano una malformazione anatomica come una ipoplasia/aplasia del nervo cocleare e che tale malformazione si correla ad una elevata percentuale di scarsa efficacia dell'intervento di impianto cocleare, è necessario un approccio globale da parte di un

team di esperti che includa uno studio RMN dell'orecchio interno e del nervo cocleare. Il panel, in accordo con quanto indicato dalla letteratura internazionale ritiene che non sia indicato procedere con l'impianto cocleare nel caso di ipoplasia/aplasia del nervo cocleare.

Il Panel, in accordo con quanto indicato nella letteratura internazionale, ritiene che la condizione di sordità conseguente a meningite batterica con incipiente ossificazione cocleare, debba esser trattata molto precocemente, se non sussistono controindicazioni anestesologiche.

Inoltre, l'impianto cocleare in un bambino con SSD è particolarmente indicato nelle forme di ipoacusia progressiva con rischio di peggioramento della soglia nell'orecchio sano (es. infezione congenita da CMV).

Considerazioni per l'implementazione

E' indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno: potenziali evocati uditivi; impedenzometria; otoemissioni acustiche evocate; valutazione della soglia audiometrica e del beneficio protesico con metodica adatta all'età e/o al funzionamento cognitivo del bambino (VRA, CPA o esame audiometrico tonale classico); valutazione delle abilità percettive e dell'ascolto funzionale con osservazioni dirette da parte del clinico e attraverso la somministrazione ai caregiver di questionari validati; somministrazione di test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore, quando l'età del bambino e le sue competenze verbali lo consentano.

Alla valutazione audiologica deve essere affiancata la somministrazione di test standardizzati per valutare lo sviluppo delle competenze comunicative e linguistiche e, quando necessario un approfondimento clinico, del livello di funzionamento cognitivo, dei prerequisiti per l'apprendimento e degli apprendimenti scolastici.

La valutazione deve essere completata dalla valutazione eziologica e da un'attenta valutazione radiologica, tramite TC e RM, che permetta di indagare lo stato anatomico della coclea e del nervo vestibolo-cocleare ed evidenziare alterazione che potrebbero compromettere la riuscita dell'intervento ed il raggiungimento di outcome uditivi funzionali.

E' indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, neuropsichiatra infantile/psicologo età evolutiva, audioprotesista).

E' indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Successivamente all'intervento, ai bambini deve essere garantita la possibilità di accedere ai servizi riabilitativi necessari ad ottimizzare il processo di raggiungimento degli outcome prognosticati in fase di selezione e definiti in base al livello di funzionamento cognitivo del bambino, alla sua storia clinica, alla durata della deprivazione uditiva e alla presenza o meno di patologie associate all'ipoacusia.

E' indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Forza della raccomandazione condizionata a favore

COI: *nessuno*

Priorità del problema

Le ipoacusie profonde monolaterali (single sided deafness, SSD) apparentemente prive di conseguenze nel soggetto che può avvalersi dell'orecchio controlaterale normale sono causa di difficoltà uditiva, in particolare di riduzione delle capacità di intelligibilità verbale in particolari condizioni ambientali (Lee 1998, Sargent 2001). Il soggetto, soprattutto in presenza rumore, non può percepire il parlato dal lato del deficit, non riesce a localizzare la sorgente dei rumori o a identificare chi parla se si trova in un gruppo di persone (Welsh 2004). Di conseguenza a seconda della qualità dell'ambiente, della difficoltà linguistica del parlato, della posizione rispetto alla sorgente e dell'atteggiamento motivazionale e attentivo la persona con ipoacusia unilaterale ha abilità percettive verbali variabili molto dipendenti dal contesto in cui si trova. Nel bambino fin dalla prima infanzia questa condizione riduce la durata giornaliera di esposizione ottimale al linguaggio parlato, che è la base per un regolare sviluppo del linguaggio e degli apprendimenti (Litovsky 2015). Il bambino nei primi anni di vita è esposto al linguaggio in modo sia diretto che indiretto, ovvero ascolta chi gli si rivolge per comunicare direttamente, ma anche ascolta in modo casuale tutte le conversazioni che non lo riguardano e che si svolgono fra gli adulti vicino a lui (ascolto incidentale). L'ascolto in overheard pare che costituisca circa l'80-90 % dell'esposizione linguistica in questo range di età (Foushee 2016). Di conseguenza una riduzione della esposizione al linguaggio può essere causa di un disordine del linguaggio (Litovsky 2015).

Inoltre, in età scolare la difficoltà di ascolto si riflette negativamente sulle capacità di apprendimento e sul comportamento di partecipazione e di attenzione dello studente in classe. L'età critica dove si evidenzia un calo del rendimento scolastico è a partire dai 12 anni fino ai 18 nei quali si osserva una globale riduzione del rendimento curricolare e difficoltà nel linguaggio (Lieu 2004, Lieu 2013, Lieu 2018).

Dal punto di vista della evoluzione neurofisiologica del soggetto con ipoacusia unilaterale numerosi studi hanno dimostrato già nei primi anni di vita una attivazione asimmetrica delle vie uditive centrali e delle aree corticali uditive (Gordon 2015) che si evidenzia con un quadro di 'prevalenza uditiva' del lato sano che tende poi a stabilizzarsi in età più avanzata con una dominanza di lato. Questa progressiva stabilizzazione delle asimmetrie neurofisiologiche rende piuttosto critico e urgente il processo diagnostico e terapeutico.

Nella riabilitazione di questa disabilità sono state proposte varie soluzioni tecnologiche o riabilitative logopediche, ma fra queste l'impianto cocleare è l'unica che permette di ripristinare le capacità uditive dal lato ipoacusico.

Ricerca delle prove di efficacia e sicurezza

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Trentuno revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti. Per gli esiti desiderabili sono state considerate 3 revisioni sistematiche (Huttunen 2019, Benchetrit 2020, Peters 2015). In seguito alla analisi della sovrapposizione degli studi primari inclusi in queste revisioni, le revisioni di Huttunen 2019 e Peters 2015 non sono state ulteriormente considerate in quanto includevano 2 studi già inclusi anche in Benchetrit 2020. La revisione considerata include 12 studi con un totale di 119 partecipanti.

Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2023, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto.

È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare. Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le

complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

La revisione sistematica relativa agli effetti desiderabili include bambini portatori di impianto cocleare in SSD di età compresa dai 1,2 ai 10,9 anni e portatori del dispositivo da 0,3 a 6,4 anni. Gli effetti desiderabili valutati sono stati la percezione vocale in quiete e nel rumore, la localizzazione sonora, i benefici soggettivi valutati tramite questionario SSQ.

Per quel che riguarda gli effetti indesiderabili 3 revisioni riguardanti aspetti vestibolari sono state incluse. In particolare, sono state incluse le revisioni di Gerdesen 2022 e Yong 2019 riguardanti la funzione vestibolare e la revisione di Hansel 2018 riguardante la comparsa di vertigini. È stata inclusa una revisione sugli studi sulle complicanze della ferita (Ekman 2023) ed una sulla comparsa di liquorrea post-operatoria comprendente solo casi con displasia dell'orecchio interno (Pakdaman 2021).

Sintesi delle prove

Effetti desiderabili

Gli effetti desiderabili osservati sono stati la percezione verbale in quiete, nel rumore, la localizzazione e i benefici soggettivi tramite questionario SSQ.

Per quanto riguarda la percezione verbale nel silenzio, la revisione riporta un miglioramento nell'81% dei bambini (6 studi comprendenti 42 bambini). Analogamente la revisione riporta un beneficio nel 79,6% dei bambini per la percezione verbale nel rumore (8 studi comprendenti 49 bambini). Anche nella capacità di localizzazione della fonte sonora alcuni studi riportano un miglioramento dell'errore medio mentre altri descrivono un miglioramento generico nell'88,7% dei casi. È stato riportato infine un miglioramento in tutte le sottoscale del questionario SSQ (Speech, Spatial, Qualities) dopo IC sia nei bambini con ipoacusia congenita (3 studi, 32 partecipanti) che acquisita (2 studi, 26 partecipanti).

Effetti indesiderabili

Gli effetti indesiderabili osservati sono stati la riduzione della funzionalità vestibolare, la comparsa di vertigini, le complicanze cutanee e la liquorrea post operatoria.

Gerdsen 2022 e Yong 2019 hanno riportato una riduzione significativa della funzionalità vestibolare misurata mediante test calorici in 2 su 7 studi. Non hanno riportato alterazioni della funzionalità vestibolare rilevata mediante test rotatori (3 studi, 96 partecipanti), non hanno rilevato variazioni nella (v)HIT (3 studi, 49 partecipanti) mentre hanno rilevato un deterioramento significativo nei cVEMP in 6 di 15 studi con un totale di 335 partecipanti e negli oVEMP in 3 su 5 studi con un totale di 62 partecipanti.

La comparsa di vertigini post operatorie è stata riportata da Hansel 2018 nell'1,5% dei pazienti tra 0 e 9 anni e nell'4,2% nei bambini tra 10 e 19 anni.

Ekman 2023 riporta una frequenza globale di complicanze cutanee nell'1,88% dei casi, tra cui infezioni cutanee nello 0,78% dei casi, complicanze cutanee non specificate nel 0,32% dei casi, ematoma nello 0,49% dei casi, deiscenza della ferita nello 0,07% dei casi e sieroma nello 0,24% dei casi.

La revisione di Pakdaman 2012 confronta l'insorgenza di liquorrea post operatoria in pazienti con displasia media-moderata dell'orecchio interno vs severa in 11 studi, e riporta un rischio minore in soggetti con displasia moderata, sebbene il risultato sia molto impreciso (OR 0.55 0.23-1.99).

Certeza globale delle prove

La certezza dell'evidenza degli esiti desiderabili è stata giudicata MOLTO BASSA in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento.

La certezza dell'evidenza degli esiti indesiderabili è stata giudicata BASSA in quanto deriva da studi osservazionali.

Valori e preferenze dei pazienti

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori; nessuno studio è stato incluso.

I membri del panel hanno ritenuto che vi sia importante incertezza o variabilità.

I membri del panel hanno ritenuto che i genitori di bambini con SSD sentono di meno la necessità di andare verso l'intervento, rispetto a quelli di bambini affetti da ipoacusia bilaterale.

Il bambino affetto da SSD è un paziente con un udito normale o quasi normale nell'orecchio migliore. Questo fa sì che il soggetto sia in grado di avere ottime capacità di ascolto in caso di ascolto in ambiente silenzioso ma che abbia maggiori difficoltà di ascolto in ambienti rumorosi e capacità di localizzazione della fonte sonora. Date tali capacità residue di ascolto, taluni genitori ritengono non necessario eseguire un intervento di IC. Tale scelta può essere legata a timori riguardanti la procedura chirurgica, i percorsi riabilitativi successivi e fattori estetici.

Bilancio effetti desiderabili/indesiderabili

I membri del panel hanno ritenuto che il bilancio fra effetti desiderabili e indesiderabili varia.

Il panel ritiene che il giudizio sia di "varies" dato che ci sono importanti incertezze e variabilità sugli effettivi benefici e timori da parte delle famiglie, gli effetti desiderabili sono stati giudicati di entità moderata e gli effetti indesiderabili di frequenza ed entità variabile.

Costi

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato, dopo la rimozione dei duplicati, 296 documenti ma nessuno studio è stato incluso per mancanza di dati relativi ai costi.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.

Il panel ha ritenuto che i costi siano elevati.

I costi totali sono costituiti dal costo dell'impianto cocleare (parte interna+processore esterno), dal costo della chirurgia, della degenza, dei successivi controlli in regime ambulatoriale e dai costi relativi alla manutenzione, riparazione, sostituzione del processore esterno ed eventualmente sostituzione della parte interna. I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) attualmente prevedono difatti una copertura della riparazione/sostituzioni della maggior parte degli elementi che costituiscono il processore sonoro esterno

(magnete, antenna, microfono, cavetto, speech processor) e sostituzione integrale di esoprotesi nei soggetti adulti con invalidità superiore al 33,3%.

I costi dell'impianto cocleare (kit completo) sono variabili da regione a regione e talora anche all'interno della stessa regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. Il costo varia da € 14000 a €21000.

Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG), è anch'esso variabile da regione a regione.

Rapporto costo-efficacia

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 45 articoli; nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha giudicato il rapporto costo-efficacia probabilmente a favore dell'intervento.

Visto il beneficio costo efficacia a favore dell'intervento già dimostrato nell'adulto con questa condizione e considerando che nel bambino la situazione di disabilità e le conseguenze a lungo termine sono di gran lunga più gravi, ci si aspetta che il rapporto di costo efficacia sia ancora più vantaggioso a favore dell'intervento.

Equità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Uno studio è stato incluso (Cheung 2023)

Lo studio incluso è stato considerato non rilevante perché non rispecchia la realtà italiana riguardo all'organizzazione del sistema sanitario (sistema pubblico) e alla organizzazione/distribuzione dei centri che eseguono impianti cocleari.

In particolare, lo studio riporta che uno dei problemi maggiormente incidente all'accesso all'IC in Australia è dato dalla distanza tra residenza e centro audiologico. Essendo praticamente tutte le regioni italiane provviste di centri per la selezione ed esecuzione dell'IC ed essendo le distanze italiane notevolmente

inferiori rispetto a quelle australiane, le considerazioni dello studio di Cheung non sono applicabili alla nostra realtà.

Il panel ha ritenuto che l'intervento non abbia impatto sull'equità in quanto le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio italiano e a carico del SSN.

Accettabilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.

È stata inclusa la revisione di Benchetrit 2021. Nella revisione 11 studi inclusi riportano informazioni sulla durata della sordità e la frequenza dell'utilizzo dopo un follow up mediano di 1.6 anni. I risultati dimostrano che su 101 bambini il 75% usa il device regolarmente. I rimanenti 21 bambini (20.8%) riportano un uso limitato dell'utilizzo e 5 bambini (4.9%) diventano non utilizzatori. Il mancato utilizzo è stato spiegato dalla mancanza di vantaggi (n = 3), dalla sgradevole stimolazione elettrica (n = 1) e dalla mancanza di un adeguato supporto familiare (n = 1).

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia probabilmente accettabile.

Fattibilità

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Medline/PubMed, Embase e Cochrane Library fino al 9 aprile 2023, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso.

Il panel ha ritenuto che l'intervento sia fattibile in quanto non si riscontrano problemi di fattibilità sul territorio nazionale.

In appendice J si trova il PRISMA flow chart e l'Evidence to Decision Framework del quesito 9.

Bibliografia Q9

Benchetrit, L., Ronner, E. A., Anne, S., Cohen, M. S.. Cochlear Implantation in Children With Single-Sided

- Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Jan 1 2021.
- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Foushee R, Xu F. Active Overhearing: Development in Preschoolers' Skill at 'Listening in' to Naturalistic Overheard Speech. *Cognitive science* 2016 <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:2353545>
- Gerdson, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. *Front Pediatr*; 2022.
- Gordon K, Henkin Y, Kral A. Asymmetric Hearing During Development: The Aural Preference Syndrome and Treatment Options. *Pediatrics*. 2015 Jul;136(1):141-53. doi: 10.1542/peds.2014-3520.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Huttunen, K., Erixon, E., Löfkvist, U., Mäki-Torkko, E.. The impact of permanent early-onset unilateral hearing impairment in children - A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; May 2019.
- J. E. C. Lieu 2013. Unilateral hearing loss in children: speech-language and school performance. *B-ENT*. 2013:Suppl 21:107-15.
- Lee DJ, Gómez-Marín O, Lee HM (August 1998). "Prevalence of unilateral hearing loss in children: the National Health and Nutrition Examination Survey II and the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey". *Ear Hear* 19 (4): 329–32. doi:10.1097/00003446-199808000-00008. PMID 9728728.
- Lieu JEC. Permanent Unilateral Hearing Loss (UHL) and Childhood Development. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2018;6(1):74-81. doi: 10.1007/s40136-018-0185-5.
- Lieu, J. E. C. (2004). "Speech-Language and Educational Consequences of Unilateral Hearing Loss in Children". *Archives of Otolaryngology -Head and Neck Surgery* 130 (5): 524–530.

- Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2012.
- Peters, J. P., Ramakers, G. G., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation in children with unilateral hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*; Mar 2016.
- Ruth Litovsky. Development of the auditory system. *Handb Clin Neurol*. 2015;129:55-72. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00003-2.
- Sargent EW, Herrmann B, Hollenbeak CS, Bankaitis AE (July 2001). "The minimum speech test battery in profound unilateral hearing loss". *Otol. Neurotol*. 22 (4): 480–6.
- Welsh LW, Welsh JJ, Rosen LF, Dragonette JE (December 2004). "Functional impairments due to unilateral deafness". *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 113 (12): 987–93.
- Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D.. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; May 22 2019.

APPENDICE A
STRATEGIE DI RICERCA

ADULTI

Strategia di ricerca Q1, Q2, Q3, Q4:

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 23 gennaio 2023)

((("Cochlear"[Title/Abstract] AND (Implant*[Title/Abstract] OR Prosthes*[Title/Abstract])) OR ("Cochlear Implant*[Title/Abstract] OR "Cochlear Prosthesis Implant*[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*[Title] OR "metaanaly*[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) Filters: Adult: 19+ years

Records:529

Embase (1974 to 23 gennaio 2023)

#1 (cochlear NEXT/4 (implant* OR prosthes*)):ti,ab
#2 'cochlear implant*' OR 'cochlear prosthesis implant*':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 (#1 OR #2) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [very elderly]/lim)

Records: 312

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2023, Issue 11) in the Cochrane Library (searched 23 gennaio 2023)

#1 ((cochlear NEXT/4 (implant* OR prosthes*)):ti,ab,kw
#2 ('cochlear implant*' OR 'cochlear prosthesis implant*'):ti,ab,kw
#3 #1 OR #2
#4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees
#5 (adult*):ti,ab,kw
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6

Records: 307

BAMBINI

Strategia di ricerca Q1, Q2, Q3, Q4:

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 9 aprile 2023)

((("Cochlear"[Title/Abstract]) AND (Implant*[Title/Abstract] OR Prothes*[Title/Abstract])) OR ("Cochlear Implant*[Title/Abstract] OR "Cochlear Prosthesis Implant*[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis"[Title] OR "systematic review"[Title] OR "meta analy*"[Title] OR "metaanaly*"[Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract]))) Filters: Child: birth-18 years

Records: 381

Embase (1974 to 9 aprile 2023)

#1 (cochlear NEXT/4 (implant* OR prothes*)):ti,ab
#2 'cochlear implant*' OR 'cochlear prosthesis implant*':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 (#1 OR #2) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de) AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim)

Records: 202

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; 2023, Issue 4) in the Cochrane Library (searched 9 aprile 2023)

#1 ((cochlear NEXT/4 (implant* OR prothes*)):ti,ab,kw
#2 ('cochlear implant*' OR 'cochlear prosthesis implant*'):ti,ab,kw
#3 #1 OR #2
#4 MeSH descriptor: [Adult] explode all trees
#5 (adult*):ti,ab,kw
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6

Records: 105

Strategia di ricerca Q2 degli studi primari pubblicati tra luglio 2013 al 6 giugno 2023

MEDLINE (Pubmed) (luglio 2013 a 6 giugno 2023)

((("Cochlear"[Title/Abstract]) AND (Implant*[Title/Abstract] OR Prothes*[Title/Abstract])) OR ("Cochlear Implant*[Title/Abstract] OR "Cochlear Prosthesis Implant*[Title/Abstract])) AND (("bilateral cochlear

implant"[All Fields]) OR ("bilaterally implanted"[Title/Abstract])) Filters: Child: birth-18 years, from 2013/1/7 - 2023/6/6

Records: 90

Embase (luglio 2013 a 6 giugno 2023)

#1 (cochlear NEXT/4 (implant* OR prothes*)):ti,ab

#2 'cochlear implant*' OR 'cochlear prosthesis implant*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 (bilateral NEAR/2 'cochlear implant'):ti,ab

#5 'bilaterally implanted':ti,ab

#6 'bilateral cochlear implant':de

#7 #4 OR #5 OR #6

#8 #3 AND #7

#9 #3 AND #7 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim)

#10 #3 AND #7 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim) AND [01-07-2013]/sd NOT [07-06-2023]/sd

Records: 111

Strategia di ricerca Q3 degli studi primari pubblicati tra giugno 2015 al 6 giugno 2023

MEDLINE (Pubmed) (luglio 2013 a 7 giugno 2023)

((("Hearing Loss, Unilateral"[Mesh]) OR (((Unilateral OR "Single-Sided" OR "Single Sided" OR Asymmetr*) AND ("Hearing Loss" OR Deafness OR deaf*)))) AND (((("Cochlear"[Title/Abstract]) AND (Implant*[Title/Abstract] OR Prothes*[Title/Abstract])) OR ("Cochlear Implant"[Title/Abstract] OR "Cochlear Prosthesis Implant"[Title/Abstract]))) Filters: Child: birth-18 years

Records: 643

Embase (luglio 2013 a 7 giugno 2023)

#1 (cochlear NEXT/4 (implant* OR prothes*)):ti,ab

#2 'cochlear implant*' OR 'cochlear prosthesis implant*':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'unilateral hearing loss'/exp/mj

#5 (('single-sided' OR 'single sided' OR unilateral OR asymmetr*) NEAR/4 ('hearing deaf*' OR 'hearing loss' OR deafness OR deaf*)):ti,ab

#6 #4 OR #5

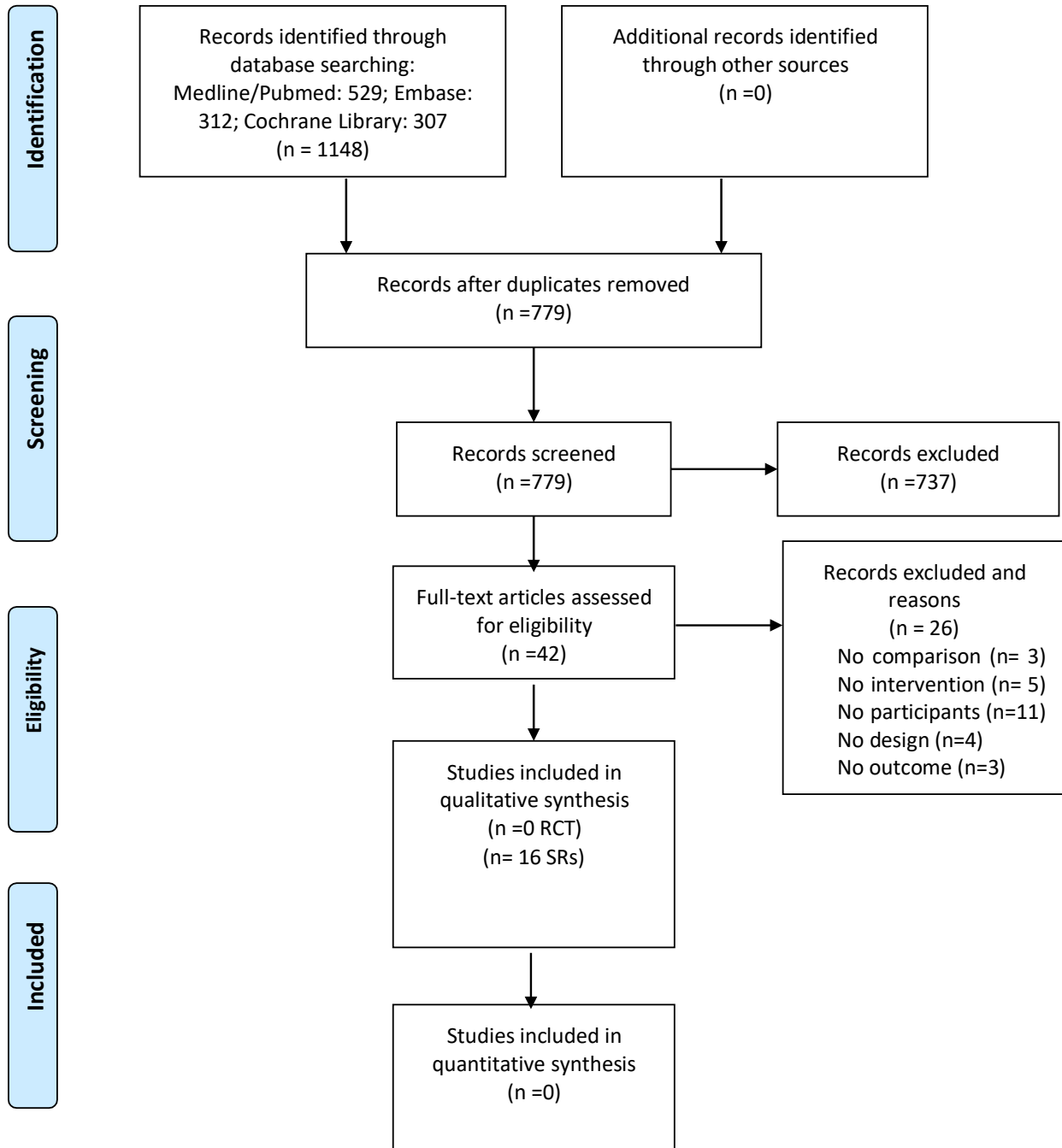
#7 #3 AND #6 AND ([newborn]/lim OR [infant]/lim OR [child]/lim OR [preschool]/lim OR [school]/lim OR [adolescent]/lim)

Records: 253

APPENDICE B
PRISMA FLOW, ETD
Q1



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare?



DOMANDA

Dovrebbe l'impianto cocleare (unilaterale, bilaterale simultaneo, bilaterale sequenziale) vs protesi acustiche, nessun intervento essere utilizzato per paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

POPULATION:	paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche
INTERVENTION:	l'impianto cocleare (unilaterale, bilaterale simultaneo, bilaterale sequenziale)
COMPARISON:	protesi acustiche, nessun intervento
MAIN OUTCOMES:	Esiti audiometrici/ percezione del linguaggio /riconoscimento parole o frasi/comunicazione; Benefici soggettivi; Qualità della vita ; localizzazione, Stimolazione del nervo facciale; Acufene; Inserzione dell'impianto incompleta; Vertigini; Complicanze cutanee ; Fallimenti;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	Il quesito è prioritario in quanto l'impianto cocleare permette di migliorare le performance uditive e di percezione verbale con conseguente miglioramento dell'inserimento sociale e lavorativo e quindi della qualità della vita.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		


GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: impianto cocleare unilaterale o bilaterale</p> <p>C: nessun intervento/protesi acustiche</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. 42 studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti (le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione si trovano nell'appendice 1).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Molte revisioni reperite con la ricerca e valutate da full text non specificavano nei criteri di inclusione se i partecipanti avessero sordità bilaterale profonda. Sono stati di conseguenza cercati gli studi primari per verificare la tipologia di pazienti inclusi. In numerosi casi questa informazione non era riportata nemmeno negli studi primari. Sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti erano affetti da sordità bilaterale profonda. In seguito a questa selezione sono state incluse 16 revisioni sistematiche pubblicate fra il 2010 e il 2022. Le revisioni includono in tutto 228 studi primari. La quasi totalità degli studi primari sono serie di casi o case report con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare. Nella gran parte degli studi primari i partecipanti hanno ricevuto impianto unilaterale. La gran parte delle revisioni non effettua meta-analisi a causa della eterogeneità degli studi relativamente agli strumenti utilizzati per valutare gli esiti di interesse, la durata del follow up e a causa della bassa qualità del reporting degli studi. Non è stato possibile estrarre i dati direttamente dagli studi primari in quanto erano troppo numerosi ed eterogenei e la sovrapposizione degli studi primari inclusi nelle revisioni era praticamente assente.</p> <p>Dieci revisioni includono pazienti con sordità bilaterale profonda di qualunque origine. Due revisioni includono solo pazienti con otosclerosi (Assiri 2022, Kondo 2022); una revisione include solo pazienti con sordità da neuropatia uditiva post sinaptica (Chaudhry 2020); una revisione include solo pazienti con malattia di Meniere (Di Berardino 2020); una include solo pazienti con sordità da siderosi superficiale (Tyler 2012) e una include solo pazienti con ipoacusia neurosensoriale mitocondriale (Zia 2020).</p> <p>Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche delle revisioni si rimanda all'appendice 2.</p>	<p>Il panel ritiene che i dati relativi alle revisioni che includono solo pazienti con neuropatia postsinaptica (n.7 casi) (Chaudhry 2015), siderosi superficiale (15 casi) (Tyler 2012) e ipoacusia neurosensoriale mitocondriale (9 casi) (Zia 2020) non sono generalizzabili alla popolazione generale con ipoacusia grave-profonda bilaterale simmetrica in quanto si tratta di patologie rare che ottengono benefici scarsi con l'impianto cocleare.</p>



La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne due che sono state giudicate di qualità bassa. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 47% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi.

Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica delle revisioni si rimanda alla appendice 3.

La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto.

9 revisioni hanno valutato gli effetti desiderabili (Chaudhry 2015, Berrettini 2011, Bond 2010, Buchmann 2020, Di Berardino 2020, Gaylor 2013, Tyler 2012, Zia 2020, Andries 2021).

Esiti	Impatto	No dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Esiti audiometrici/ percezione del linguaggio /riconoscimento parole o frasi/comunicazione	<p>8 revisioni hanno valutato questo esito (Chaudhry 2015, Berrettini 2011, Bond 2010, Buchmann 2020, Di Berardino 2020, Gaylor 2013, Tyler 2012, Zia 2020).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Case report di 7 casi di Neuropatia post-sinaptica: Nessun beneficio: 2 partecipanti; beneficio significativo: 2 partecipanti; beneficio modesto: 3 partecipanti (Chaudhry 2015) • Benefici osservati in entrambi gli studi considerati (Berrettini 2011, 2 studi, 194 partecipanti) • Tutti gli studi in favore di impianti cocleari (tre trend, due statisticamente significativi) (Bond 2010, 5 studi) • Tutti gli studi riportano miglioramento della percezione 	(studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5,6,7,8}	 <p>Molto bassa^a</p>

	<p>del linguaggio (Butchmann 2020, 18 studi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento del riconoscimento parole o frasi in tutti gli studi (Di Berardino 2020, 3 studi, 38 partecipanti) • Comunicazione: miglioramento in tutti gli studi (Gaylor 2013, 17 studi, 2885 partecipanti) • Riconoscimento parole o frasi: beneficio evidente mantenuto nel tempo: 7/15; beneficio limitato/nessun beneficio: 6/15; beneficio iniziale non mantenuto: 2/15. Miglioramento Mediano: 60% (Tyler 2012, 15 case report di pazienti con siderosi superficiale) • Riconoscimento parole o frasi: miglioramento in tutti i soggetti (Zia 2020, 8 case report, 9 partecipanti) 			
Benefici soggettivi	<p>Valutazione con questionario SSQ: 1 revisione ha valutato questo esito: miglioramenti significativi in tutti gli studi che hanno valutato questo esito (Andries 2021, 11 studi)</p>	(studi osservazionali) ⁹	 <p>Molto bassa^{a,b}</p>	
Qualità della vita	<p>4 revisioni hanno valutato questo esito (Andries 2021, Bond 2010, Di Berardino 2020, Gaylor 2013)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valutata con scale specifiche (NCIQ, HHI-E). Miglioramento significativo in tutti gli studi che hanno valutato questo esito (Andries 2021, 8 studi) 	(studi osservazionali) ^{5,6,8,9}	 <p>Moderata</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> ● Valutata con scale generiche: risultati variabili da studio a studio (Andries 2021, 4 studi) ● Miglioramento osservato in tutti gli studi che valutano questo esito (3 statisticamente significativi, 1 trend) (Bond 2010, 4 studi) ● Miglioramento osservato in tutti gli studi che valutano questo esito (Di Berardino 2020, 3 studi,) ● Scale generiche: pre vs post CI: SMD: 1.05 (95%CI 0.91-1.19) (Gaylor 2013, 9 studi) ● Scale specifiche (Cochlear implant–relevant QOL): pre vs post CI: SMD: 1.71 (95%CI1.15-2.27) (Gaylor 2013, 5 studi) ● Scale specifiche (Otologically relevant QOL) pre vs post CI: SMD: 1.24 (95%CI1.00-1.48) (Gaylor 2013, 5 studi) 	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Zia, N., Nikookam, Y., Muzaffar, J., Kullar, P., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Mitochondrial Hearing Loss: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol; Jan 2021. 2. Tyler, G. K., Martin, T. P., Baguley, D. M.. Systematic review of outcome of cochlear implantation in superficial siderosis. Otol Neurotol; Aug 2012. 3. Chaudhry, D., Chaudhry, A., Muzaffar, J., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol; Dec 2020. 4. Buchman, C. A., Gifford, R. H., Haynes, D. S., Lenarz, T., O'Donoghue, G., Adunka, O., Biever, A., Briggs, R. J., Carlson, M. L., Dai, P., Driscoll, C. L., Francis, H. W., Gantz, B. J., Gurgel, R. K., Hansen, M. R., Holcomb, M., Karltorp, E., Kirtane, M., Larky, J., Mylanus, E. A. M., Roland, J. T., Jr., Saeed, S. R., Skarzynski, H., Skarzynski, P. H., Syms, M., Teagle, H., Van de Heyning, P. H., Vincent, C., Wu, H., Yamasoba, T., Zwolan, T.. Unilateral Cochlear Implants for Severe, Profound, or Moderate Sloping to Profound Bilateral Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Consensus Statements. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; Oct 1 2020. 5. Bond, M., Elston, J., Mealing, S., Anderson, R., Weiner, G., Taylor, R., Stein, K.. Systematic reviews of the effectiveness and cost-effectiveness of multi-channel unilateral cochlear implants for adults. Clin Otolaryngol; Apr 2010. 6. Gaylor, J. M., Raman, G., Chung, M., Lee, J., Rao, M., Lau, J., Poe, D. S.. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; Mar 2013. 		

	<p>7. Berrettini, S., Baggiani, A., Bruschini, L., Cassandro, E., Cuda, D., Filippo, R., Palla, I., Quaranta, N., Forli, F.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. Acta Otorhinolaryngol Ital; Oct 2011.</p> <p>8. Di Berardino F, Conte, C, Turatid, F, Ferraronid, Zanettia, D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY; 2020.</p> <p>9. Andries, E., Gilles, A., Topsakal, V., Vanderveken, O. M., Van de Heyning, P., Van Rompaey, V., Mertens, G.. Systematic Review of Quality of Life Assessments after Cochlear Implantation in Older Adults. Audiol Neurootol; 2021.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: gli studi senza un gruppo di controllo e mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti</p> <p>b. Abbassiamo due livelli per imprecisione della stima: non sono state fatte metanalisi e i risultati degli studi inclusi sono riportati in modo molto carente.</p>	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: impianto cocleare unilaterale o bilaterale</p> <p>C: nessun intervento/protesi acustiche</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. 42 studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti (le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione si trovano nell'appendice 1).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Molte revisioni reperite con la ricerca e valutate da full text non specificavano nei criteri di inclusione se i partecipanti avessero sordità bilaterale profonda. Sono stati di conseguenza cercati gli studi primari per verificare la tipologia di pazienti inclusi. In numerosi casi questa informazione non era riportata nemmeno negli studi primari. Sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti erano affetti da sordità bilaterale profonda. In seguito a questa selezione sono state incluse 16 revisioni</p>	<p>La letteratura trovata non tiene conto dei fattori prognostici legati alle patologie otologiche concomitanti e all'anatomia delle strutture dell'orecchio medio e interno.</p>

sistematiche pubblicate fra il 2010 e il 2022. Le revisioni includono in tutto 228 studi primari. La quasi totalità degli studi primari sono serie di casi o case report con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare. Nella gran parte degli studi primari i partecipanti hanno ricevuto impianto unilaterale. La gran parte delle revisioni non effettua meta-analisi a causa della eterogenia degli studi relativamente agli strumenti utilizzati per valutare gli esiti di interesse, la durata del follow up e a causa della bassa qualità del reporting degli studi. Non è stato possibile estrarre i dati direttamente dagli studi primari in quanto erano troppo numerosi ed eterogenei e la sovrapposizione degli studi primari inclusi nelle revisioni era praticamente assente.

Dieci revisioni includono pazienti con sordità bilaterale profonda di qualunque origine. Due revisioni includono solo pazienti con otosclerosi (Assiri 2022, Kondo 2022); una revisione include solo pazienti con sordità da neuropatia uditiva post sinaptica (Chaudry 2020); una revisione include solo pazienti con malattia di Meniere (Di Bernardino 2020); una include solo pazienti con sordità da siderosi superficiale (Tyler 2012) e una include solo pazienti con ipoacusia neurosensoriale mitocondriale (Zia 2020).

Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche delle revisioni si rimanda all'appendice 2.





La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne due che sono state giudicate di qualità bassa. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 47% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi.


Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica delle revisioni si rimanda alla appendice 3.

La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto.

9 revisioni hanno valutato gli eventi avversi (Kondo 2022, Assiri 2022, Ramakers 2015, Di Bernardino 2020, Ibrahim 2017, Hansel 2018, Ekman 2023, Chaudry 2020, Layfield 2021)

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Stimolazione del nervo facciale	<ul style="list-style-type: none"> • 12% dei partecipanti (Assiri 2022: 19 studi, 329 partecipanti) • 18% (95%CI 12%-27%) (Kondo 2022, 20 studi, 391 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa

Acufene	<ul style="list-style-type: none"> • 15% dei partecipanti (Assiri 2022: 3 studi, 38 partecipanti) • 47% dei partecipanti (Di Berardino 2020: 2 studi, 17 partecipanti con malattia di Meniere) • Insorto dopo l'intervento: 7/124 (5.6%) (Ramakers 2015: 5 studi, 124 partecipanti) - • Pre-esistente e peggiorato con l'intervento: 27/369 (7.3%)(Ramakers 2015: 7 studi, 369 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{2,3,4}	 Bassa
Inserzione dell'impianto incompleta	<ul style="list-style-type: none"> • 11.9% dei partecipanti (Assiri 2022: 6 studi, 143 partecipanti) • 10% dei partecipanti (95%CI 7%-15%) (Kondo 2022 21 studies, 345 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2}	 Bassa
Vertigini	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione in 2 studi, nessun cambiamento: 1 studio (Di Berardino 2020: 3 studi, 38 pazienti con malattia di Meniere) • 20-29 anni: 6.2%; 30-39 anni: 2.2%; 40-49 anni: 11.3%; 50-59 anni: 21.2%; 60-69 anni: 23.5%; 70-79 anni: 30.9% 80-89 anni: 14.6% (Hansel 2022: 27 studi, 2651 partecipanti) • Posturografia: non differenze (Ibrahim 2017: 2 studi, n partecipanti NR) • Dizziness handicap inventory (DHI): non differenze: MD: -14.97 (95%CI -44.14 to 14.23)(Ibrahim 2017: 4 studi, n partecipanti NR) 	(studi osservazionali) ^{4,5,6}	 Bassa
Complicanze cutanee	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione, ematoma: 6.2% (Ekman 2022: 11 studi, 2026 impianti). • Una revisione (Chaudhry 2015) include 7 case report e non riporta nessuna complicanza 	(studi osservazionali) ^{7,8}	 Bassa

	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="537 180 728 311">Fallimenti</td> <td data-bbox="728 180 1209 311">5.5% (una revisione; Layfield 2021: 10 studi, 5353 impianti)</td> </tr> </table>	Fallimenti	5.5% (una revisione; Layfield 2021: 10 studi, 5353 impianti)	(studi osservazionali) ⁹	 Bassa	
Fallimenti	5.5% (una revisione; Layfield 2021: 10 studi, 5353 impianti)					
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope; Sep 9 2022. 2. Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. Eur Arch Otorhinolaryngol; Jul 2022. 3. Ramakers, G. G., van Zon, A., Stegeman, I., Grolman, W.. The effect of cochlear implantation on tinnitus in patients with bilateral hearing loss: A systematic review. Laryngoscope; Nov 2015. 4. Di Bernardino F, Conte, C, Turatid, F, Ferraronid, Zanettia, D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY; 2020. 5. Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. J Otolaryngol Head Neck Surg; Jun 8 2017. 6. Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Cordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. Laryngoscope; Sep 2018. 7. Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. Laryngoscope; Feb 2023. 8. Chaudhry, D., Chaudhry, A., Muzaffar, J., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol; Dec 2020. 9. Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. Otol Neurotol; Mar 1 2021. 						

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza dell'evidenza è stata considerata MODERATA per l'esito qualità della vita, MOLTO BASSA per gli esiti audiometrici/ percezione del linguaggio /riconoscimento parole o frasi/comunicazione e, MOLTO BASSA per l'esito benefici soggettivi.</p> <p>La certezza dell'evidenza è stata considerata BASSA per gli esiti indesiderabili.</p> <p>La certezza è stata considerata molto bassa in quanto deriva da studi osservazionali con valutazione pre-post che non sempre aggiustano per coefficiente di correlazione nelle analisi statistiche per quanto riguarda gli esiti audiometrici/ percezione del linguaggio /riconoscimento parole o frasi/comunicazione.</p> <p>La certezza è stata alzata di un livello per l'esito qualità della vita per la dimensione dell'effetto grande e in quanto l'analisi aggiusta per il coefficiente di correlazione.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'esito qualità della vita sia l'esito con importanza maggiore che guida la formulazione della raccomandazione.</p>

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il pane ha ritenuto che complessivamente i pazienti privilegino i benefici ottenuti rispetto agli effetti indesiderati, i quali si manifestano occasionalmente.</p>
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 23 gennaio 2023. Sono stati individuati 313 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p>	<p>I costi dell'impianto cocleare (kit completo composto da parte interna+processore esterno) sono variabili da regione a regione e talora anche all'interno della stessa regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. Il costo varia da € 14000 a €21000.</p> <p>Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG), anch'esso variabile da regione a regione.</p>

Voce	Costi
Valutazione procedurale	
Diagnosi	35,00 euro
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro
Risonanza magnetica	90,00 euro
TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, roccia petrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia	1.600,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multipla (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodi nella coclea) compresa mastoidectomia	2.400,00 euro
Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro
Valutazione post-procedurale	
Mappaggio per impianto cocleare binaurale	64,00
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	
--	---------------------------------------	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 60 articoli; una revisione sistematica del 2010 (Bond 2010) e due studi più recenti sono stati inclusi (Gumbie 2021, Cutle 2022) per il confronto impianto cocleare unilaterale rispetto a protesi impiantabili o nessun intervento; una revisione sistematica del 2018 per il confronto tra impianto cocleare bilaterale sequenziale rispetto al non intervento (Ontario Health Assessment, 2018).</p> <p>La revisione sistematica di Bond et al. del 2010 ha incluso 4 studi di costo-utilità.</p> <p>Tutti e quattro gli studi hanno presentato e utilizzato modelli decisionali per la produzione delle stime di costi e utilità.</p> <p>Tali modelli erano basati su programmi di impianto cocleare condotti nel servizio sanitario nazionale del Regno Unito. Tutti gli studi hanno esaminato i costi e gli effetti dell'impianto cocleare come trattamento e riportato la costo-utilità degli impianti cocleari rispetto ad adulti non impiantati o rispetto alla condizione pre impianto. Tutti gli studi hanno considerato l'aspettativa di vita media come orizzonte temporale.</p> <p>Nelle tabelle seguenti vengono riportate le caratteristiche degli studi inclusi e la sintesi dei loro risultati</p>	

Reference	Study type	Analysis type	Participants, country/setting	Comparators/comparisons	Perspective
UK Cochlear Implant Study Group, ⁹	Prospective cohort study & decision model	CUA	Profoundly hearing-impaired post-lingually deafened adults received multi-channel cochlear implants, in 13 hospitals in the UK NHS	Unilateral implant No implant	UK NHS
Summerfield <i>et al.</i> ¹⁹	Empirical utility elicitation study & decision model	CUA	Adults undergoing unilateral implantation who did not benefit from hearing aids or benefited marginally, in 14 hospitals in the UK NHS (using HUI-II), and staff and volunteers in 1 Medical Research Council research unit (for TTO exercise)	Unilateral implantation <i>versus</i> no implant Unilateral implantation <i>versus</i> hearing aids	UK NHS
Summerfield <i>et al.</i> ²⁰	Decision model	CUA	Post-lingually deafened adults receiving an cochlear implant in the UK	Unilateral implant No implant	UK NHS
Summerfield & Marshall ²¹	Empirical utility elicitation study & decision model	CUA	Profoundly post-lingually deafened adults who received cochlear implant under the UK National Cochlear Implantation Programme (1990–1994) at hospitals in England, Scotland, and Northern Ireland	22-channel implant* No implant	UK NHS

*Almost certainly only unilateral.

Study	Analysis year	Setting	Source of effectiveness data	Comparator	ICER*
UK Cochlear Implant Study Group, ⁹	Resources 1998/9, costs 2001/2	13 hospitals in the UK NHS	The study cohort	Unilateral implantation versus no intervention	£27 142 per QALY (or £17 625)‡
Summerfield <i>et al.</i> ¹⁹	2000	UK, 14 hospitals in the UK NHS and 1 Medical Research Council research unit	Subset of patients subsequently reported by the UK Cochlear Implant Study Group. Volunteers with normal hearing recruited specifically for the study for their knowledge of the impacts of deafness and cochlear implantation.	Unilateral implantation versus no intervention Unilateral implantation versus hearing aids	£16 774 per QALY £27 401 per QALY
Summerfield <i>et al.</i> ²⁰	1996	UK	Study by Summerfield and Marshall 1995	Unilateral implantation versus no intervention	£13 300 per QALY
Summerfield & Marshall ²¹	1991/2	UK, the Adult Cochlear Implant Programmes at hospitals in England, Scotland, and Northern Ireland	Theoretical mappings of data from the programme onto various health-state classification systems (e.g. HUI and EuroQol) Empirical: visual analogue scales used in the programme	22-channel implant† versus no implant	£11 440 per QALY

ICER, incremental cost-effectiveness ratio.

*Values are those reported in original papers in the currency used in those papers.

†Not stated, but known to be exclusively unilateral implantation.

‡Using the conversion rate of £1 = €1.54 as reported in the original paper.

Successivamente sono stati pubblicati altri due studi (Gumbie 2021 e Cutler 2022)

Gumble et al. 2021 ha sviluppato dei modelli di Markov con un orizzonte temporale a vita per stimare benefici e costi degli impianti cocleari unilaterali, rispetto alle protesi acustiche, dal punto di vista del sistema sanitario svedese. In questo studio i costi e i benefici sono stati scontati al tasso del 3 % annuo, in linea con le raccomandazioni nazionali in Svezia. Nessun costo diretto o indiretto a carico del paziente è stato inserito nel modello.

Di seguito i risultati del modello.

	Comparator Hearing aid		Intervention Unilateral Cochlear Implant	
	Cost (SEK)	QALY	Cost (SEK)	QALY
Base Case				
Mean Values	7776	5,74	442,923	8,84
Incremental Values	–		435,147	3,10
ICER (Cost/QALY)	–		140,474	
Scenario Analysis – Lowering the Average Starting age from 61 years to 50 years				
Mean Values	11,072	8,01	500,376	12,15
Incremental Values	–		489,304	4,14
ICER (Cost/QALY)	–		118,232	
Scenario Analysis – Increasing the Frequency of Processor Upgrade from every 9 years to every 5 years				
Mean Values	7776	5,74	513,223	8,84
Incremental Values	–		505,447	3,10
ICER (Cost/QALY)	–		163,169	
Scenario Analysis – Increasing the Proportion eligible after triage from 56 to 70%				
Mean Values	7776	5,74	432,048	8,84
Incremental Values	–		424,272	3,10
ICER (Cost/QALY)	–		136,964	
Scenario Analysis – Lower age, Increasing Upgrade Frequency and Increasing the Proportion eligible after triage				
Mean Values	11,072	8,01	585,296	12,15
Incremental Values	–		574,224	4,14
ICER (Cost/QALY)	–		138,751	

Abbreviations: ICER incremental cost-effectiveness ratio, QALY quality adjusted life years

Lo studio di Cutle et al. 2022 ha effettuato un'analisi costo-utilità utilizzando un modello di Markov per confrontare gli UCI rispetto a protesi uditive o no intervento per persone con perdite uditive da gravi a profonde. Sono stati acquisiti la qualità della vita correlata alla salute, i potenziali eventi avversi, gli aggiornamenti del dispositivo e il guasto del dispositivo. I costi unitari sono stati derivati principalmente dai dati NHS. Il tasso di sconto considerato è stato del 3.5% e mentre per l'orizzonte temporale si è considerata la durata della vita.

Nella tabella seguente sono riportati i risultati

Strategy	Reference case		ICER (£ per QALY)
	Cost (£)	QALY	
<i>Deterministic results</i>			
Hearing aids^a			
Hearing aid	464	6.78	
Unilateral cochlear implant	38,449	9.96	
Difference	37,985	3.18	11,946
No hearing aids^b			
No hearing aid	0	6.26	
Unilateral cochlear implant	38,449	9.92	
Difference	38,449	3.66	10,499
<i>Probabilistic results^c</i>			
Hearing aids			
Mean difference	38,465	3.18	12,390
Confidence interval (2.5%)	20,547	3.46	5,943
Confidence interval (97.5%)	62,233	2.68	23,261
No hearing aids			
Mean difference	38,807	3.66	10,634
Confidence interval (2.5%)	20,307	3.63	5,594
Confidence interval (97.5%)	69,113	3.64	19,013

ICER incremental cost-effectiveness ratio; *QALY* quality adjusted life years

^aPatients that wore a hearing aid prior to a cochlear implant and received some benefit (score of 1% to 50% on a BKB test)

^bPatients that did not wear a hearing aid prior to a cochlear implant because they did not receive a benefit (score of zero on a BKB test)

^cDerived from Monte Carlo simulation using 10,000 iterations

In conclusione, le valutazioni economiche condotte nel Regno Unito indicano che l'impianto cocleare unilaterale negli adulti con sordità grave/profonda è probabilmente conveniente rispetto al non impianto o alle protesi acustiche (willingness to pay per un QALY (i.e. <£30 000 o <€50 000 per QALY guadagnati)).

L'analisi economica condotta in Svezia indica che l'impianto cocleare unilaterale è un'opzione conveniente per migliorare dell'udito negli adulti svedesi con sordità da severa a profonda e che beneficiano dalle protesi acustiche (WTP SEK 250,000 per QALY guadagnati).

Anche per l'analisi del 2022 condotta in UK l'impianto cocleare unilaterale risulta conveniente sia rispetto alle protesi acustiche sia rispetto al non intervento (willingness to pay per un QALY guadagnati £20 000 per QALY guadagnati).

Infine, è stata inclusa la revisione sistematica di studi di costo-efficacia (Ontario Health Assessment, 2018).

Dalla revisione sistematica sono stati estrapolati solo i dati relativi ai 2 studi condotti sugli adulti e che affrontavano il quesito di interesse (BCI sequenziale vs no intervento).

Nella tabella seguente sono riportate tutte le informazioni

Nome, anno, paese	Analisi, prospettiva, orizzonte temporale	Popolazione	Intervento/ confronto	Misura QoL	Cost-effectiveness
Chen, 2014, Kutubath eem, 2015 Canada	CUA, Sanità pubblica, orizzonte temporale: 25 anni	Adulti, severe to profound hearing loss, no benefit from hearing aids	BCI (sequenziale) o intervento	HUI-3, EQ-5D, TTO, VAS, misurate indirettamente sulla popolazione target dello studio	ICER (USD: HUI-3, EQ-5D, VAS, TTO) BCI (sequenziale) vs. No intervento: \$14,658/QALY \$24,837/QALY \$22,353/QALY \$15,416/QALY
Bichay, 2008, USA	CUA Sanità pubblica, Lifetime horizon	Adulti e bambini (6-79 anni), postlingually deaf, severe to profound hearing loss	BCI (sequenziale) o intervento	HUI-3 misurata direttamente sulla popolazione target dello studio prima dell'impianto cocleare	ICER (GBP, 5% sconto) BCI (sequenziale) vs. No intervento: \$23,345/QALY

In conclusione,

l'impianto cocleare bilaterale sequenziale risulta potenzialmente conveniente rispetto al non intervento negli adulti con risultati variabili.

Le variazioni potrebbero essere dovute a differenze nelle misure di utilità e nei metodi di elicitazione utilizzati, nonché differenze nel disegno dello studio, orizzonte temporale, prospettiva del pagatore e struttura dell'analisi.

Equity What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input checked="" type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori e ne sono stati inclusi due (Gawłowska 2020, Cheung 202)</p> <p>Gawłowska 2020</p> <p>In questo studio si sono esaminate la soddisfazione e le problematiche evidenziate dai pazienti per l'impianto, per l'intervento e per l'assistenza post-operatoria e negli anni successivi.</p> <p>Sono stati inviati questionari online a 1.906 pazienti con IC; il tasso di risposta è stato del 33%. Sono stati quindi analizzati 630 questionari nei quali venivano raccolti anche dati demografici: sesso, età dell'impianto, impianto mono o bilaterale, luogo di residenza e clinica in cui è avvenuto l'intervento.</p> <p>Uno dei problemi osservati è stata la durata dei tempi di attesa per l'impianto. L'attesa mediana per un impianto è stata di 3-6 mesi. L'analisi ha mostrato notevoli differenze dei tempi di attesa in base all'età del paziente: il 75% dei pazienti più giovani è stato impiantato entro 6 mesi dall'idoneità mentre, per i soggetti più anziani, la soglia del 75% dei pazienti impiantati è stata raggiunta entro i 12 mesi dall'idoneità.</p> <p>Secondo il 66% dei pazienti adulti, le visite erano sufficientemente frequenti, mentre per il 34% degli intervistati erano troppo rare. La soddisfazione per la frequenza delle visite non era correlata in modo significativo né all'età né al sesso dei pazienti. Le maggiori differenze di soddisfazione sembrano invece essere correlate al tempo di utilizzo dell'impianto: il 10% dei pazienti insoddisfatti ha utilizzato IC per meno di 5 anni, il 22% da 5 a 7 anni, il 25% da 8 anni e più. Infine, il livello di soddisfazione per l'impianto sembra anche dipendere dalla distanza percorsa per raggiungere il centro ospedaliero: il 56% dei pazienti adulti, infatti, ha dichiarato che se ci fosse stato un centro più</p>	<p>Il panel ha ritenuto che le cure siano abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale.</p> <p>I panel ha ritenuto che i due studi inclusi non siano rilevanti perché non specchiano la realtà italiana.</p>

	<p>vicino alla propria residenza si sarebbe affidato a quest' ultimo con meno problemi. Uno degli obiettivi futuri pertanto dovrebbe essere quello di facilitare l'accesso all'impianto in tutte le regioni della Polonia.</p> <p>Cheung 2023</p> <p>Lo studio analizza le problematiche dovute alla distanza percorsa dai pazienti per raggiungere i centri abilitati alla diagnosi e cura dei problemi uditivi e se esiste una differenza di opportunità di cura a causa della situazione economica e culturale dei soggetti.</p> <p>Per tale scopo sono stati analizzati i dati di 201 bambini e 623 adulti attraverso due indici: IRSAD per la situazione socioeconomica e IEO per quella culturale e educativa. Entrambi questi indici hanno evidenziato il fatto che i ceti meno abbienti e culturalmente più modesti avevano decisamente più problemi a raggiungere i centri per la diagnosi e la cura dei problemi uditivi. In conclusione, quindi, il problema della distanza per l'accesso all'IC in Australia è importante. È necessario, quindi, prestare maggiore attenzione soprattutto per coloro che appartengono a gruppi socioeconomici e educativi più bassi, per garantire l'equità di accesso tra i diversi contesti socioeconomici e di livello educativo.</p>	
--	---	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori e ne sono stati inclusi due (Balachandra 2021, Mangan 2022)</p> <p>Balachandra 2021</p> <p>L'impianto cocleare (IC) è un trattamento poco utilizzato negli Stati Uniti per ragioni ancora poco chiare. Questo studio cerca di analizzarne le motivazioni, attraverso un sondaggio proposto ad alcuni adulti candidati all'impianto. Per tale motivo sono stati selezionati 199 pazienti a cui è stato proposto l'intervento tra dicembre 2010 e dicembre 2018. A questi è stato proposto un sondaggio di 21 domande, volto a valutare le preoccupazioni dei pazienti nei confronti dell'intervento, i rischi chirurgici, l'adattamento, i costi e la mancanza di benefici. È stato anche chiesto l'eventuale utilizzo di apparecchi acustici e la familiarità con altri utilizzatori di IC. Il sondaggio è stato somministrato sia a pazienti che non hanno optato per l'IC e a un gruppo di controllo che alla fine ha optato per l'IC, via e-mail o telefono. Sono state ricevute cinquantadue risposte al sondaggio, di cui 27 pazienti che non hanno effettuato l'IC e 25 pazienti che hanno poi effettuato l'intervento.</p> <p>La convinzione che l'IC non avrebbe migliorato in modo significativo la capacità di comunicare è stato il problema più comunemente segnalato, seguito dal processo di recupero post-operatorio e dai rischi dell'intervento.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente.</p>

	<p>Mangan 2022</p> <p>L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare le problematiche che scoraggiano i pazienti adulti a procedere con l'impianto cocleare. A tale scopo è stata effettuata un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di 113 pazienti che sono stati ritenuti candidabili all'impianto cocleare tra gennaio del 2019 e agosto del 2021. Dei 113 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione, 75 (66,3%) sono stati sottoposti a impianto cocleare e 38 (33,6%) hanno deciso di rinviare l'intervento. È stata condotta un'intervista con tutti i soggetti. Confrontando i due gruppi, non c'era alcuna differenza per età (67,1 anni contro 68,5 anni; p = 0,690) e nemmeno per sesso. La paura di perdere l'udito residuo è stata la paura più importante dichiarata, seguita dalla salute generale e dalle preoccupazioni economiche.</p> <p>Dedicare più tempo a informare i pazienti sulle percentuali di successo e di fallimento dell'impianto cocleare può ridurre i dubbi e le paure che i pazienti hanno nei confronti dell'intervento.</p>	
<p>Feasibility Is the intervention feasible to implement?</p>		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text cinque lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il pane ha ritenuto che non ci siano problemi di fattibilità sul territorio nazionale.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

GIUDIZI							
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ●
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i soggetti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel raccomanda di utilizzare l'impianto cocleare (unilaterale, bilaterale simultaneo, bilaterale sequenziale) rispetto le protesi acustiche/nessun intervento (raccomandazione "forte a favore" con una certezza delle prove moderata).

Subgroup considerations

Per pazienti affetti da neuropatia uditiva, pazienti anziani, pazienti con sordità preverbale o con malformazioni dell'orecchio maggiore e/o patologie otologiche associate, l'impianto cocleare è comunque raccomandato anche se talora i benefici conseguiti possono essere inferiori

Implementation considerations

È indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

È indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, audioprotesista)

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Monitoring and evaluation

È auspicabile la raccolta sistematica dei risultati degli IC su un data base (possibilmente) Nazionale, in base a protocolli standard (concordati a livello di società scientifiche o commissioni di esperti) per ottenere un monitoraggio a lungo termine

Research priorities

È auspicabile predisporre di studi su controllati su campioni numerosi, omogenei, e con una valutazione standardizzata degli esiti per effettuare metanalisi accurate.

Sarebbe auspicabile la creazione di un database nazionale (possibilmente coordinato dal Ministero o da un Ente indipendente) per la raccolta dei dati relativi agli IC negli adulti (ed, allo stesso modo, per i casi pediatrici) in modo da avviare studi prospettici (oltre che retrospettivi)

REFERENCES SUMMARY

- Andries, E., Gilles, A., Topsakal, V., Vanderveken, O. M., Van de Heyning, P., Van Rompaey, V., Mertens, G.. Systematic Review of Quality of Life Assessments after Cochlear Implantation in Older Adults. *Audiol Neurootol*; 2021.
- Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jul 2022.
- Balachandra, S., Tolisano, A. M., Qazi, S., Hunter, J. B.. Self-Identified Patient Barriers to Pursuit of Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2021.Mangan, A. R., Davis, K. P., Anzalone, C. L., Saadi, R. A., Dornhoffer, J. L., King, D. L.. Assessing Patient Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2022.
- Berrettini, S., Baggiani, A., Bruschini, L., Cassandro, E., Cuda, D., Filipo, R., Palla, I., Quaranta, N., Forli, F.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.Tyler, G. K., Martin, T. P., Baguley, D. M.. Systematic review of outcome of cochlear implantation in superficial siderosis. *Otol Neurotol*; Aug 2012.
- Bond, M., Elston, J., Mealing, S., Anderson, R., Weiner, G., Taylor, R., Stein, K.. Systematic reviews of the effectiveness and cost-effectiveness of multi-channel unilateral cochlear implants for adults. *Clin Otolaryngol*; Apr 2010.
- Buchman, C. A., Gifford, R. H., Haynes, D. S., Lenarz, T., O'Donoghue, G., Adunka, O., Biever, A., Briggs, R. J., Carlson, M. L., Dai, P., Driscoll, C. L., Francis, H. W., Gantz, B. J., Gurgel, R. K., Hansen, M. R., Holcomb, M., Karltorp, E., Kirtane, M., Larky, J., Mylanus, E. A. M., Roland, J. T., Jr., Saeed, S. R., Skarzynski, H., Skarzynski, P. H., Syms, M., Teagle, H., Van de Heyning, P. H., Vincent, C., Wu, H., Yamasoba, T., Zwolan, T.. Unilateral Cochlear Implants for Severe, Profound, or Moderate Sloping to Profound Bilateral Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Consensus Statements. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Oct 1 2020.
- Chaudhry, D., Chaudhry, A., Muzaffar, J., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *J Int Adv Otol*; Dec 2020.
- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Di Bernardino F, Conte,C,Turatid,F,Ferraronid,Zanettia,D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY*; 2020.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gawłowska, M., Wierzbicka, M., Kida, M., Obrębowska, Z.. The survey of parents; and adults recipients; satisfaction with cochlear implantation determined by the place of residence. *Otolaryngol Pol*; Aug 3 2020.
- Gaylor, J. M., Raman, G., Chung, M., Lee, J., Rao, M., Lau, J., Poe, D. S.. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2013.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jun 8 2017.
- Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Sep 9 2022.Gumbie, M., Olin, E., Parkinson, B., Bowman, R., Cutler, H.. The cost-effectiveness of Cochlear implants in Swedish adults. *BMC Health Serv Res*; Apr 8 2021.
- Cutler, H., Gumbie, M., Olin, E., Parkinson, B., Bowman, R., Quadri, H., Mann, T.. The cost-effectiveness of unilateral cochlear implants in UK adults. *Eur J Health Econ*; Jul 2022.
- Ontario, Health,Quality. Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.
- Ramakers, G. G., van Zon, A., Stegeman, I., Grolman, W.. The effect of cochlear implantation on tinnitus in patients with bilateral hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*; Nov 2015.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Zia, N., Nikookam, Y., Muzaffar, J., Kullar, P., Monksfield, P., Bance, M.. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Mitochondrial Hearing Loss: A Systematic Review and Narrative Synthesis. *J Int Adv Otol*; Jan 2021.

Appendici EtD Q1

1. Elenco studi esclusi e motivi di esclusione Q1

Referenza	Motivo di esclusione
1. Alahmadi A, Abdelsamad Y, Salamah M, Alenzi S, Badr KM, Alghamdi S, et al. Cochlear implantation in adults and pediatrics with enlarged vestibular aqueduct: a systematic review on the surgical findings and patients' performance. <i>European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS)</i>	Non partecipanti (Tutti gli studi includono bambini o popolazione mista senza risultati separati per adulti)

	: affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2022;279(12):5497-509. Epub 2022/07/01. doi: 10.1007/s00405-022-07511-7. PubMed PMID: 35771280.	
2.	Assouly KKS, van Heteren JAA, Stokroos RJ, Stegeman I, Smit AL. Cochlear implantation for patients with tinnitus - A systematic review. Progress in brain research. 2021;260:27-50. Epub 2021/02/28. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.06.013. PubMed PMID: 33637223.	Non partecipanti
3.	Bartindale MR, Tadokoro KS, Kircher ML. Cochlear Implantation in Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Literature Review. Journal of neurological surgery Part B, Skull base. 2019;80(6):632-9. Epub 2019/11/22. doi: 10.1055/s-0038-1676768. PubMed PMID: 31750050; PubMed Central PMCID: PMC6864424.	Non partecipanti
4.	Biggs K, Lovett A, Metcalfe C, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Pendred syndrome: A Systematic Review and Narrative Synthesis. The journal of international advanced otology. 2020;16(3):432-42. Epub 2020/11/03. doi: 10.5152/jao.2020.9039. PubMed PMID: 33136026; PubMed Central PMCID: PMC7901456.	Non partecipanti
5.	Colby S, Orena AJ. Recognizing Voices Through a Cochlear Implant: A Systematic Review of Voice Perception, Talker Discrimination, and Talker Identification. Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR. 2022;65(8):3165-94. Epub 2022/08/05. doi: 10.1044/2022_jslhr-21-00209. PubMed PMID: 35926089; PubMed Central PMCID: PMC9911123.	Non intervento (No obiettivo di interesse)
6.	Crathorne L, Bond M, Cooper C, Elston J, Weiner G, Taylor R, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of bilateral multichannel cochlear implants in adults with severe-to-profound hearing loss. Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. 2012;37(5):342-54. Epub 2012/08/30. doi: 10.1111/coa.12011. PubMed PMID: 22928754.	Non confronto
7.	Desiato VM, Patel JJ, Nguyen SA, Meyer TA, Lambert PR. Cochlear implantation in patients with Meniere's disease: A systematic review. World journal of otorhinolaryngology - head and neck surgery. 2021;7(4):303-11. Epub 2020/04/23. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.03.004. PubMed PMID: 34632344; PubMed Central PMCID: PMC8486698.	Non partecipanti
8.	Ernst A, Basta D, Mittmann P, Seidl RO. Can hearing amplification improve presbyvestibulopathy and/or the risk-to-fall ? European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery. 2021;278(8):2689-94. Epub 2020/10/10. doi: 10.1007/s00405-020-06414-9. PubMed PMID: 33034732; PubMed Central PMCID: PMC8266782.	Non outcome di interesse
9.	Hunter JB, O'Connell BP, Wanna GB. Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Complications following Cochlear Implantation in Canal Wall Down Mastoid Cavities. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American	Non intervento

	Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016;155(4):555-63. Epub 2016/05/26. doi: 10.1177/0194599816651239. PubMed PMID: 27221577.	
10	Kitterick PT, Smith SN, Lucas L. Hearing Instruments for Unilateral Severe-to-Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ear and hearing</i> . 2016;37(5):495-507. Epub 2016/05/28. doi: 10.1097/aud.0000000000000313. PubMed PMID: 27232073; PubMed Central PMCID: PMC4998125.	Non partecipanti
11	Kraaijenga VJC, Derksen TC, Stegeman I, Smit AL. The effect of side of implantation on unilateral cochlear implant performance in patients with prelingual and postlingual sensorineural hearing loss: A systematic review. <i>Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery</i> . 2018;43(2):440-9. Epub 2017/09/26. doi: 10.1111/coa.12988. PubMed PMID: 28944603.	Non confronto
12	Lindquist NR, Stapp M, Choi JS, Lovin BD, Sweeney AD. Cochlear implantation after traumatic brain injury without otic capsule fracture: A case report and literature review. <i>American journal of otolaryngology</i> . 2020;41(4):102512. Epub 2020/05/31. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102512. PubMed PMID: 32471775.	Non disegno di studio
13	Lindquist NR, Vinh DB, Appelbaum EN, Vrabec JT, Huang AT. Microvascular free tissue transfer and cochlear implants: A case series and literature review. <i>The Laryngoscope</i> . 2020;130(6):1552-7. Epub 2019/10/28. doi: 10.1002/lary.28300. PubMed PMID: 31654455.	Non disegno di studio
14	Lubetzky AV, Gospodarek M, Arie L, Kelly J, Roginska A, Cosetti M. Auditory Input and Postural Control in Adults: A Narrative Review. <i>JAMA otolaryngology-- head & neck surgery</i> . 2020;146(5):480-7. Epub 2020/03/13. doi: 10.1001/jamaoto.2020.0032. PubMed PMID: 32163114.	Non intervento
15	Ma C, Fried J, Nguyen SA, Schwartz-Leyzac KC, Camposeo EL, Meyer TA, et al. Longitudinal Speech Recognition Changes After Cochlear Implant: Systematic Review and Meta-analysis. <i>The Laryngoscope</i> . 2022. Epub 2022/08/26. doi: 10.1002/lary.30354. PubMed PMID: 36004817.	Non partecipanti (la maggiore parte dei partecipanti non hanno ipoacusia bilaterale)
16	McRackan TR, Bauschard M, Hatch JL, Franko-Tobin E, Droghini HR, Velozo CA, et al. Meta-analysis of Cochlear Implantation Outcomes Evaluated With General Health-related Patient-reported Outcome Measures. <i>Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology</i> . 2018;39(1):29-36. Epub 2017/12/12. doi: 10.1097/mao.0000000000001620. PubMed PMID: 29227446; PubMed Central PMCID: PMC5728184.	Non partecipanti (la maggiore parte dei partecipanti non hanno ipoacusia bilaterale)
17	Medved DMS, Cavalheri L, Coelho AC, Fernandes ACN, Silva EMD, Sampaio ALL. Systematic Review of Auditory Perceptual and Acoustic Characteristics of the Voice of Cochlear Implant Adult Users. <i>Journal of voice : official journal of the Voice Foundation</i> . 2021;35(6):934.e7-.e16. Epub 2020/04/06. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.02.023. PubMed PMID: 32247544.	Non outcome di interesse

18	Modest MC, Carlson ML, Wanna GB, Driscoll CL. Cochlear Implantation in Patients With Superficial Siderosis: Seven Cases and Systematic Review of the Literature. <i>Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology</i> . 2015;36(7):1191-6. Epub 2015/06/13. doi: 10.1097/mao.0000000000000792. PubMed PMID: 26065403.	Non disegno di studio
19	Olson AD, Shinn JB. A systematic review to determine the effectiveness of using amplification in conjunction with cochlear implantation. <i>Journal of the American Academy of Audiology</i> . 2008;19(9):657-71; quiz 735. Epub 2009/05/08. doi: 10.3766/jaaa.19.9.2. PubMed PMID: 19418706.	Non intervento
20	Schafer EC, Amlani AM, Seibold A, Shattuck PL. A meta-analytic comparison of binaural benefits between bilateral cochlear implants and bimodal stimulation. <i>Journal of the American Academy of Audiology</i> . 2007;18(9):760-76. Epub 2008/03/22. doi: 10.3766/jaaa.18.9.5. PubMed PMID: 18354885.	Non confronto
21	Schafer EC, Miller S, Manning J, Zhang Q, Lavi A, Bodish E, et al. Meta-Analysis of Speech Recognition Outcomes in Younger and Older Adults With Cochlear Implants. <i>American journal of audiology</i> . 2021;30(3):481-96. Epub 2021/06/10. doi: 10.1044/2021_aja-20-00141. PubMed PMID: 34106734.	Non partecipanti (la maggiore parte dei partecipanti non hanno ipoacusia bilaterale)
22	Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology</i> . 2020;16(3):395-410. Epub 2020/11/03. doi: 10.5152/iao.2020.9040. PubMed PMID: 33136024; PubMed Central PMCID: PMC7901443.	Non partecipanti (la maggiore parte dei partecipanti non hanno ipoacusia bilaterale)
23	Umashankar A, Krishnaramanujam S, Chandrashekar P. Auditory implants in individuals with Goldenhar syndrome: A systematic review and narrative synthesis of case reports. <i>Indian J Otol</i> 2021;27:56-62.	Non disegno di studio
24	Villavisanis DF, Mavrommatis MA, Berson ER, Bellaire CP, Rutland JW, Fan CJ, et al. Cochlear Implantation in Meniere's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>The Laryngoscope</i> . 2021;131(8):1845-54. Epub 2021/01/20. doi: 10.1002/lary.29393. PubMed PMID: 33464598.	Non outcome (Non riporta analisi di sottogruppo per unilateral e bilateral Meniere Disease)
25	Yan F, Reddy PD, Isaac MJ, Nguyen SA, McRackan TR, Meyer TA. Subtotal Petrossectomy and Cochlear Implantation: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA otolaryngology-- head & neck surgery</i> . 2020;147(1):1-12. Epub 2020/10/16. doi: 10.1001/jamaoto.2020.3380. PubMed PMID: 33057602; PubMed Central PMCID: PMC7563667 from Envoy Medical as well as funding from the American Cochlear Implant Alliance and National Institutes of Health. No other disclosures were reported.	Non intervento
26	Yuen E, Ma C, Nguyen SA, Meyer TA, Lambert PR. The Effect of Cochlear Implantation on Tinnitus and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society,</i>	Non partecipanti

American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2021;42(8):1113-22. Epub 2021/05/12. doi: 10.1097/mao.0000000000003172. PubMed PMID: 33973951.
--

2. Caratteristiche Revisioni Sistematiche incluse Q1

Study ID	Included studies and bibliographic search	participants	Intervention (Type of device, unilateral/bilateral)	comparator	Follow up	Outcomes and results	Risk of bias/methodological quality
Andries 2021	<p>uncontrolled studies with pre-post intervention evaluation</p> <p>PubMed, Cochrane Library up to 9/8/2019</p> <p>18 studies included</p>	n. 925 with post lingual onset of bilateral severe to profound hearing loss mean age: 71.6 y	multi-electrode CI Unilateral/bilateral: NR	pre-implantation	3 months -7 years	<p>Narrative description of the results; no study results showed. Only P value</p> <p>Disease-specific HRQoL</p> <p><u>Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (NCIQ):</u> 7/7studies, n. 426 participants: significant improvement (p<0.01) in all domains but speech production 12 months postoperatively</p> <p><u>Hearing Handicap Inventory for the Elderly (HHI-E):</u> 2 studies, 117 participants: improvement in both; 1 reported significant improvement (p<0.01) emotional and social handicap subscales</p> <p><u>Hearing Handicap Inventory for Adults:</u> 1 study, 56 participants: significant improvement (p<0.001)</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>RoB primary studies: Response bias: 6/18 High risk. Selection bias may have affected all studies because of differences in reimbursement criteria all over the world Statistical methods: 4/18 high risk Questionnaire administration method not described: 16/18</p>

						<p>HRQoL with generic questionnaires: 4 studies, 194 participants: mixed results</p> <p>Sound Quality and Speech Understanding (SSQ, OI, APHAB) : 6/6 studies , 278 participants : significant improvement (p<0.01 - p<0.001)</p>	
Assiri 2022	<p>Prospective and retrospective studies. Case report, conference abstract, editorials excluded.</p> <p>PubMed, Scopus, Web of Science (ISI), Cochrane Library up to February 2021</p> <p>23 studies included</p>	<p>n. 392 Participants with otosclerosis. Age range. 39-82 years</p> <p>Not specified if all participants had severe to profound bilateral hearing loss, but it was considered not relevant for the outcome post operative complications. Data on audiological outcomes not extracted</p>	<p>Unilateral (n:360) Bilateral CI (n.32)</p>	NA	3 to 120 months	<p>Narrative description of the results</p> <p>Facial nerve stimulation: assessed in 19 studies: 36/329 (12%)</p> <p>Tinnitus: Assessed in 3 studies 6/38 (15.8%)</p> <p>Incomplete implant insertion: Assessed in 6 studies 17/143 (11.9%)</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>RoB primary studies: Not assessed</p>
Berrettini 2011	<p>any study design but case reports</p> <p>Bibliographic search on Medline and Cochrane Library from 2000 to May 2010</p>	<p>n. 194 participants Age: adults and elderly</p>	unilateral CI	NR	3-12 months	<p>Both studies compared results in the adults vs elderly group . Narrative description of the results. No study results showed</p> <p>Verbal perception: <u>Chan 2007 (n 28 participants)</u></p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>RoB primary studies not assessed</p>

	2 studies included					Similar benefit in the two groups of pts, independent of age at implant. <u>Chatelin 2004 (n.166 participants)</u> Elderly groups obtained considerable benefits, but outcomes were slightly inferior to those reached by younger pts	
Bond 2010.	Prospective and retrospective controlled and uncontrolled studies, cross sectional 16 electronic databases, plus bibliographies and references for published and unpublished studies up to June 2009 5 studies included.	n.659 participants mean age: 52 years	Unilateral CI	Non-technological support or hearing aids	3-72 months	Narrative description of the results. No study results showed. Only P value <u>Unilateral implantation versus acoustic hearing aids</u> 2 studies Speech perception favours CI (trend) in both studies Quality of life: 2 studies favours CI (1 trend, 1 statistically significant) <u>Unilateral implantation versus non-technological support</u> 3 studies Speech perception: 3/3: favours CI (statistically significant in 2, trend in 1) Quality of life: 2/2: favours CI (statistically significant in 2)	Quality of the review: critically low RoB primary studies Overall. Poor quality of reporting and conduct. Confounding considered in 1/4 Attrition reported in 2/4
Butchmann 2020	Prospective and retrospective studies Medline, Embase, Cochrane Library up to March 2019	NR	Unilateral CI	pre-implantation	NR	Narrative description of the results Speech perception in quiet and noise: 18 studies reported increases in speech recognition scores	Quality of the review: critically low RoB primary studies : Not assessed

	22 studies on clinical effectiveness of CI					after cochlear implantation compared with before implantation in quiet or noise or in conditions that were not stated. No further data provided	
Chaudhry 2020	any experimental and observational designs MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Cochrane Collection and ClinicalTrials.gov. up to March 2020 5 studies included (case report)	n.7 participants with Post Synaptic Auditory Neuropathies age range 23-67 years	bilateral (n:4) unilateral (n:3)	pre implantation	range 2-48 months	Narrative description of the results Post operative complications none audiological outcomes: <u>pure tone audiometry threshold (dB)</u> Pt n1: pre-intervention: Aided: L = 66, R = 65 post-intervention: Aided L =42, R = NR Pt n2: pre-intervention: Unaided L= 95 R= 92.5 post-intervention: R= 30 Pt n3: pre-intervention: R. 250Hz- 80dB, 500Hz-70dB, 1kHz-60dB, 2kHz-65dB, 4kHz L. 250Hz- 90dB, 500Hz-80dB, 1kHz-85dB, 2kHz-65Hz, 4kHz-80dB post intervention implanted ear: 2 months = dead ear, 9 months = dead L. 21 months = dead ear Pt n4: preintervention R= 250Hz-50dB, 500Hz-95dB, 1kHz-105dB, 2kHz-105dB,	Quality of the review: low RoB primary studies: not assessed

					<p>4kHz-95dB, 8kHz-90dB. L.= 250Hz-55dB, 500Hz-95dB, 1kHz105dB, 2kHz-100Hz, 4kHz-90dB, 8kHz-75dB</p> <p>Post intervention: R= 1kHz-50dB, 2kHz-45dB, 4kHz-45dB, 8kHz -45dB. L=250Hz-55dB, 500Hz-45dB, 1kHz-45dB, 2kHz-50Hz, 4kHz-50dB, 8kHz-35dB</p> <p>Pt. n 5 preintervention R. = 250Hz-110dB, 500Hz-105dB, 1kHz-105dB, 2kHz-95dB, 4kHz-105dB, 8kHz-85dB. L= 250Hz-95dB, 500Hz-100dB, 1kHz-100dB, 2kHz-95Hz, 4kHz-90dB, 8kHz-80dB post intervention: Bilateral: 250Hz-35dB, 500Hz-30dB, 1kHz-35dB, 2kHz-60dB, 4kHz-30dB, 8kHz-50dB</p> <p>Pt. n 6: preintervention: L=500Hz-60dB, 1kHz-60dB, 2kHz- 30dB, 4kHz-35dB, 6kHz-50dB, 8kHz-35dB R= 500Hz-60dB, 1kHz-60dB, 2kHz- 35Hz, 4kHz-35dB, 6kHz-40dB, 8kHz-35dB post intervention R= 500Hz-30dB, 1kHz-30dB, 2kHz-20dB, 4kHz-20dB, 6kHz-20dB, L= 500Hz-30dB, 1kHz-30dB, 2kHz-25Hz, 4kHz-20dB, 6kHz-25dB</p> <p><u>Speech perception score</u></p> <p>Pt n1:</p>	
--	--	--	--	--	--	--

					<p>preintervention: BKB score: L = 1, R = 0, R + L = 5 CUNY Score: L =13, R = 7, R+L = NR post intervention: BKB score: L = 0, R = 0, R + L = 0 CUNY Score: L =8, R = 10, R+L = 22</p> <p>Pt n.2 pre- intervention: L= 30% at 75 dB , R= 50% post intervention: 59% at 60 dB</p> <p>Pt n3: preintervention: BKB Open-set discrimination = 0%; CUNY (with lip reading) = 15% post intervention BKB Open-set discrimination (quiet): 2 months = 0%, 9 months = 53%, 21 months = 54% CUNY (with lip reading) + aid/implant: 1 week = 41%, 2 months = 72%, 9 months = 94%,</p> <p>Pt n4 preintervention: 0% post intervention: 30% (70dB) in quiet</p> <p>Pt. n 5 preintervention: NR post intervention: improved to 5% (50dB) in quiet</p> <p>Pt. n 6: preintervention:</p>	
--	--	--	--	--	---	--

						BKB sentences at 70 dBA in an auditory alone condition: 11% post intervention: same condition: 70% <u>Summary:</u> no benefit: 2 participants significant benefit: 2 participants modest benefit: 3 participants	
Di Berardino 2020	observational studies Medline, Cochrane Library up to April 2019 4 studies included	n. 58 participants with “definite” Menière Disease, diagnosed according to the AAO-HNS guidelines age range: 22-85 years	unilateral	pre implantation	6-24 month	Narrative description of the results audiometrical outcomes/speech perception Fife 2014 (n.10) <u>sentences recognition in quiet:</u> mean(range) pre: 22.8 (0-58) post: 77 (53-98) p<0.001 <u>persistent hearing fluctuation:</u> 5/10 McRackan, 2014 (N.= 21) mean <u>words recognition score:</u> pre: 12.4 – post: 43.2 Vermeire, 2014 (N.= 7) mean <u>pure tone average (range):</u> pre: 99 (88-106) - post: 25 (19-29) mean <u>words recognition score (range):</u> pre: 15 (0-30) – post: 71 (52-85) <u>hearing fluctuation:</u> 0/7 Vestibular outcomes n. of patients with vertigo spells Fife 2014 (n.10)	Quality of the review: critically low RoB primary studies: not applicable (1 case report)

						<p>N. of annual vertigo spells per pt: 8-fold reduction (p=0.09) Meniere's disease functional level scale (mean) pre: 4.0– post: 3.0 (p=0.52) Vermeire, 2014 (N.= 7) pre: 3/7 - post: 3/7 McRackan, 2014 (N.= 21) pre: 6/21 - post: 1/21</p> <p>n. pts with Tinnitus Fife, 2014 (N.= 10) post: 7/10 ("same" or "better" in 6/7 patients) Vermeire, 2014 (N.= 7) pre: 5/7 - post: 1/7</p> <p>Quality of life Fife, 2014 (N.= 10) hearing handicap inventory (HHIA): positive results : post: 55.8 (25.3) Vermeire, 2014 (N.= 7) mean NCIQ (range): increase of 48.3% (24.6-63.7%) in NCIQ Activity domain: 47.1% (17.5-67.5%) Social interaction domain: 46.2% (25-72.5%) Moher et al. (2009) (n:20) 36-Item Short Form (SF-36) significant improvement in the physical functioning domain (p=0.046) trend towards improvement in the social functioning domain (p=0.08)</p>	
Ekman 2022	Clinical trials, retrospective	total n of implants: 2026	unilateral, bilateral	NA	NA	Total wound complication rate	Quality of the review: critically low

	<p>or prospective cohort studies, case-control, or case series Excluded case report</p> <p>Pubmed, Web of Science, Cochrane Library up to February 2020</p> <p>11 studies included (10 case series, one cohort study)</p>	<p>not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age: NR</p>				<p>6.21% (95%CI 2.76-9.68) Wound infection rate: 4.79% (95%CI 2.57-7.01) unspecified wound infection rate: 0.89% (95% CI 0.07-1.71), hematoma rate: 0.30% (95% CI -1.0-1.56), wound dehiscence rate: 0.25% (95% CI -1.3 to 1.81), cases of seroma: none</p>	<p>RoB primary studies overall good quality of case series. Cohort study did not adjust for confounding</p>
Gaylor 2013	<p>any study design with at least 10 participants</p> <p>Medline, Scopus, Cochrane Library up to May 2012</p> <p>17 studies included</p>	<p>n.2885 with bilateral severe to profound hearing loss age range: 49-70 years</p>	unilateral	pre-implantation	3-60 months	<p>Narrative description of the results for communication related outcomes. Meta-analysis for QoL Communication related outcomes 8 higher-quality studies with a medium risk of bias showed consistently significant improvement in speech outcomes compared with before implantation. 9 lower-quality studies with a high risk of bias revealed variable (significant and non-significant) improvement in speech outcomes. Quality of life <u>Generic QoL questionnaires</u> pre vs post CI SMD: 1.05 (95%CI 0.91-1.19), 8 studies, 614 participants</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies varied for medium to high risk across studies (no further information provided)</p>

						<u>Cochlear implant–relevant QOL</u> pre vs post CI SMD: 1.71 (95%CI 1.15-2.27), 4 studies, 441 participants <u>Otologically relevant QOL</u> pre vs post CI SMD: 1.24 (95%CI1.00-1.48), 4 studies, 477 participants	
Hansel 2018	experimental and observational studies. Case report excluded PubMed, Library, EMBASE up to July 2016 37 studies included	n.2651 participants who received CI not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age range: 28-82 years	unilateral/bilateral (n. not reported)	pre implantation	NR	Post-operative vertigo after CI 20-29 years: 35/562 (6.2%) 30-39 years: 25/1161 (2.2%) 40-49 years: 177/1562 (11.3%) 50-59 years:604/2847 (21.2%) 60-69 years: 94/400 (23.5%) 70-79 years: 29/94 (30.9%) 80-89 years: 7/48 (14.6%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies assessed by a wrong tool
Ibrahim 2017	studies reporting both pre- and postoperative test results MEDLINE, PubMed, Web of Science Cochrane Library up to July 2016 27 included studies	n. 972 participants who received CI not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered	unilateral/bilateral (n. not reported)	pre-implantation	1-59 months	Meta-analysis performed Vestibular function <u>Clinical head impulse test (HIT): (vestibulo-ocular function) ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR: 0.09 (95%CI -0.07- 0.24) (5 studies): no difference <u>Caloric test: (parameters associated with different parts of the vestibular apparatus) ratio of subject</u>	Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed

		age range: 30-84 years				<p><u>with normal results pre- and post-surgery</u> RR 0.28 (95%CI 0.10-0.46) (19 studies) against CI</p> <p><u>Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) test:</u> (parameters associated with different parts of the vestibular apparatus) <u>ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR: 0.63 (95%CI 0.42-0.85) (10 studies) against CI</p> <p><u>Posturography:</u> MA not performed as only 2 studies assessed this outcome: no significant pre-post difference in both studies (results not shown)</p> <p><u>Dizziness handicap inventory (DHI):</u> (subjective assessment of the perceived function of the vestibular balance) <u>mean difference before and after surgery</u> MD: -14.97 (95%CI -44.14 - 14.23), 4 studies: no difference</p>	
Kondo 2022	any study design but case report. Excluded studies with mixed results on children and adults. Medline, EMBASE,	n.474 participants with advanced otosclerosis. not reported whether participants have	unilateral/bilateral	NA	NA	<p>Facial nerve stimulation 18% (95%CI 12%-27%) (20 studies, 391 participants)</p> <p>Incomplete implant insertion 10% (95%CI 7%-15%) (21 studies, 345 participants)</p> <p>severe vertigo: 2 cases</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>RoB primary studies cohort studies: 7/15 at low risk of bias case series: 7 /12 of high quality</p>

	PubMed, Cochrane, and Web of Science up to April 2022 27 studies included	bilateral profound hearing loss. Only the adverse event facial nerve stimulation considered as for this outcome type of deafness is irrelevant. Mean age: 64 years					severe progressive tinnitus: 2 cases	
Layfield 2021	any study design that reported failure as outcome Pubmed, Embase up to December 2019 10 studies included	n 5353 implants	unilateral/bilateral	NA	NR		Failure 292/5353 (5.5%) Device failure: 119/292 (40.8%) Performance decrement: 61/292 (20.7%) Medical failure 98/292 (33.6%) Other failure: 14/292 (4.8%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed
Ramakers 2015	before after studies. Excluded case report and studies published in other language than English, Dutch, German PubMed, Cochrane Library, CINAHL, and Embase up to January 2015 10 studies included	662 participants who received CI age: NR	unilateral CI	pre-implantation	3-42 months		Tinnitus <u>new induced tinnitus</u> (5 studies) 7/126 (5.6%) <u>total suppression of pre-existing</u> (7 studies) 53/89(37%); 13/36(36%); 6/20 (30%);25/125 (20%); 3/39 (8%); 23/41 (56%);17/38 (45%): total: 14/388 (36%) <u>worsening of pre-existing</u> (7 studies): 7/89(5%); 9/36 (25%), 1/20 (5%), 0/22, 0/39, 0/38; 10/125 total: 27/369 (7.3%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies 10/10 moderate quality: at least 3 of the following criteria: type of implant mentioned, validated tinnitus questionnaire used, inclusion and exclusion criteria well defined, missing data <10%

Tyler 2012	<p>case report</p> <p>AMED, BNI , CINAHL, EMBASE , HEALTH BUSINESS ELITE, HMIC, MEDLINE, PsycINFO up to September 2011</p> <p>13 studies included</p>	15 participants with superficial siderosis mean age 51 years	unilateral	pre- implantation	2 weeks – 7 years	<p>speech recognition (various instruments)</p> <p>Only post intervention data provided</p> <p><i>Pt n1</i> Threshold: 45 dB at 0.5 kHz, 55 dB at 1 kHz, 45 dB at 2 kHz, and 45 dB at 4 kHz Speech: UCL-CUNY 0% Speech: CID 66%.</p> <p><i>Pt n2</i> Able to “perceive conversation without lip reading”</p> <p><i>Pt n 3</i> “Inconsistent psychoacoustic responses with respect to subjective to loudness and pitch”</p> <p><i>Pt n4</i> Speech: open set sentence 76%, monosyllabic 60%, multisyllabic 50%</p> <p><i>Pt. 5</i> Threshold: 24 dB Speech: HINT 71%</p> <p><i>Pt n.6</i> HINT 25%; 3 mo: 46%, then deterioration</p> <p><i>Pt. n 7</i> Thresholds: 25-40 dB across the frequency range Speech: HINT 77.3% AV, 19% AA CNC 60% AV, 0% AA</p> <p><i>Pt n.8</i> HINT 87% AA CNC 55% AA</p> <p><i>Pt n.9</i></p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed</p>
------------	---	--	------------	----------------------	----------------------	--	---

						<p>Thresholds: reverse sloping 60Y75 dB at 0.25Y6 kHz <i>Pt. n 10</i> Speech: 28% CNC, 61% connected speech test sentence <i>Pt. n 11 and 12</i> 90% AA bisyllabic <i>Pt. n 13</i> Speech 40% bisyllabic word <i>Pt. n14</i> Thresholds 30Y40 dB at 0.25Y4 kHz Speech: 84% BKB with speech reading <i>Pt. n 15:</i> no meaningful auditory stimulus <i>Summary</i> clear sustained significant benefit :7/15 limited/no benefit: 6/15 initial benefit not maintained at FU: 2/15 median improvement: 60%. Mean: 51% (SD 34%)</p>	
Zia 2020	<p>case report</p> <p>PubMed MEDLINE, Ovid EMBASE, ISI Web of Science, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, and Cochrane register of Controlled Trials.</p> <p>8 included studies</p>	<p>n.9 participants with mitochondrial sensorineural hearing loss age median: 42 years (range 28- 80 years)</p>	<p>unilateral (n.9) Bilateral (n.1)</p>	<p>pre- implantation</p>	<p>1 week – 12 months</p>	<p>Speech perception <u>Li 2011</u> Hearing in Noise (HINT): pre. 0% after: monosyllabic word 56%. Sentence discrimination: 89% <u>Howes 2008</u>; CUNY phonemes: pre: 10%, words 0%; after: phoneme 47%, words 67%</p>	<p>Quality of the review: low RoB primary studies overall low quality (all case report)</p>

						<p><u>Ulubil 2005</u> pre: HINT score 29% after: CUNY sentences: 60%. HINT: 65%</p> <p><u>Mancuso 2004</u>: pre: only lipreading; after: Speech perception test: 95% open-set words and phrases recognition: 100%</p> <p><u>Counter 2001</u>: CUNY sentences: pre: 5%; after 84%; AB word test 61%.</p> <p><u>Raut 2002</u>: pre: BKB: 0%; after: 90%</p> <p><u>Yasumura 2003</u>: pre: Speech recognition scores: 0% and 4% in open and closed set; after: words: 72% and 95%; Sentence recognition: 34% in open set</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

3. Qualità metodologica delle revisioni sistematiche Q1

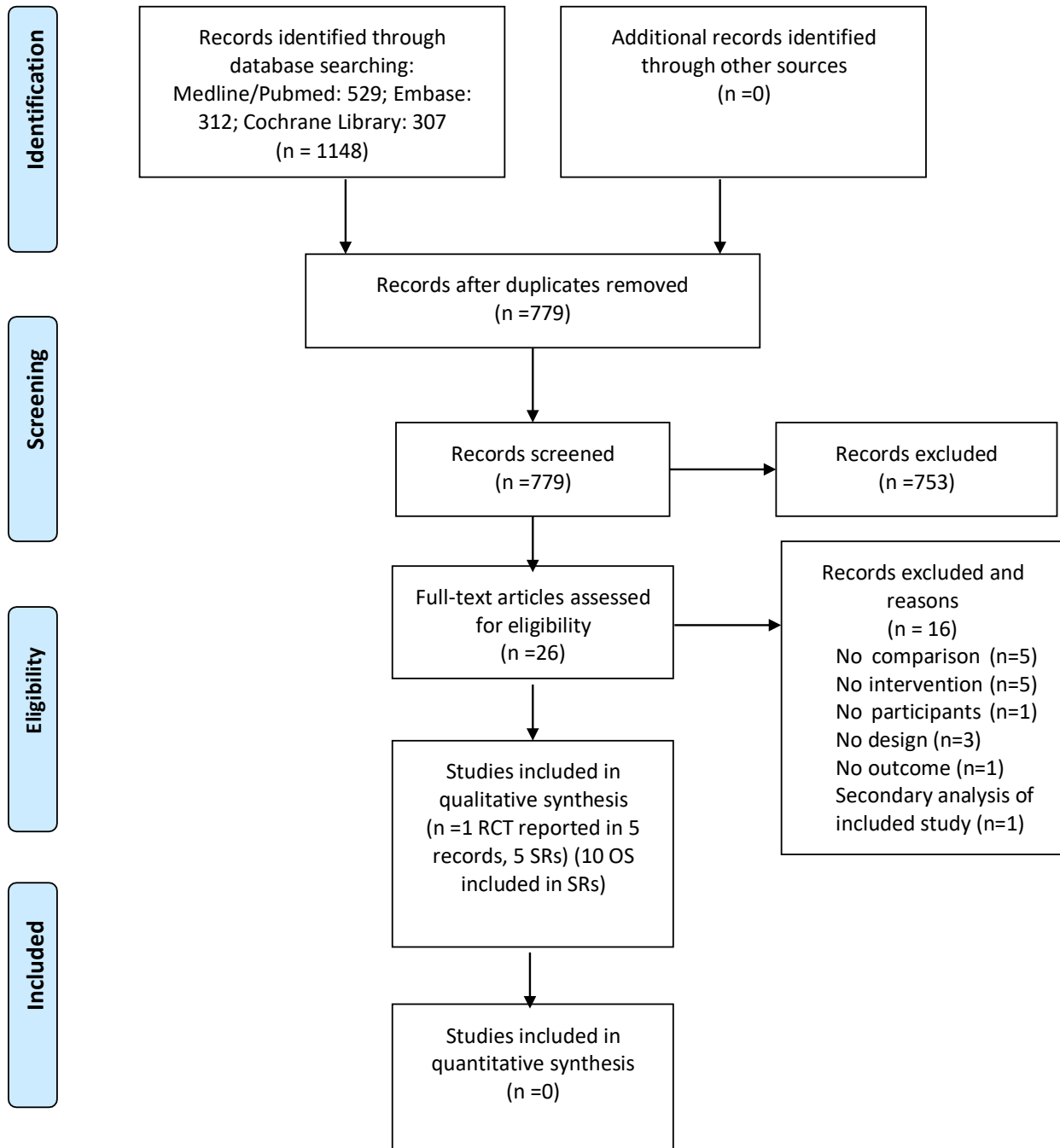
Author, year	1. research questions and inclusion criteria include the components of PICO	2. explicit statement that methods were established a priori (protocol)	3. selection criteria of study design explained	4. comprehensive literature search strategy	5. study selection in duplicate	6. data extraction in duplicate	7. list of excluded studies and reasons provided	8. description of included studies in adequate detail	9. appropriate methods to assess risk of bias	10. sources of funding of primary studies	11- appropriate methods for meta-analysis	12. If MA performed, did potential impact of RoB on the results assessed	13. RoB of studies accounted for when interpreting/ discussing results	14. explanation and discussion of heterogeneity	15. If MA performed, publication bias assessed	16. conflict of interest reported	Overall quality
Andries 2020	yes	no	yes	P YES	no	no	no	no	P YES	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	critically low
Assiri 2022	yes	yes	yes	P YES	no	no	no	p yes	no	no	no MA	no MA	no	no	no MA	yes	critically low
Berrettini 2011		no	n	P YES	no	yes	no	no	no	no	no MA	no MA	no	no	no MA	no	critically low
Bond 2010	yes	no	yes	P yes	no	no	no	no	yes	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	critically low
Butchmann 2020	yes	yes	yes	P YES	no	no	no	no	no	no	no MA	no MA	no	no	no MA	yes	critically low
Chaudhry 2020	yes	yes	yes	P YES	yes	yes	no	yes	yes	no	no MA	no MA	no	yes	no MA	no	low
Di Berardino 2020	yes	no	yes	p yes	no	no	no	p yes	no	no	no MA	no MA	no	yes	no MA	yes	critically low
Ekman 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	p yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	critically low
Gaylor 2013	yes	no	yes	P YES	no	yes	no	p yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	no	yes	critically low
Hansel 2018	yes	yes	yes	P YES	no	yes	no	yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Ibrahim 2017	yes	no	yes	P YES	no	yes	no	p yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Kondo 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	no	yes	no	yes	no	yes	yes	no	no	critically low

Layfield 2021	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no	no	no	n0	critically low
Ramakers 2015	yes	no	yes	p yes	yes	yes	no	p yes	yes	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	no	critically low
Tyler 2012	yes	no	no	yes	no	no	yes	p yes	no	no	no MA	no MA	NA	yes	no MA	no	critically low
Zia 2020	yes	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	low

APPENDICE C
PRISMA FLOW, ETD
Q2



PRISMA 2009 Flow Diagram Q2: In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare bilaterale?



DOMANDA

Dovrebbe l'impianto cocleare bilaterale simultaneo vs l'impianto cocleare unilaterale essere utilizzato per paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

POPULATION:	paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche
INTERVENTION:	l'impianto cocleare bilaterale simultaneo
COMPARISON:	l'impianto cocleare unilaterale
MAIN OUTCOMES:	Percezione verbale nel silenzio; Percezione verbale nel rumore; Localizzazione; Benefici soggettivi ; Qualità della vita; Insorgenza/peggioramento acufene - Tinnitus;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	In un soggetto adulto con sordità profonda bilaterale che non beneficia sufficientemente dall'uso di protesi acustiche, è tuttora dibattuto se l'utilizzo di un impianto cocleare in un solo orecchio sia sufficiente a garantire un udito "socialmente" utile, o se l'impianto cocleare bilaterale, soprattutto se eseguito simultaneamente in entrambi gli orecchi apporti un contributo significativo sulla capacità di comprensione verbale e, quindi, alla qualità della vita di relazione. E' altresì dimostrato che il ripristino di un udito binaurale fornisce la capacità di individuare una sorgente sonora e migliora la comprensione del parlato in ambienti con rumorosità di fondo.	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: l'impianto cocleare bilaterale simultaneo</p> <p>C: impianto cocleare unilaterale</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. Ventisei studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione si trovano nell'appendice 1.</p> <p>Sono stati inclusi 1 RCT (Smulders 2016) i cui risultati sono riportati anche in Grolman 2010, Smulders 2015, Van Zon 2015, Van Zon 2016, e 5 SR (Bond 2009, Berrettini 2012, Crathorne 2012, Gaylor 2013, van Schoonhoven 2013).</p> <p>Smulders 2016 include 40 soggetti con sordità bilaterale post linguistica. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere due impianti simultaneamente o l'impianto unilaterale. Due partecipanti, uno per gruppo, sono usciti dallo studio prima di ricevere l'intervento. Trentotto soggetti (19 per gruppo) hanno ricevuto l'intervento e sono rimasti nello studio fino al termine del follow up. L'età media era di 50.1 anni. Il follow up era di 2 anni. Lo studio è stato condotto in Olanda.</p> <p>Dalle revisioni sistematiche individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che confrontavano l'impianto bilaterale simultaneo con l'impianto unilaterale. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei per disegno di studio, tempo della valutazione rispetto all'impianto e strumenti utilizzati per valutare gli esiti. Dal momento che le revisioni sistematiche avevano una sovrapposizione degli studi primari inclusi molto alta, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati.</p> <p>In totale, le revisioni hanno incluso 10 studi osservazionali (Litovsky 2004, Litovsky 2006, Litovsky 2009, Dunn 2008, Dunn 2010, Eapen 2009, Mosnier 2009, Neuman 2007, Koch 2009, Buss 2008) con un totale di 273 pazienti inclusi. Uno studio (Eapen 2009) include un sottogruppo di 9 pazienti già inclusi in Buss 2008 per i quali sono riportati i dati di follow up a 4 anni. L'età media dei pazienti varia da 45 a 56.8 anni. Il tempo trascorso dall'attivazione degli impianti alla valutazione degli esiti varia da 3 a 12 mesi. Uno studio riporta i dati di follow up fino a 4 anni. Otto studi includono un solo gruppo di soggetti con impianti bilaterali nei quali venivano fatte valutazioni confrontando gli esiti con utilizzo bilaterale o monolaterale degli impianti (confronti intra-soggetti). Due studi includono due gruppi di partecipanti, uno con impianto bilaterale e uno con impianto unilaterale (Dunn 2008, Dunn 2010).</p>	
---	--	--

In appendici 2 si trovano le caratteristiche degli studi inclusi.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Percezione verbale nel silenzio valutato con: Maximum speech intelligibility in silence follow up: 2 anni	n. 38 partecipanti <u>CVC (Consonant–vowel–consonant) in %:</u> Unilateral: 88.5 (52 to 98) Bilateral: 88 (55 to 100) No difference: p=ns	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^a
Percezione verbale nel silenzio	N=171 partecioanti. Uno studio (Eapen 2009) include un sottogruppo di 9 pazienti già inclusi in Buss 2008 per i quali sono riportati i dati di follow up a 4 anni. Cinque studi effettuano una valutazione intra-soggetti e uno studio include due gruppi, con impianto uni e bilaterale (Dunn 2008). Risultati in favore di impianto bilaterale: 6/6. Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3.	(6 studi osservazionali) ^{10,5,6,7,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Percezione verbale nel rumore valutato con: Speech intelligibility in noise from straight ahead (SRT in dB) follow up: 2 anni	n,38 partecipanti . Unilateral: median 9.8 (range 1.6 to 22.5) Bilateral: median 7.5 (range 0.6 to 19.4) No difference: p ns	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^a
Percezione verbale nel rumore valutato con: Speech intelligibility in noise from spatially separated sources	n. 38 partecipanti. <u>SISS best performance situation</u> Unilateral: 3.8 (-3.8 to 30) Bilateral: 2.5 (-9.1 to 13.1) No difference: p=ns	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^a

(SRT in dB) follow up: 2 anni	<u>SISSS worst performance situation</u> Unilateral: 13.3 (5.3 to 30) Bilateral: 5.9 (-4.7 to 30) In favour of bilateral: p=0.01		
Percezione verbale nel rumore	N=182 partecipanti. Uno studio (Eapen 2009) include un sottogruppo di 9 pazienti già inclusi in Buss 2008 per i quali sono riportati i dati di follow up a 4 anni. Cinque studi effettuano una valutazione intra-soggetti e uno studio include due gruppi, con impianto uni e bilaterale (Dunn 2010). Risultati in favore di impianto bilaterale: 5/7. Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3	(7 studi osservazionali) ^{10,11,12,5,6,7,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Localizzazione follow up: 2 anni	n. 38 partecipanti. <u>60°, % correct</u> Unilateral: 46.7 (30 to 90) Bilateral: 96.7 (66.7 to 100) In favour of bilateral p<0.01 <u>30°, % correct</u> Unilateral: 26.7 (6.7 to 56.7) Bilateral: 63.3 (36.7 to 100) In favour of bilateral p<0.01 <u>15°, % correct</u> Unilateral: 23.3 (13.3 to 46.7) Bilateral: 53.3 (16.7 to 90) In favour of bilateral p<0.01	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^a
Localizzazione	N=170 partecipanti. Cinque studi effettuano una valutazione intra-soggetti e uno studio include due gruppi, con impianto uni e bilaterale (Dunn 2008).	(6 studi osservazionali) ^{11,13,14,6,7,9}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

	<p>Risultati in favore di impianto bilaterale: 6/6.</p> <p>Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3</p>		
Benefici soggettivi valutato con: SSQ (Speech, Spatial, and Qualities Hearing Scale); Score 0-10, higher the better follow up: medio 2 anni	<p>n. 38 partecipanti</p> <p><i>SSQ1 Speech</i> Unilateral: 3.1 (2.2 to 8.8); Bilateral: 5.9 (2.9 to 8.1). In favour of bilateral p=0.01</p> <p><i>SSQ2 Spatial</i> Unilateral: 2.4 (5.0 to 7.0); Bilateral: 6.6 (2.9 to 8.1). In favour of bilateral p<0.01</p> <p><i>SSQ3 quality</i> Unilateral: 4.4 (3.6 to 1.03); Bilateral: 6.1 (3.7 to 8.5). No difference: p=ns</p>	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^a
Benefici soggettivi valutato con: Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (NCIQ) follow up: medio 2 anni	<p>n. 38 partecipanti</p> <p><i>Social interaction</i> Unilateral: 62.5 (27.5 to 77.8); Bilateral: 63.9 (38.9 to 88.9). No difference: p=ns</p> <p><i>Activity</i> Unilateral: 70 (25 to 97.5); Bilateral: 77.5 (43.8 to 95). No difference: p=ns</p> <p><i>Self-esteem</i> Unilateral: 62.5 (25 to 92.5); Bilateral: 75 (57.2 to 92.5). No difference: p=ns</p> <p><i>Speech production</i> Unilateral: 88.7 (32.5 to 97.5); Bilateral: 91 (60 to 100). No difference: p=ns</p> <p><i>Advanced sound perception</i> Unilateral: 46.5 (17.7 to 85); Bilateral: 62.5 (35 to 95). No difference: p=ns</p>	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^a

	<i>Basic sound perception</i> Unilateral: 88.7 (32.5 to 100);Bilateral: 90 (60 to 100). No difference: p=ns		
Benefici soggettivi valutato con: Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit (APHAB)	N=37 partecipanti. risultati a favore di impianto bilaterale . Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3.	(1 studio osservazionale) ⁷	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Qualità della vita follow up: medio 2 anni	n. 38 partecipanti EQ-5D (total utility score) Unilateral: 1 (0.8 to 1) Bilateral: 1 (0.7 to 1) No difference: p=ns VAS hearing (Overall Quality of Life) . Score 0-100, higher the better Unilateral: 65.5 (0 to 94) Bilateral: 75 (40 to 90). No difference: p=ns	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	⊕⊕○○ Bassa ^a
<ol style="list-style-type: none"> van Zon, A., Smulders, Y. E., Stegeman, I., Ramakers, G. G., Kraaijenga, V. J., Koenraads, S. P., Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Frijns, J. H., Huinck, W. J., Mylanus, E. A., Tange, R. A., Smit, A. L., Thomeer, H. G., Topsakal, V., Grolman, W.. Stable benefits of bilateral over unilateral cochlear implantation after two years: A randomized controlled trial. <i>Laryngoscope</i>; May 2017. van Zon, A., Smulders, Y. E., Ramakers, G. G., Stegeman, I., Smit, A. L., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W.. Effect of unilateral and simultaneous bilateral cochlear implantation on tinnitus: A Prospective Study. <i>Laryngoscope</i>; Apr 2016. Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., van Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Grolman, W.. Cost-Utility of Bilateral Versus Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Controlled Trial. <i>Otol Neurotol</i>; Jan 2016. Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., Rinia, A. B., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Briaire, J. J., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Smit, A. L., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W.. Comparison of Bilateral and Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg</i>; Mar 2016. Mosnier, I., Sterkers, O., Bebear, J. P., Godey, B., Robier, A., Deguine, O., Fraysse, B., Bordure, P., Mondain, M., Bouccara, D., Bozorg-Grayeli, A., Borel, S., Ambert-Dahan, E., Ferrary, E.. Speech performance and sound localization in a complex noisy environment in bilaterally implanted adult patients. <i>Audiol Neurotol</i>; 2009. Litovsky, R. Y., Parkinson, A., Arcaroli, J., Peters, R., Lake, J., Johnstone, P., Yu, G.. Bilateral cochlear implants in adults and children. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i>; May 2004. Litovsky, R., Parkinson, A., Arcaroli, J., Sammeth, C.. Simultaneous bilateral cochlear implantation in adults: a multicenter clinical study. <i>Ear Hear</i>; Dec 2006. Eapen, R. J., Buss, E., Adunka, M. C., Pillsbury, H. C.,3rd, Buchman, C. A.. Hearing-in-noise benefits after bilateral simultaneous cochlear implantation continue to improve 4 years after implantation. <i>Otol Neurotol</i>; Feb 2009. 			

	<ol style="list-style-type: none"> 9. Dunn, C. C., Tyler, R. S., Oakley, S., Gantz, B. J., Noble, W.. Comparison of speech recognition and localization performance in bilateral and unilateral cochlear implant users matched on duration of deafness and age at implantation. <i>Ear Hear</i>; Jun 2008. 10. Buss, E., Pillsbury, H. C., Buchman, C. A., Pillsbury, C. H., Clark, M. S., Haynes, D. S., Labadie, R. F., Amberg, S., Roland, P. S., Kruger, P., Novak, M. A., Wirth, J. A., Black, J. M., Peters, R., Lake, J., Wackym, P. A., Firszt, J. B., Wilson, B. S., Lawson, D. T., Schatzer, R., D'Haese, P. S., Barco, A. L.. Multicenter U.S. bilateral MED-EL cochlear implantation study: speech perception over the first year of use. <i>Ear Hear</i>; Jan 2008. 11. Koch, D. B., Soli, S. D., Downing, M., Osberger, M. J.. Simultaneous bilateral cochlear implantation: prospective study in adults. <i>Cochlear Implants Int</i>; Jun 2010. 12. Dunn, C. C., Noble, W., Tyler, R. S., Kordus, M., Gantz, B. J., Ji, H.. Bilateral and unilateral cochlear implant users compared on speech perception in noise. <i>Ear Hear</i>; Apr 2010. 13. Neuman, A. C., Haravon, A., Sislian, N., Waltzman, S. B.. Sound-direction identification with bilateral cochlear implants. <i>Ear Hear</i>; Feb 2007. 14. Litovsky, R. Y., Parkinson, A., Arcaroli, J.. Spatial hearing and speech intelligibility in bilateral cochlear implant users. <i>Ear Hear</i>; Aug 2009. <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassiamo due livelli per imprecisione: numerosità campionaria degli studi molto piccola b. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti 	
--	--	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?


GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. Ventisette studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. Le referenze degli studi esclusi e le ragioni di esclusione si trovano nell'appendice 1.</p> <p>Sono stati inclusi 1 RCT (Smulders 2016) i cui risultati sono riportati anche in Smulders 2015, Van Zon 2015, Van Zon 2016, e 5 SR (Bond 2009, Berrettini 2012, Crathorne 2012, Gaylor 2013, van Schoonhoven 2013).</p> <p>Smulders 2016 include 40 soggetti con sordità bilaterale post linguistica. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere due impianti simultaneamente o l'impianto unilaterale. Due partecipanti, uno per gruppo, sono usciti dallo studio prima di ricevere l'intervento. Trentotto soggetti (19 per gruppo) hanno ricevuto l'intervento e sono rimasti nello studio fino al termine del follow up. L'età media era di 50.1 anni. Il follow up era di 2 anni. Lo studio è stato condotto in Olanda.</p> <p>Dalle revisioni sistematiche individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che confrontavano l'impianto bilaterale simultaneo con l'impianto unilaterale. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei per disegno di studio, tempo della valutazione rispetto all'impianto e strumenti utilizzati per valutare gli esiti. Dal momento che le revisioni sistematiche avevano una sovrapposizione degli studi primari inclusi molto alta, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era</p>	

scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati.

In totale, le revisioni hanno incluso 10 studi osservazionali (Litovsky 2004, Litovsky 2006, Litovsky 2009, Dunn 2008, Dunn 2010, Eapen 2009, Mosnier 2009, Neuman 2007, Koch 2009, Buss 2008) con un totale di 273 pazienti inclusi. Uno studio (Eapen 2009) include un sottogruppo di 9 pazienti già inclusi in Buss 2008 per i quali sono riportati i dati di follow up a 4 anni. L'età media dei pazienti varia da 45 a 56.8 anni. Il tempo trascorso dall'attivazione degli impianti alla valutazione degli esiti varia da 3 a 12 mesi. Uno studio riporta i dati di follow up fino a 4 anni. Otto studi includono un solo gruppo di soggetti con impianti bilaterali nei quali venivano fatte valutazioni confrontando gli esiti con utilizzo bilaterale o monolaterale degli impianti (confronti intra-soggetti). Due studi includono due gruppi di partecipanti, uno con impianto bilaterale e uno con impianto unilaterale (Dunn 2008, Dunn 2010).

Soltanto lo studio randomizzato riporta gli effetti indesiderabili.

In appendici 2 e 3 si trovano le caratteristiche dello studio di Smulders 2016.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Insorgenza/peggioramento acufene - Tinnitus valutato con: Tinnitus Handicap Inventory (THI) follow up: medio 2 anni	<p>n. 38 partecipanti</p> <p><u>Induced by CI in patients who did not have tinnitus before</u> Bilateral 5/10(50%) Unilateral 1/12 (8.3%)</p> <p>Unilateral vs bilateral: p=.06</p> <p><u>Patient with preoperative tinnitus</u> Bilateral: n.9: decrease after intervention: p=.05 Unilateral: n. 7: decrease after intervention: p=.03</p>	(1 RCT) ^{1,2,3,4}	 Bassa ^a

- van Zon, A., Smulders, Y. E., Stegeman, I., Ramakers, G. G., Kraaijenga, V. J., Koenraads, S. P., Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Frijns, J. H., Huinck, W. J., Mylanus, E. A., Tange, R. A., Smit, A. L., Thomeer, H. G., Topsakal, V., Grolman, W.. Stable benefits of bilateral over unilateral cochlear implantation after two years: A randomized controlled trial. *Laryngoscope*; May 2017.
- van Zon, A., Smulders, Y. E., Ramakers, G. G., Stegeman, I., Smit, A. L., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W.. Effect of unilateral and simultaneous bilateral cochlear implantation on tinnitus: A Prospective Study. *Laryngoscope*; Apr 2016.
- Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., van Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Grolman, W.. Cost-Utility of Bilateral Versus Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Otol Neurotol*; Jan 2016.

	<p>4. Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., Rinia, A. B., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Briaire, J. J., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Smit, A. L., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W.. Comparison of Bilateral and Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Clinical Trial. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; Mar 2016.</p> <p>a. Abbassiamo due livelli per imprecisione: numerosità campionaria degli studi molto piccola</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Very low <input type="radio"/> Low <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> High <input type="radio"/> No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente per limitazioni negli studi inclusi (mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti), e per imprecisione.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ritiene che vi possa essere importante incertezza o variabilità in quanto, mentre per alcuni pazienti la prospettiva di migliorare le proprie capacità uditive può prevalere nettamente sulla incertezza legata a dover sperimentare una condizione del tutto nuova e a doversi sottoporre ad un intervento riabilitativo per essere educati alla corretta interpretazione dei suoni captati ed elaborati dall'IC, per altri, soprattutto per coloro che hanno residue capacità uditive e la consuetudine all'uso delle protesi acustiche, questo cambiamento, oltre alle 2-4 settimane di sordità totale prima dell'attivazione dell'impianto, può generare incertezza e paura.</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favors the comparison<input type="radio"/> Probably favors the comparison<input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison<input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention<input type="radio"/> Favors the intervention<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input checked="" type="radio"/> Large costs<input type="radio"/> Moderate costs<input type="radio"/> Negligible costs and savings<input type="radio"/> Moderate savings<input type="radio"/> Large savings<input type="radio"/> Varies<input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 23 gennaio 2023. Sono stati individuati 313 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p>	<p>I costi di acquisto del device da parte delle Aziende Ospedaliere sono variabili da Regione a Regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. In Italia il costo varia da € 14000 a €21000</p> <p>Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG, anch'esso variabile a regione. Il rimborso Regionale (DRG 49, cod. 2096, 2097, 2098) varia da €4.500 a €5700.</p>

Voce	Costi
Valutazione preoperatoria	
Otorinologia	35,00 euro
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro
Risonanza magnetica	90,00 euro
TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, rocchia petrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compreso mastoidectomia	1.600,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multipla (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compreso mastoidectomia	2.400,00 euro
Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro
Valutazione post-operatoria	
Mappaggio per impianto cocleare binaurale	64,00
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	Nessuno studio è stato incluso.	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																								
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 60 articoli; una revisione sistematica di studi di costo-efficacia (Ontario Health Assessment, 2018) è stata considerata.</p> <p>Dalla revisione sistematica sono stati estrapolati solo i dati relativi ai 3 studi condotti sugli adulti e che affrontavano il quesito di interesse (BCI simultaneo vs UCI).</p> <p>Nella tabella seguente sono riportate tutte le informazioni</p> <table border="1" data-bbox="551 619 1541 1082"> <thead> <tr> <th>Nome, anno, paese</th> <th>Analisi, prospettiva, orizzonte temporale</th> <th>Popolazione</th> <th>Intervento/ confronto</th> <th>Misura QoL</th> <th>Cost-effectiveness</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bond, 2009, UK</td> <td>CUA (modello di Markov), Sanità pubblica, Lifetime horizon</td> <td>Adulti (media 50 anni), postlingually deaf, severe to profound bilateral hearing loss</td> <td>BCI (simul)/UCI</td> <td>Health utility index (HUI-3), ottenuto da letteratura</td> <td>ICER (GBP, 3.5% sconto) BCI (simultaneo) vs. UCI: £49,559/QALY</td> </tr> <tr> <td>Smulders, 2016, Netherlands</td> <td>CUA RCT (n=38) Prospettiva privata, Lifetime horizon</td> <td>Adulti (18-70 anni), postlingually deaf, severe to profound hearing loss</td> <td>BCI (simul)/UCI</td> <td>HUI-3, EQ-5D, TTO, VAS, misurate sulla popolazione target dello studio RCT</td> <td>ICER (EUR, 0% sconto) BCI costo-efficace rispetto a UCI con HUI-3 e TTO; non costo-efficace con EQ-5D o VAS</td> </tr> <tr> <td>Summerfield, 2002, UK</td> <td>CUA Sanità pubblica, orizzonte 30 anni</td> <td>Adulti, postlingually deaf, profound hearing loss</td> <td>BCI (simul)/UCI</td> <td>TTO misurata su volontari, inclusi clinici e staff</td> <td>ICER (GBP, 6% sconto) BCI (simultaneo) vs. UCI: £61,734/QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p>In conclusione,</p> <p>l'impianto cocleare bilaterale simultaneo risulta potenzialmente non conveniente rispetto all'impianto cocleare unilaterale negli adulti con risultati variabili.</p> <p>Le variazioni potrebbero essere dovute a differenze nelle misure di utilità e nei metodi di elicitazione utilizzati, nonché differenze nel disegno dello studio, orizzonte temporale, prospettiva del pagatore e struttura dell'analisi.</p>	Nome, anno, paese	Analisi, prospettiva, orizzonte temporale	Popolazione	Intervento/ confronto	Misura QoL	Cost-effectiveness	Bond, 2009, UK	CUA (modello di Markov), Sanità pubblica, Lifetime horizon	Adulti (media 50 anni), postlingually deaf, severe to profound bilateral hearing loss	BCI (simul)/UCI	Health utility index (HUI-3), ottenuto da letteratura	ICER (GBP, 3.5% sconto) BCI (simultaneo) vs. UCI: £49,559/QALY	Smulders, 2016, Netherlands	CUA RCT (n=38) Prospettiva privata, Lifetime horizon	Adulti (18-70 anni), postlingually deaf, severe to profound hearing loss	BCI (simul)/UCI	HUI-3, EQ-5D, TTO, VAS, misurate sulla popolazione target dello studio RCT	ICER (EUR, 0% sconto) BCI costo-efficace rispetto a UCI con HUI-3 e TTO; non costo-efficace con EQ-5D o VAS	Summerfield, 2002, UK	CUA Sanità pubblica, orizzonte 30 anni	Adulti, postlingually deaf, profound hearing loss	BCI (simul)/UCI	TTO misurata su volontari, inclusi clinici e staff	ICER (GBP, 6% sconto) BCI (simultaneo) vs. UCI: £61,734/QALY	
Nome, anno, paese	Analisi, prospettiva, orizzonte temporale	Popolazione	Intervento/ confronto	Misura QoL	Cost-effectiveness																					
Bond, 2009, UK	CUA (modello di Markov), Sanità pubblica, Lifetime horizon	Adulti (media 50 anni), postlingually deaf, severe to profound bilateral hearing loss	BCI (simul)/UCI	Health utility index (HUI-3), ottenuto da letteratura	ICER (GBP, 3.5% sconto) BCI (simultaneo) vs. UCI: £49,559/QALY																					
Smulders, 2016, Netherlands	CUA RCT (n=38) Prospettiva privata, Lifetime horizon	Adulti (18-70 anni), postlingually deaf, severe to profound hearing loss	BCI (simul)/UCI	HUI-3, EQ-5D, TTO, VAS, misurate sulla popolazione target dello studio RCT	ICER (EUR, 0% sconto) BCI costo-efficace rispetto a UCI con HUI-3 e TTO; non costo-efficace con EQ-5D o VAS																					
Summerfield, 2002, UK	CUA Sanità pubblica, orizzonte 30 anni	Adulti, postlingually deaf, profound hearing loss	BCI (simul)/UCI	TTO misurata su volontari, inclusi clinici e staff	ICER (GBP, 6% sconto) BCI (simultaneo) vs. UCI: £61,734/QALY																					

What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input checked="" type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Nessuno studio è stato giudicato pertinente.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che le cure siano abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale.</p>
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato giudicato pertinente.</p>	<p>I tempi delle visite possono essere un po' più lunghi con impianto bilaterale ma non tali da impattare sulla accettabilità</p> <p>L'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente in quanto due impianti sono più visibili di uno, anche se gli impianti più recenti, "compatti", sono meno visibili.</p> <p>I membri del panel sottolineano l'importanza del ruolo del medico curante e della modalità con la quale il medico sottolinea o meno l'importanza dell'intervento nel favorire l'accettabilità dell'intervento</p>
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato giudicato pertinente.</p>	<p>I tempi delle visite possono essere un po' più lunghi con impianto bilaterale ma non tali da impattare sulla fattibilità</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i soggetti con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz \geq 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce di utilizzare l'impianto bilaterale simultaneo rispetto all'impianto unilaterale considerando l'età del paziente e le sue condizioni sociali e lavorative (Raccomandazione "condizionata a favore", con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Nonostante le evidenze siano basse, la letteratura indica un beneficio per il soggetto in termini di percezione verbale nel rumore e di localizzazione della sorgente sonora. Inoltre, il paziente soggiace ad un'unica anestesia generale anziché 2 come nel caso di IC bilaterale sequenziale.

Subgroup considerations

La raccomandazione è da considerarsi applicabile per i sottogruppi di pazienti che siano anche ipovedenti, o con incipiente possibile ossificazione cocleare (sordità post meningitica, malattia autoimmune coinvolgente l'orecchio; esiti di pregressa chirurgia otologica), e per tutti i soggetti più giovani inseriti in un contesto lavorativo o di relazioni sociali o studenti.

Implementation considerations

E' indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

E' indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo)

E' indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Monitoring and evaluation

E' auspicabile la raccolta sistematica dei risultati degli IC su un data base (possibilmente) Nazionale, in base a protocolli standard (concordati a livello di società scientifiche o commissioni di esperti) per ottenere un monitoraggio a lungo termine

Research priorities

Sarebbe auspicabile la creazione di un database nazionale (possibilmente coordinato dal Ministero o da un Ente indipendente) per la raccolta dei dati relativi agli IC negli adulti (ed, allo stesso modo, per i casi pediatrici) in modo da avviare studi prospettici (oltre che retrospettivi) di confronto tra IC unilaterali, bilaterali sequenziali e bilaterali simultanei.

E' auspicabile predisporre di studi controllati su campioni numerosi, omogenei, e con una valutazione standardizzata degli esiti , per poter effettuare metanalisi.

REFERENCES SUMMARY

- Berrettini, S., Baggiani, A., Bruschini, L., Cassandro, E., Cuda, D., Filipo, R., Palla, I., Quaranta, N., Forli, F.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*; Sep 2009.
- Buss, E., Pillsbury, H. C., Buchman, C. A., Pillsbury, C. H., Clark, M. S., Haynes, D. S., Labadie, R. F., Amberg, S., Roland, P. S., Kruger, P., Novak, M. A., Wirth, J. A., Black, J. M., Peters, R., Lake, J., Wackym, P. A., Firszt, J. B., Wilson, B. S., Lawson, D. T., Schatzer, R., D'Haese, P. S., Barco, A. L.. Multicenter U.S. bilateral MED-EL cochlear implantation study: speech perception over the first year of use. *Ear Hear*; Jan 2008.
- Crathorne, L., Bond, M., Cooper, C., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R., Stein, K.. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of bilateral multichannel cochlear implants in adults with severe-to-profound hearing loss. *Clin Otolaryngol*; Oct 2012.
- Dunn, C. C., Noble, W., Tyler, R. S., Kordus, M., Gantz, B. J., Ji, H.. Bilateral and unilateral cochlear implant users compared on speech perception in noise. *Ear Hear*; Apr 2010.
- Dunn, C. C., Tyler, R. S., Oakley, S., Gantz, B. J., Noble, W.. Comparison of speech recognition and localization performance in bilateral and unilateral cochlear implant users matched on duration of deafness and age at implantation. *Ear Hear*; Jun 2008.
- Eapen, R. J., Buss, E., Adunka, M. C., Pillsbury, H. C., 3rd, Buchman, C. A.. Hearing-in-noise benefits after bilateral simultaneous cochlear implantation continue to improve 4 years after implantation. *Otol Neurotol*; Feb 2009.
- Gaylor, J. M., Raman, G., Chung, M., Lee, J., Rao, M., Lau, J., Poe, D. S.. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2013.
- Grolman, W. Bilateral cochlear implantation benefits in adult users of the HiRes(R) 90K bionic ear system. *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): NTR1722*; 2009.
- Koch, D. B., Soli, S. D., Downing, M., Osberger, M. J.. Simultaneous bilateral cochlear implantation: prospective study in adults. *Cochlear Implants Int*; Jun 2010.
- Litovsky, R. Y., Parkinson, A., Arcaroli, J., Peters, R., Lake, J., Johnstone, P., Yu, G.. Bilateral cochlear implants in adults and children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; May 2004.
- Litovsky, R. Y., Parkinson, A., Arcaroli, J.. Spatial hearing and speech intelligibility in bilateral cochlear implant users. *Ear Hear*; Aug 2009. Litovsky, R., Parkinson, A., Arcaroli, J., Sammeth, C.. Simultaneous bilateral cochlear implantation in adults: a multicenter clinical study. *Ear Hear*; Dec 2006.
- Mosnier, I., Sterkers, O., Bebear, J. P., Godey, B., Robier, A., Deguine, O., Fraysse, B., Bordure, P., Mondain, M., Bouccara, D., Bozorg-Grayeli, A., Borel, S., Ambert-Dahan, E., Ferrary, E.. Speech performance and sound localization in a complex noisy environment in bilaterally implanted adult patients. *Audiol Neurootol*; 2009.
- Neuman, A. C., Haravon, A., Sislian, N., Waltzman, S. B.. Sound-direction identification with bilateral cochlear implants. *Ear Hear*; Feb 2007.
- Ontario, Health, Quality. *Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.
- Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., Rinia, A. B., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Briaire, J. J., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Smit, A. L., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W.. Comparison of Bilateral and Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2016.
- Smulders, Y. E., van Zon, A., Stegeman, I., van Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Grolman, W.. Cost-Utility of Bilateral Versus Unilateral Cochlear Implantation in Adults: A Randomized Controlled Trial. *Otol Neurotol*; Jan 2016.
- van Schoonhoven, J., Sparreboom, M., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Dreschler, W. A., Grolman, W., Maat, B.. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in adults: a systematic review. *Otol Neurotol*; Feb 2013.
- van Zon, A., Smulders, Y. E., Ramakers, G. G., Stegeman, I., Smit, A. L., Van Zanten, G. A., Stokroos, R. J., Hendrice, N., Free, R. H., Maat, B., Frijns, J. H., Mylanus, E. A., Huinck, W. J., Topsakal, V., Tange, R. A., Grolman, W.. Effect of unilateral and simultaneous bilateral cochlear implantation on tinnitus: A Prospective Study. *Laryngoscope*; Apr 2016.
- van Zon, A., Smulders, Y. E., Stegeman, I., Ramakers, G. G., Kraaijenga, V. J., Koenraads, S. P., Zanten, G. A., Rinia, A. B., Stokroos, R. J., Free, R. H., Frijns, J. H., Huinck, W. J., Mylanus, E. A., Tange, R. A., Smit, A. L., Thomeer, H. G., Topsakal, V., Grolman, W.. Stable benefits of bilateral over unilateral cochlear implantation after two years: A randomized controlled trial. *Laryngoscope*; May 2017.

Appendici EtD Q2

1. Referenze studi esclusi e ragione di esclusione Q2

1.	Alahmadi A, Abdelsamad Y, Salamah M, et al. (2022). Cochlear implantation in adults and pediatrics with enlarged vestibular aqueduct: a systematic review on the surgical findings and patients' performance. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> 279(12):5497–5509.	No partecipanti
2.	Cohen N, Waltzman S, Fisher S. (1991). Prospective randomized clinical trial of advanced cochlear implants: preliminary results of a department of veterans affairs cooperative study. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 100 (10):823-9.	No confronto
3.	Dixon PR, Shapiro J, Tomlinson G, et al (2022). Health State Utility Values Associated with Cochlear Implants in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. <i>Ear and hearing Online</i> 44(2):244-253.	No outcome
4.	Ibrahim I, Da Silva SD, Segal B, et al. (2017). Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: Meta-analysis study. <i>Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery</i> 46(1):44.	No intervento
5.	Kraaijenga VJ, Van Zon A, Smulders YE, et al. (2016). Development of a squelch effect in adult patients after simultaneous bilateral cochlear implantation. <i>Otology and Neurotology</i> 37(9):1300–1306.	No intervento
6.	Kraaijenga VJ, Ramakers GG, Smulders YE, et al. (2017). Objective and subjective measures of simultaneous vs sequential bilateral cochlear implants in adults: A randomized clinical trial. <i>JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery</i> 143(9):881–890.	No confronto
7.	Kraaijenga VJ, Smit AL, Ramakers GG, et al. (2018). No Squelch Effect After Sequential Bilateral Cochlear Implantation in Postlingually Deafened Adults: Is There a First Ear Advantage? <i>Otology and Neurotology</i> , 39(8): e665–670.	No confronto Analisi sottogruppi di Karaijenga 2017
8.	Kraaijenga VJ, Smit AL, Ramakers GG, Smulders Y, et al. (2019). No difference in behavioral and self-reported outcomes for simultaneous and sequential bilateral cochlear implantation: Evidence from a multicenter randomized controlled trial. <i>Frontiers in Neuroscience</i> 13(FEB): 1–17.	No confronto Analisi secondaria di Karaijenga 2017
9.	Nopp P, Schleich P, D'Haese P. (2004). Sound localization in bilateral users of MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implants. <i>Ear and Hearing</i> 25(3), 205–214.	No disegno di studio
10.	Ramakers GG, Smulders YE, Van Zon A, et al. (2017). Correlation between subjective and objective hearing tests after unilateral and bilateral cochlear implantation. <i>BMC Ear, Nose and Throat Disorders</i> 17(1):4–11.	No intervento
11.	Schnabl J, Bumann B, Rehbein M, et al. (2015). Höranstrengung bei Cochlea-Implantaten: Einseitige versus beidseitige Versorgung. <i>Hno</i> 63(8):546–551.	No disegno di studio
12.	Schafer EC, Amlani AM, Seibold A, et al. (2007). A meta-analytic comparison of binaural benefits between bilateral cochlear implants and bimodal stimulation. <i>Journal of the American Academy of Audiology</i> 18(9):760–776.	Systematic review: no intervento
13.	Smilsky K, Dixon PR, Smith L, et al. (2017). Isolated Second Implant Adaptation Period in Sequential Cochlear Implantation in Adults. <i>Otology and Neurotology</i> 38(8):e274–281.	No intervento
14.	Smulders YE, Rinia AB, Rovers MM, et al. (2011). What is the effect of time between sequential cochlear implantations on hearing in adults and children? A systematic review of the literature. <i>Laryngoscope</i> 121(9):1942–1949.	No intervento
15.	Summerfield AQ, Barton GR, Toner J, et al. (2006). Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: Randomised controlled trial. <i>International Journal of Audiology</i> 45(Suppl.1):99-107.	No intervento

16.	Verschuur CA, Lutman ME, Ramsden R, et al. (2005). Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. <i>Otology and Neurotology</i> 26(5):965–971.	No disegno di studio
-----	--	----------------------

2. Caratteristiche degli studi inclusi Q2

RCT

Author	Country	Participants	Experimental intervention	Control intervention	Follow up	Outcomes	Results
Smulders 2016 Smulders 2015 Van Zon 2015 Van Zon 2016	The Netherlands	N: 40 post-lingually deafened adults Median age: 53 (range 36-64) years Duration of severe hearing loss (years): 17 (range 11-35) Hearing aid use before CI: 89%	Bilateral simultaneous (same surgery or one month apart) HiRes90K implants (Advanced Bionics)	Unilateral CI HiRes90K implants (Advanced Bionics)	1 year 2 years	<u>Verbal perception in noise</u> Speech intelligibility in noise from straight ahead Speech intelligibility in noise from spatially separated sources <u>Verbal perception in quiet</u> Maximum speech intelligibility in silence <u>Sound localization</u> <u>Subjective benefits</u> SSQ Spatial SSQ Speech SSQ quality (Questionnaire. Score 0-10, higher the better) Nijmegen Cochlear Implant Questionnaire (NCIQ) <u>Quality of life</u> EuroQoL (EQ-5D)	<u>Verbal perception in noise</u> Speech intelligibility in noise from straight ahead (SRT in dB) <u>2 years FU:</u> Unilateral: median 9.8 (range 1.6 to 22.5) Bilateral: 7.5 (0.6 to 19.4) no difference: p:ns Speech intelligibility in noise from spatially separated sources (SRT in dB) <u>2 years FU:</u> SISSS best performance situation Unilateral: 3.8 (-3.8 to 30) Bilateral: 2.5 (-9.1 to 13.1) no difference: p:ns SISSS worst performance situation Unilateral: 13.3 (5.3 to 30) Bilateral: 5.9 (-4.7 to 30)

						<p>Overall Quality of Life (VAS). Score 0-100, higher the better</p> <p>Tinnitus: Tinnitus Handicap Inventory (THI)</p>	<p>in favour of bilateral p:0.01</p> <p>Maximum speech intelligibility in silence</p> <p>CVC (Consonant–vowel–consonant) in %</p> <p><u>2 years FU:</u> Unilateral: 88.5 (52 to 98) Bilateral: 88 (55 to 100) no difference: p:ns</p> <p>Sound localization</p> <p><u>2 years FU:</u> 60°, % correct Unilateral: 46.7 (30 to 90) Bilateral: 96.7 (66.7 to 100) in favour of bilateral p:<0.01 30°, % correct Unilateral: 26.7 (6.7 to 56.7) Bilateral: 63.3 (36.7 to 100) in favour of bilateral p:<0.01 15°, % correct Unilateral: 23.3 (13.3 to 46.7) Bilateral: 53.3 (16.7 to 90) in favour of bilateral p:<0.01</p> <p>Subjective hearing SSQ2 Spatial :</p>
--	--	--	--	--	--	---	--

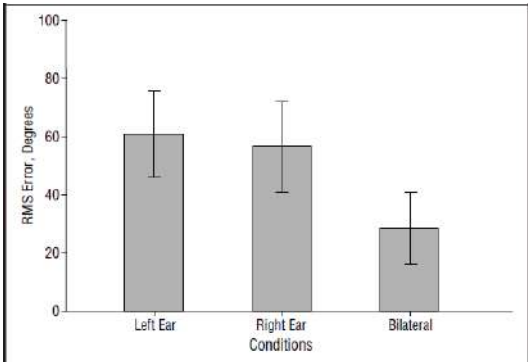
							<p><u>1 year FU</u>: in favour of bilateral p<0.05</p> <p><u>2 years FU</u>: Unilateral: median 2.4 (range 5.0 to 7.0) Bilateral: 6.6 (2.9 to 8.1) in favour of bilateral p<0.01</p> <p>SSQ1 Speech</p> <p><u>1 year FU</u>: in favour of bilateral p<0.05</p> <p><u>2 years FU</u>: Unilateral: 3.1 (2.2 to 8.8) Bilateral: 5.9 (2.9 to 8.1) in favour of bilateral p:0.01</p> <p>SSQ3 quality</p> <p><u>1 year FU</u>: in favour of bilateral p<0.05</p> <p><u>2 years FU</u>: Unilateral: 4.4 (3.6 to 1.03) Bilateral: 6.1 (3.7 to 8.5) no difference: p:ns</p> <p>NCIQ</p> <p><i>Social interaction:</i></p> <p><u>1 year FU</u>: P = .17</p> <p><u>2 years FU</u>: Unilateral: 62.5 (27.5 to 77.8) Bilateral: 63.9 (38.9 to 88.9). No difference: p=ns</p> <p><i>Activity:</i></p> <p><u>1 year FU</u>: P= .40</p>
--	--	--	--	--	--	--	--

							<p><u>2 years FU:</u> Unilateral: 70 (25 to 97.5) Bilateral: 77.5 (43.8 to 95) No difference: p=ns</p> <p><i>Self-esteem:</i> <u>1 year FU:</u> P = .25 <u>2 years FU:</u> Unilateral: 62.5 (25 to 92.5) Bilateral: 75 (57.2 to 92.5). No difference: p=ns</p> <p><i>Speech production:</i> <u>1 year FU:</u> P = .52 <u>2 years FU:</u> Unilateral: 88.7 (32.5 to 97.5) Bilateral: 91 (60 to 100) No difference: p=ns</p> <p><i>Advanced sound perception:</i> <u>1 year FU:</u> P = .14 <u>2 years FU:</u> Unilateral: 46.5 (17.7 to 85) Bilateral: 62.5 (35 to 95). No difference: p=ns</p> <p><i>Basic sound perception:</i> <u>1 year FU:</u> P = .60 <u>2 years FU:</u> Unilateral: 88.7 (32.5 to 100) Bilateral: 90 (60 to 100). No difference: p=ns</p> <p>Quality of life:</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

							<p>VAS hearing <u>1 year FU</u>: in favour of bilateral p<0.05 <u>2 years FU</u>: Unilateral: 65.5 (0 to 94) Bilateral: 75 (40 to 90). No difference: p:ns</p> <p>EQ-5D (total utility score) <u>1 year FU</u>: p=ns <u>2 years FU</u>: Unilateral: 1 (0.8 to 1) Bilateral: 1 (0.7 to 1). No difference: p=ns</p> <p>Tinnitus: (THI questionnaire) Induced by CI in patients who did not have tinnitus before Bilateral 5/10(50%) Unilateral 1/12 (8.3%) Unilateral vs bilateral: p: 0.06 Patient with preoperative tinnitus: Bilateral: n.9: decrease after intervention: p:0.05 Unilateral: n. 7 decrease after intervention: p:0.03</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

NS: not significant

Studi osservazionali

	autore	Disegno di studio	N partecipanti	Time since activation of CI	Esiti considerati
1.	Litovsky 2004	within subjects	17 (14 postlingual deafness) Mean age 52.7 years	3 months	<p>Sound localization: root mean square error (RMS): 1-way analysis of variance revealed a significant main effect of condition; t tests revealed that either ear alone had a significantly higher error than the bilateral condition.</p>  <p>Figure 2. Average and standard deviation root-mean-square (RMS) error values are plotted for adult subjects, comparing performance with the left ear alone, right ear alone, and bilateral.</p> <p>Speech recognition in noise (n=14): speech reception thresholds (SRTs) = the signal-noise ratio at which intelligibility was at 50% correct: When the babble is near the poor ear, there is be a bilateral advantage compared with the poor ear or the better ear. When the babble is near the better ear, the bilateral advantage is minimal or absent, regardless of which ear is the monaural condition</p>

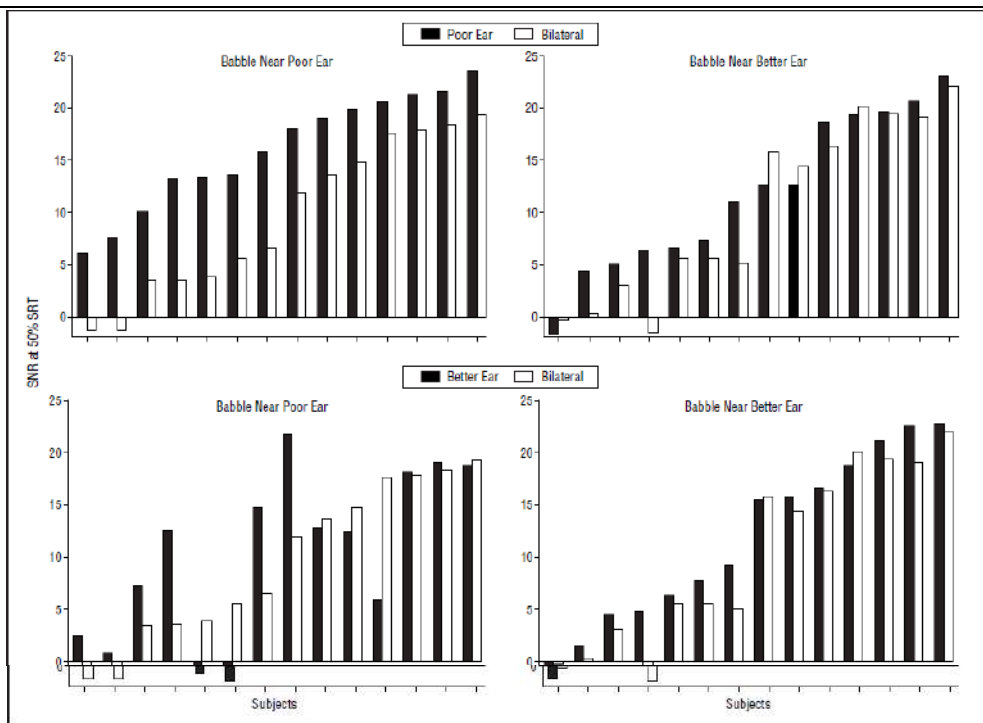
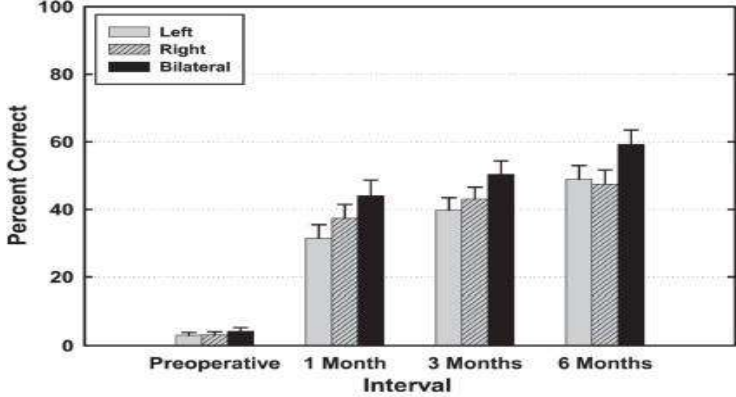


Figure 3. Individual speech-in-babble data for 14 adult subjects with bilateral cochlear implants. Each panel shows the signal-noise ratio (SNR) at which performance reached 50% speech reception threshold (SRT), comparing a monaural condition with the bilateral condition. Results from conditions in which the babble was either near the poor ear or near the better ear are shown in the panels on the left and right sides of the graph, respectively. In each listening mode, performance is compared for poor ear vs bilateral (top) or better ear vs bilateral (bottom).

2.	Litovsky 2006	within subjects	37 postlingual severe to profound hearing loss Mean age: 53.6 years	6 months	<p>Speech understanding in quiet (n=33): Consonant-Nucleus-Consonant (CNCs) words measured by percent correct of words (50 words/list) and percent correct of phonemes (150 phonemes/list). Significant advantage in the bilateral listening mode compared with either unilateral listening modes</p>  <table border="1" data-bbox="996 300 1729 699"> <caption>Data for Figure 1: Mean (+1 SE) percent correct CNC word scores in quiet</caption> <thead> <tr> <th>Interval</th> <th>Left</th> <th>Right</th> <th>Bilateral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Preoperative</td> <td>~5</td> <td>~5</td> <td>~5</td> </tr> <tr> <td>1 Month</td> <td>~32</td> <td>~38</td> <td>~45</td> </tr> <tr> <td>3 Months</td> <td>~40</td> <td>~45</td> <td>~52</td> </tr> <tr> <td>6 Months</td> <td>~50</td> <td>~50</td> <td>~60</td> </tr> </tbody> </table> <p>Figure 1. Mean (+1 SE) percent correct CNC word scores in quiet in the left ear alone, right ear alone, and bilateral listening conditions for the 33 subjects with complete data across the preoperative (hearing aids), and 1-, 3-, and 6-mo postactivation intervals.</p> <p>Hearing in Noise Test (HINT) sentences measured by percent of key words correctly identified. Significant advantage in the bilateral listening mode compared with either unilateral listening modes</p>	Interval	Left	Right	Bilateral	Preoperative	~5	~5	~5	1 Month	~32	~38	~45	3 Months	~40	~45	~52	6 Months	~50	~50	~60
Interval	Left	Right	Bilateral																						
Preoperative	~5	~5	~5																						
1 Month	~32	~38	~45																						
3 Months	~40	~45	~52																						
6 Months	~50	~50	~60																						

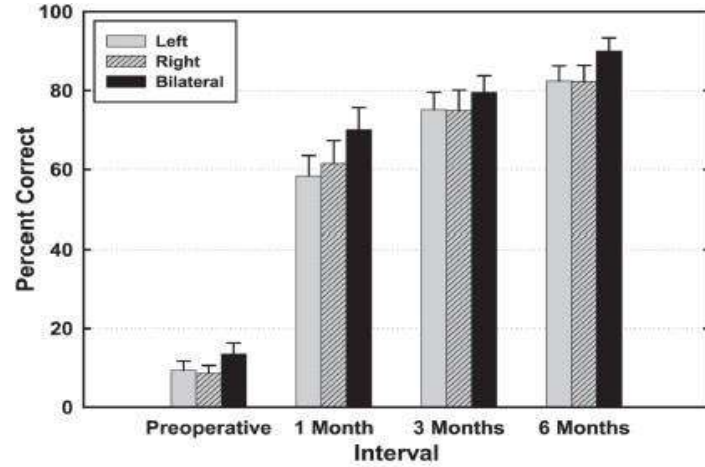
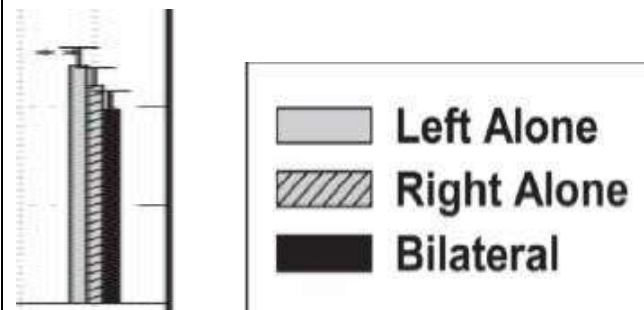


Figure 2. Mean (+1 SE) percent correct HINT sentences-in-quiet scores in the left ear alone, right ear alone, and bilateral listening conditions for the 33 subjects with complete data across the preoperative (hearing aids), and 1-, 3-, and 6-mo postactivation intervals.

Speech understanding in noise (n=34): BKB-Speech In Noise Test in 3 conditions: 1) speech and noise both at 0° azimuth (frontal), 2) speech at 0° azimuth and noise from the right side at +90° azimuth, and 3) speech at 0° azimuth and noise from the left side at -90° (or 270°) azimuth.

Speech reception threshold (lower number indicates better performance)



Subjective benefits

					<p>Abbreviated Profile of Hearing Aid Benefit (APHAB) questionnaire. A higher value indicates better perceived performance. An asterisk indicates significant bilateral benefit compared with the unilateral condition</p> <table border="1"> <caption>APHAB Subscale Scores (Estimated from Chart)</caption> <thead> <tr> <th>Subscale</th> <th>Unilateral</th> <th>Bilateral</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EC Scale</td> <td>~55</td> <td>~75*</td> </tr> <tr> <td>BN Scale</td> <td>~45</td> <td>~65*</td> </tr> <tr> <td>RV Scale</td> <td>~45</td> <td>~65*</td> </tr> <tr> <td>AV Scale</td> <td>~55</td> <td>~50</td> </tr> </tbody> </table>	Subscale	Unilateral	Bilateral	EC Scale	~55	~75*	BN Scale	~45	~65*	RV Scale	~45	~65*	AV Scale	~55	~50
Subscale	Unilateral	Bilateral																		
EC Scale	~55	~75*																		
BN Scale	~45	~65*																		
RV Scale	~45	~65*																		
AV Scale	~55	~50																		
3.	Litovsky 2009	within subjects	17 postlingual deafness Mean age: 53 years	3-6 months	<p>Sound localization No bilateral benefit (47% of subjects had bilateral benefit)</p>															
4.	Dunn 2008	Between subjects	66 (33 bilateral, 33 unilateral) matched by age at implantation and duration of profound deafness Mean age: 54.5 years	At least 4 months	<p>Speech perception in quiet Rationalized Arcsine Unit scores: significant difference between the two groups with the bilateral group scoring 19% higher for sentences and 24% higher for words. Measured by Consonant-Nucleus-Consonant (CNC) monosyllabic words Hearing in Noise Test (HINT) sentences</p>															

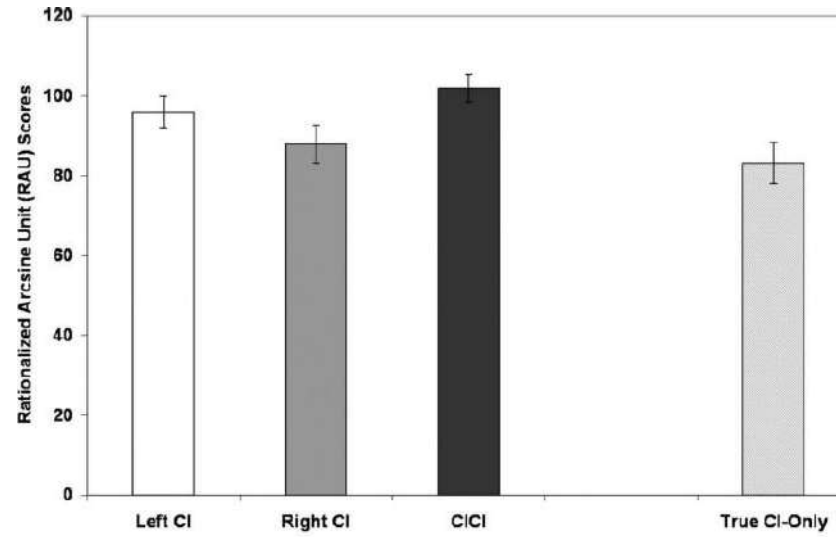


Fig. 2. Sentence recognition performance (percent correct) in quiet with the left CI, right CI, and CICI (bilateral) conditions for the 33 CICI and 33 true CIonly subjects. Average scores are shown with ± 1 standard error bars.

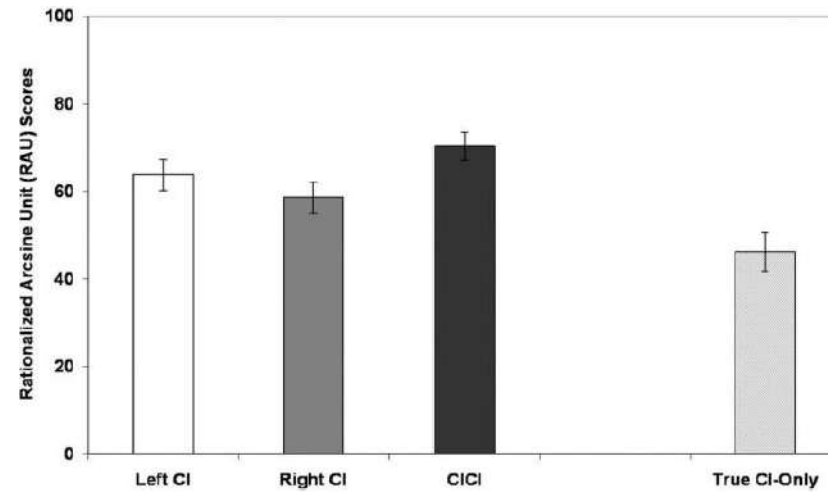


Fig. 3. Word recognition performance (percent correct) in quiet with the left CI, right CI, and CICI (bilateral) conditions for the 32 CICI and 32 true CI-only subjects. Average scores are shown with ± 1 standard error bars.

Localization

Significant difference, between the two groups with the CICI group having a better RMS-error by 25.4° ($p < 0.001$).

					<p>Fig. 4. RMS-error in degrees for 12 CICI and 12 true CI-only subjects. Average scores are shown with ± 1 standard error bars.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Average RMS Error (Degrees)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CICI</td> <td>~18</td> </tr> <tr> <td>True CI-Only</td> <td>~43</td> </tr> </tbody> </table>	Group	Average RMS Error (Degrees)	CICI	~18	True CI-Only	~43
Group	Average RMS Error (Degrees)										
CICI	~18										
True CI-Only	~43										
5.	Dunn 2010	Between subjects	60 post lingual deafness matched for age at implantation, duration of profound deafness, and preoperative pure tone average hearing loss Mean age: 55.5 years	At least 6 months	<p>Speech perception in noise</p> <p>Multiple Jammer test evaluates a listener's ability to segregate the target signal from the masker when faced with competing sounds in the form of several other voices at spatially discrete locations. CICI subjects performed 5 dB better than the CI-Only group ($p < .05$)</p> <p>Cueing-the-Listener: the test represented a situation where a listener might hear a talker, turn to face them, and then recognize their message the CICI subjects could withstand 9 dB more noise than the CI-Only subjects ($p < .00001$)</p> <p>Cognitive Load: assesses a listener's ability to divert attention between two tasks, such as listening to a speech signal while simultaneously engaged in a different task CICI subjects outperformed the CI Only group by an 11 dB S/N ratio ($p < .00001$)</p>						

					<p style="text-align: center;">Spatial Hearing Tests in Noise Age at Implantation, Duration of Deafness, and Pre-Op Hearing Matched (N= 58 Cueing; N= 52 Multi-Jammer; N= 48 Cognitive Load)</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure 2: SNR (dB) by Condition and Group</caption> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>CI+CI (dB)</th> <th>CI Only (dB)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cueing the Listener</td> <td>-10</td> <td>-1</td> </tr> <tr> <td>Multiple-Jammer</td> <td>-2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Cognitive Load</td> <td>-18</td> <td>-7</td> </tr> </tbody> </table> <p>Figure 2. Signal-to-Noise (SNR) ratio scores for Cueing-the-Listener, Cognitive Load, and Multiple Jammer tests for CICI and CI-Only subjects. Average scores are shown with +/-1 standard error bars.</p>	Condition	CI+CI (dB)	CI Only (dB)	Cueing the Listener	-10	-1	Multiple-Jammer	-2	2	Cognitive Load	-18	-7
Condition	CI+CI (dB)	CI Only (dB)															
Cueing the Listener	-10	-1															
Multiple-Jammer	-2	2															
Cognitive Load	-18	-7															
6.	Eapen 2009	within subjects	9 postlingual deafness (subgroup of participants of the Buss 2008 study) Mean age: 56.8 years	From 1 to 4 years	<p>Speech perception in quiet Consonant-nucleus-consonant (CNC) words: significant effect of condition favouring bilateral ($p < 0.05$)</p>												

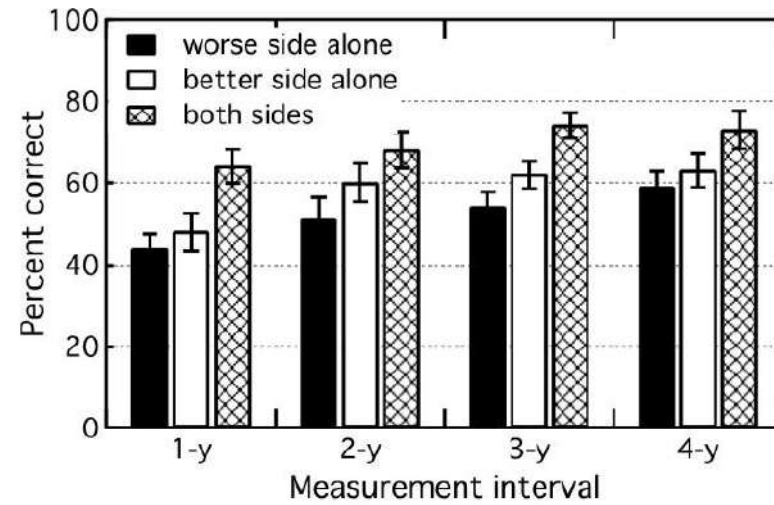


FIG. 2. A comparison of percent correct for CNC words in quiet over time. Bar shading reflects listening condition: worse side alone (black), better side alone (white), or bilateral (hatched bars). Error bars show 1 standard error of the mean.

Speech perception in noise

City University of New York (CUNY) sentences. Summation defined as the advantage associated with bilateral listening as compared with performance of the better ear alone when both ears receive identical input such as occurs in the noise-front conditions.

					<p>Signal-to-noise ratio determined during CUNY testing for the listeners at each follow-up period</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Listener no</th> <th colspan="4">Test interval</th> </tr> <tr> <th>1yr</th> <th>2yr</th> <th>3yr</th> <th>4yr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>+6.8</td> <td>NA</td> <td>+6.8</td> <td>+6.8</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>+6.8</td> <td>NA</td> <td>+1.8</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>+6.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>+1.8</td> <td>+6.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>+6.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>+6.8</td> <td>+6.8</td> <td>+6.8</td> <td>+1.8</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>+6.8</td> <td>+6.8</td> <td>+1.8</td> <td>+1.8</td> </tr> </tbody> </table>	Listener no	Test interval				1yr	2yr	3yr	4yr	1	+6.8	NA	+6.8	+6.8	2	+6.8	NA	+1.8	NA	3	+6.8	+1.8	+1.8	+1.8	4	+1.8	+6.8	+1.8	+1.8	5	+1.8	+1.8	+1.8	+1.8	6	+6.8	+1.8	+1.8	+1.8	7	+1.8	+1.8	+1.8	+1.8	8	+6.8	+6.8	+6.8	+1.8	9	+6.8	+6.8	+1.8	+1.8
Listener no	Test interval																																																										
	1yr	2yr	3yr	4yr																																																							
1	+6.8	NA	+6.8	+6.8																																																							
2	+6.8	NA	+1.8	NA																																																							
3	+6.8	+1.8	+1.8	+1.8																																																							
4	+1.8	+6.8	+1.8	+1.8																																																							
5	+1.8	+1.8	+1.8	+1.8																																																							
6	+6.8	+1.8	+1.8	+1.8																																																							
7	+1.8	+1.8	+1.8	+1.8																																																							
8	+6.8	+6.8	+6.8	+1.8																																																							
9	+6.8	+6.8	+1.8	+1.8																																																							
7.	Mosnier 2009	within subjects	27 post lingual deafness Mean age: 45 years	3-6-12 months	<p>Test materials consisted of 50 lists of 10 disyllabic words (Fournier word tests) recorded in quiet and in cocktail party background noise</p> <p>Speech perception in quiet</p> <p>% of correct response: disyllabic words presented at 70 dB SPL from the loudspeaker placed in front: in favour of bilateral: ($77 \pm 5.0\%$ in bilateral condition, $n = 27$; $67 \pm 5.3\%$ for the better ear, $n = 27$; $p < 0.005$)</p>																																																						

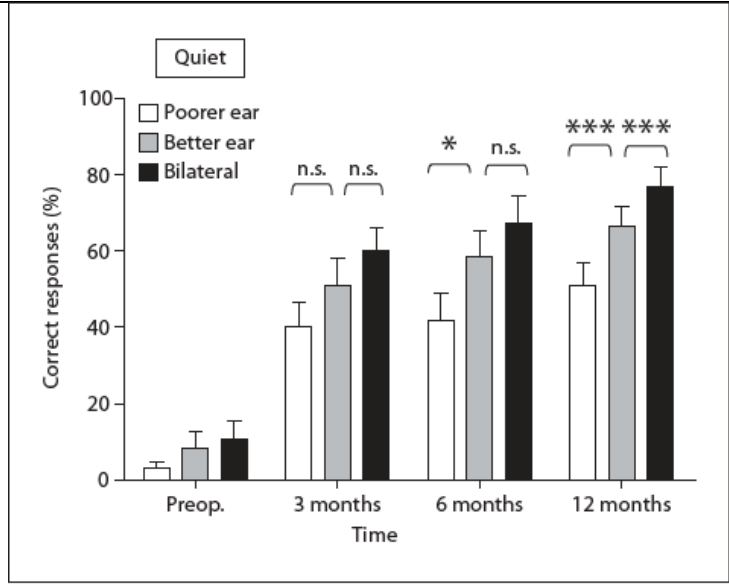


Fig. 1. Speech performance in quiet, as function of time (n = 27). Test material was disyllabic words presented at 70 dB SPL from the loudspeaker placed in front. Results are expressed as means \pm SEM. Performance improved over time (3, 6, 12 months, $p < 0.002$) for each ear alone (poorer, better) and in bilateral conditions ($p < 0.0001$, two-way Anova). Individual speech perception scores were compared using paired t test. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$; n.s. = before operation, n.s. = not significant

Speech perception in noise

In favour of bilateral only at 12 months for SNRs of + 5dB : 9% (± 3.8), $p < 0.05$ and +15dB: 8% ($\pm 3.4\%$), $p < 0.05$

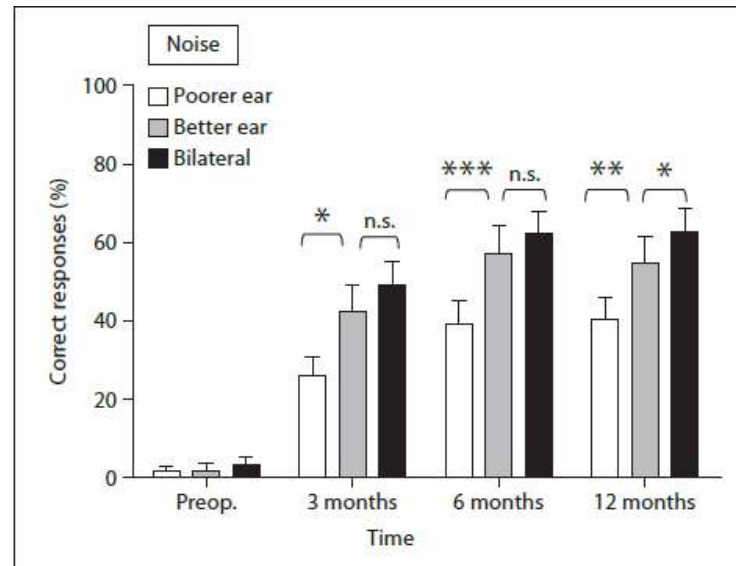


Fig. 4. Speech performance in noise (signal-to-noise ratio +15 dB), as function of time (n = 27). Test material was disyllabic words presented at 70 dB SPL from the loudspeaker placed in front, with cocktail party background noise presented simultaneously from the 5 loudspeakers. Results are expressed as means \pm SEM. Perform-

Sound Localization in noise

The mean identification of the speech stimuli in noise was improved with both implants compared to either implant alone for each loudspeaker (p < 0.05).

					<p>Fig. 5. Sound localization in noise in unilateral and bilateral conditions, 12 months after the implantation. a Patients with symmetrical performance between the 2 ears (n = 16). The mean identification of the speech stimuli in noise was improved with both implants compared to either implant alone for each loudspeaker</p>
8.	Neuman 2007	Within subjects	8 post lingual deafness Mean age: 51.6 years	6-11 months	<p>Sound Localization Sound-direction identification accuracy was significantly better when using two implants than when using a single implant. The mean root-mean square error was 29° for the bilateral condition, 54° for the left cochlear implant ($p < 0.001$), and 46.5° for the right cochlear implant condition ($p < 0.05$)</p>
9.	Koch 2009	within subjects	15 post lingual deafness Mean age: 51 years	3-6-8 months	<p>Speech perception in quiet CNC scored for number of words correctly identified. Bilateral scores were greater than either ear alone at 6 months ($p < 0.01$) and at 8 months ($p < 0.05$)</p>

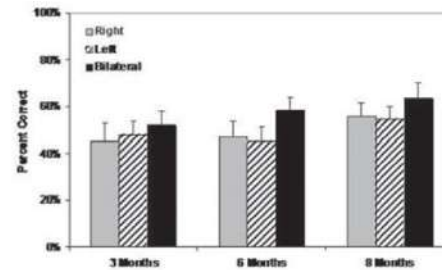


Figure 2: Mean percentage correct CNC word scores (+1 SE) in quiet for the left ear alone, right ear alone, and both ears together for 15 subjects. Results are shown for 3, 6, and 8 months after stimulation.

HINT percent of key words correctly identified. Bilateral scores were greater than the left ear at 3 and 8 months ($p < 0.05$) and greater than the right ear at 6 and 8 months ($p < 0.05$).

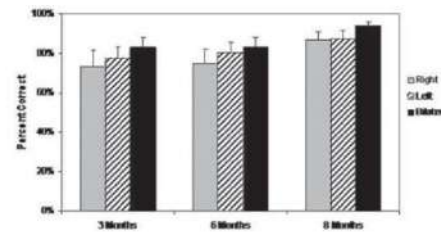


Figure 3: Mean percentage correct HINT sentence scores (+1 SE) in quiet for the left ear alone, right ear alone, and both ears together for 15 subjects. Results are shown for 3, 6, and 8 months after initial stimulation.

Speech perception in noise

HINT sentences. Reception thresholds for sentences (RTS score), signal-to-noise ratio (SNR in dB) at which the subject obtained a 50% correct score, by presenting noise at 52 dB SPL and varying the sentence levels adaptively until the subject could repeat all of the words in a sentence correctly.

Binaural redundancy: This advantage represents the benefit of two implants in noise environments where speech and noise are not spatially separated. The RTS is compared between each implant alone and when listening with both implants for conditions where noise originates from the front.

6 months: data from 11 participants. 4/11: better bilateral score (36%)

8 months: data from 11 participants. 2/11: better bilateral score (18%)

Sound localization: subjects perform at chance levels when using only one implant. However, the mean accuracy improves when using both implants, although the accuracy is still below that of normal listeners

					<p>Figure 8: Localization accuracy as a function of number of sectors for the right implant alone, left implant alone, and both implants together at 8 months after initial stimulation. Chance levels and data from normal listeners are shown for comparison.</p>
10.	Buss 2008	within subjects	26 postlingual deafness Mean age: 48.3 years	6-12 months	<p>Speech perception in quiet CNC words in quiet: superior performance in the bilateral listening condition when compared with the better of the two unilateral conditions $p < 0.001$</p> <p>Fig. 1. The distribution percent correct scores for CNC words in quiet are plotted as a function of postsurgery test interval. Horizontal lines indicate the median of each distribution, boxes span the 25th to 75th percentiles, vertical lines show the 10th to 90th percentile range, and stars indicate the minimum and maximum scores. Data for the worse of the two</p> <p>Speech perception in noise</p>

					CUNY sentences in noise: Summation is the advantage associated with bilateral listening when compared with either ear alone when both ears receive the same signal significantly greater than zero for both the 6 months ($p < 0.05$) and 12 months intervals ($p < 0.005$), showing significant binaural benefit
--	--	--	--	--	---

3. Valutazione qualità studio RCT Q2

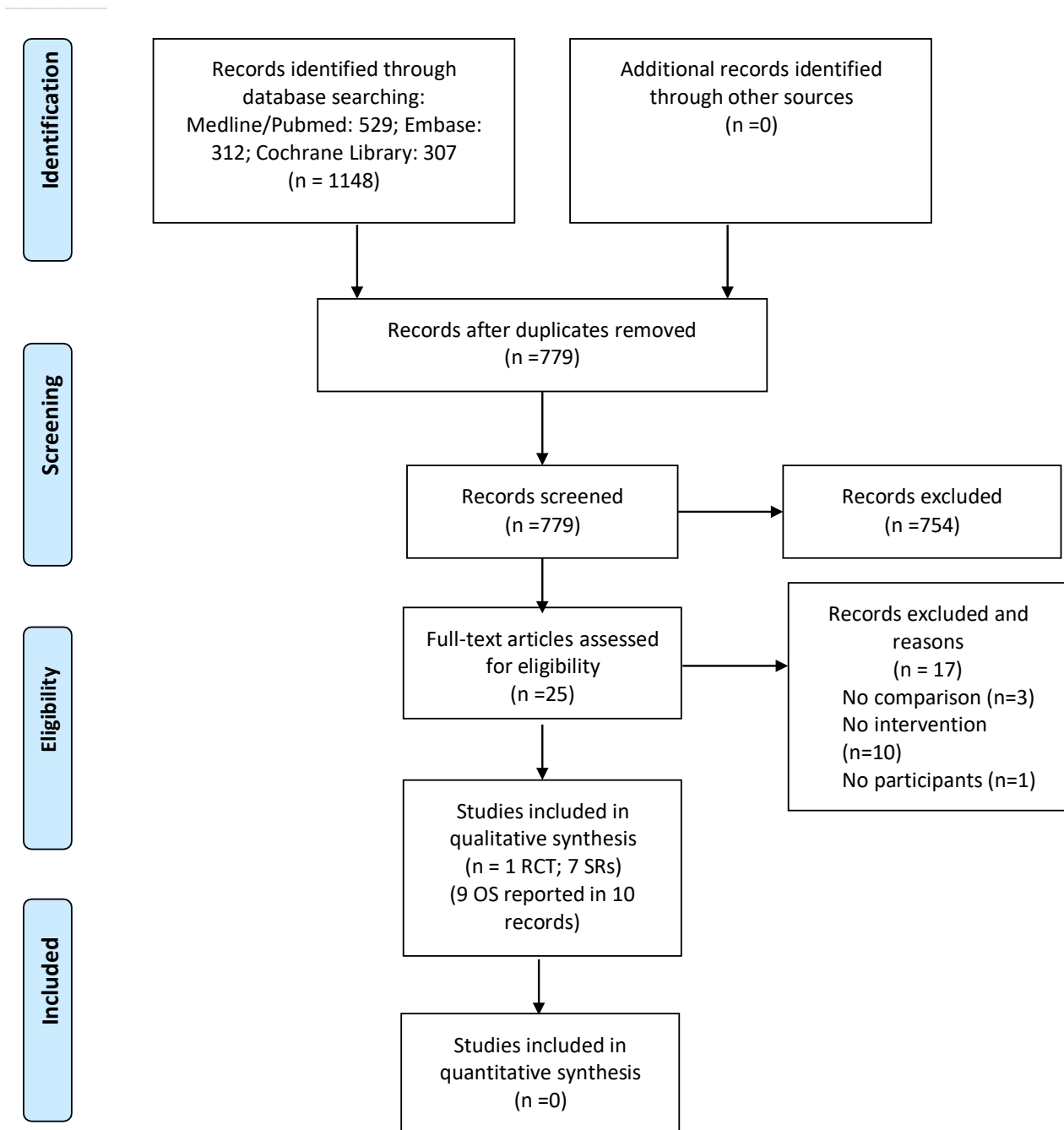
Risk of bias

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessor	Attrition bias	Selective outcome reporting
Smulders 2016	Low risk (centralised website randomization program)	Low risk (centralised website randomization program)	High risk (unblinded)	High risk (unblinded)	1 subject withdrew from group 1 (5%) and 1 from group 2 (5%) Reason provided Low risk	Low risk Protocol available. Results available for All outcomes reported in protocol

APPENDICE D
PRISMA FLOW, ETD
Q3



PRISMA 2009 Flow Diagram Q3: In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB), portatore di impianto cocleare monolaterale e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nel secondo orecchio (impianto sequenziale)?



DOMANDA

Dovrebbe l'impianto cocleare nell'orecchio controlaterale (impianto sequenziale) vs protesi acustiche/nessun intervento in orecchio controlaterale essere utilizzato per paziente adulto (età ≥ 18 anni) portatore di impianto cocleare monolaterale con ipoacusia controlaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

POPULATION:	paziente adulto (età ≥ 18 anni) portatore di impianto cocleare monolaterale con ipoacusia controlaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche
INTERVENTION:	l'impianto cocleare nell'orecchio controlaterale (impianto sequenziale)
COMPARISON:	protesi acustiche/nessun intervento in orecchio controlaterale
MAIN OUTCOMES:	Percezione verbale nel silenzio; Percezione verbale nel rumore; Benefici soggettivi; Localizzazione; Qualità della vita; Insorgenza/peggioramento acufene ;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	Servizio Sanitario Nazionale
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE


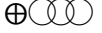


Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Il quesito è rilevante perché i pazienti portatori di impianto cocleare monolaterale, anche in presenza di risultati soddisfacenti, lamentano difficoltà di percezione in ambienti rumorosi o in contesti multitalker, nonché difficoltà di orientamento nello spazio per la mancanza dell'abilità di localizzazione. Questi limiti possono comportare un'inadeguatezza ad alcuni ambienti di lavoro e nella socializzazione, con ripercussioni sulla qualità di vita del paziente. L'impianto cocleare sequenziale, in presenza di risultati insoddisfacenti con la protesi acustica, si pone come l'unica soluzione in grado di ripristinare la binauralità e di ovviare ai limiti descritti. È tuttavia necessario, in considerazione dei costi elevati dell'intervento, valutare i risultati ottenuti con l'impianto sequenziale per le dimensioni descritte e definirne il rapporto costo/efficacia	Il panel sottolinea che esistono categorie di pazienti in cui l'indicazione all'impianto sequenziale rappresenta una priorità per l'esistenza di condizioni patologiche più complesse. Appartengono a questo gruppo i pazienti con grave ipoacusia o che la svilupperanno, o pazienti in cui una progressiva ossificazione della coclea possa compromettere la futura possibilità di riabilitazione uditiva
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		


GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) portatore di impianto cocleare monolaterale e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche nell'orecchio controlaterale</p> <p>I: impianto bilaterale sequenziale nel secondo orecchio</p> <p>C: impianto unilaterale (Nessun intervento/ protesi acustiche nel secondo orecchio)</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche (SR). Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 779 records. Ventisei studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. In appendice 1 le referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione.</p> <p>Sono stati inclusi 1 RCTs (Quentin Summerfield 2006) e 7 SRs (Bond 2009, Berrettini 2012, Crathorne 2012, Dixon 2022, Gaylor 2013, van Schoonhoven 2013, Smulder 2011).</p> <p>Quentin Summerfield 2006 include 28 soggetti con sordità bilaterale post linguistica che avevano ricevuto un impianto unilaterale da uno a 6 anni prima dell'arruolamento nello studio e che desideravano un secondo impianto per migliorare la loro capacità uditiva nello spazio, non per compensare un impianto unilaterale non riuscito. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere un secondo impianto immediatamente o dopo 1 anno dall'arruolamento nello studio. Per questo quesito sono stati confrontati i risultati a 9 mesi di follow up prima che il secondo gruppo ricevesse il secondo impianto. Quattro soggetti hanno abbandonato lo studio. L'età mediana dei partecipanti era di 56 anni (range 29-82 anni). Lo studio è stato condotto nel Regno Unito.</p> <p>Dalle SRs individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che confrontavano l'impianto bilaterale sequenziale con l'impianto unilaterale. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei per disegno di studio, tempo della valutazione rispetto all'impianto e strumenti utilizzati per valutare gli esiti. Dal momento che le SRs avevano una sovrapposizione degli studi primari inclusi molto alta, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati. È stato inoltre considerato uno studio primario incluso in una revisione sistematica considerata per la dimensione della valutazione di costo efficacia.</p> <p>In totale, le revisioni hanno incluso 9 studi osservazionali riportati in 10 pubblicazioni (Verschuur2005, Ramsden 2005, Tyler 2007, Laske 2009, Nopp 2004 & Shleich 2004, Zeitler 2008, Budenz 2009, Gifford 2008, HÄRKÖNEN 2015) con un totale di 344 pazienti inclusi. L'età media dei pazienti varia da 32 a 59.5 anni. Due studi non riportano</p>	

il dato. Il tempo trascorso dall'attivazione degli impianti alla valutazione degli esiti varia da 2 a 75 mesi. Due studi non riportano il dato. Il tempo intercorso fra il primo e il secondo impianto varia da 4 a 204 mesi. Due studi non riportano il dato. Sei studi includono un solo gruppo di soggetti con impianti bilaterali nei quali vengono fatte valutazioni confrontando gli esiti con utilizzo bilaterale o monolaterale degli impianti (confronti intra-soggetti). Uno studio include un gruppo di soggetti in cui la valutazione viene effettuata prima e 12 mesi dopo il secondo impianto (HÄRKÖNEN 2015). Uno studio include due gruppi di partecipanti, uno con impianto bilaterale e uno con impianto unilaterale (Gifford 2008). Uno studio (Laske 2009) effettua una comparazione intra-soggetti per gli esiti oggettivi e una comparazione fra gruppi (unilaterale vs bilaterale sequenziale) per gli esiti soggettivi.

In appendice 2 le caratteristiche degli studi inclusi.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Percezione verbale nel silenzio	N= 264 partecipanti. Cinque studi effettuano una valutazione intra-soggetti e uno studio include due gruppi, con impianto uni e bilaterale (Gifford 2008). Risultati in favore di impianto bilaterale: 2/6. 2/6 riportano risultati variabili fra i soggetti o a secondo che il confronto venga effettuato con l'orecchio migliore o peggiore. Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3.	(6 studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5,6}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Percezione verbale nel rumore	n=275 partecipanti. 6 studi effettuano una valutazione intra-soggetti (uno dei quali valutando l'esito prima e dopo il secondo impianto) e uno studio include due gruppi, con impianto uni e bilaterale (Gifford 2008). Risultati a favore di bilaterale: 4/7 studi. 1 studio riporta risultati variabili in funzione della fonte del rumore. Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3.	(7 studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5,7,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

Benefici soggettivi valutato con: SSQ (Speech, Spatial, and Qualities Hearing Scale); Score 0-10, higher the better	<p>Bilateral more effective if group factor >0</p> <p><i>SSQ Spatial</i> Group factor: 1.68 (95%CI 0.62 – 2.75) favours bilateral p<0.01 <i>SSQ Speech</i> Group factor: 1 (95%CI -0.2 – 2.4) p: not significance</p> <p><i>SSQ quality</i> Group factor: 1.68 (95%CI 0.62 – 2.75) favours bilateral p<0.01</p> <p>c</p>	(1 RCT) ⁹	 <p>Bassa^b</p>
Benefici soggettivi	<p>N=67 partecipanti. 1 studio confronta due gruppi di soggetti, uno con impianto bilaterale e l'altro con impianto unilaterale (Laske 2009). Il secondo studio effettua una valutazione intra-soggetti valutando l'esito prima e dopo il secondo impianto (Harkonen 2015).</p> <p>Risultati a favore di impianto bilaterale :2/2</p> <p>Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3.</p>	(2 studi osservazionali) ^{4,8,9}	 <p>Molto bassa^{a,b}</p>
Localizzazione	<p>N=55 partecipanti. Tutti gli studi effettuano una valutazione intra-soggetti (uno dei quali valutando l'esito prima e dopo il secondo impianto).</p> <p>Risultati in favore di impianto bilaterale: 3/3.</p> <p>Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3</p>	(3 studi osservazionali) ^{10,11,7,8}	 <p>Molto bassa^{a,b}</p>
Qualità della vita	<p>Glasgow Health Status Inventory (GHSI) (Score 0-5, lower the better) +1 (95% CI -5 to +1.25) : no difference Overall Quality of Life (VAS) (Score 0-100, higher the better) -3 (95% CI -9 to +4) : no difference EQ-5D 0 (95% CI -0.1 to +0.08) : no difference</p> <p>c</p>	(1 RCT) ⁹	 <p>Bassa^b</p>

	<p>Qualità della vita</p> <p>N=15 soggetti. Lo studio effettua una valutazione intra-soggetti valutando l'esito prima e dopo il secondo impianto. I risultati sono a favore dell'impianto bilaterale.</p> <p>Risultati: in favore di bilaterale</p>	<p>(1 studio osservazionale)⁸</p>	 <p>Molto bassa^{a,b}</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ramsden, R., Greenham, P., O'Driscoll, M., Mawman, D., Proops, D., Craddock, L., Fielden, C., Graham, J., Meerton, L., Verschuur, C., Toner, J., McAnallen, C., Osborne, J., Doran, M., Gray, R., Pickerill, M.. Evaluation of bilaterally implanted adult subjects with the nucleus 24 cochlear implant system. <i>Otol Neurotol</i>; Sep 2005. 2. Zeitler, D. M., Kessler, M. A., Terushkin, V., Roland, T. J., Jr., Svirsky, M. A., Lalwani, A. K., Waltzman, S. B.. Speech perception benefits of sequential bilateral cochlear implantation in children and adults: a retrospective analysis. <i>Otol Neurotol</i>; Apr 2008. 3. Tyler, R. S., Dunn, C. C., Witt, S. A., Noble, W. G.. Speech perception and localization with adults with bilateral sequential cochlear implants. <i>Ear Hear</i>; Apr 2007. 4. Laske, R. D., Veraguth, D., Dillier, N., Binkert, A., Holzmann, D., Huber, A. M.. Subjective and objective results after bilateral cochlear implantation in adults. <i>Otol Neurotol</i>; Apr 2009. 5. Gifford, R. H., Shallop, J. K., Peterson, A. M.. Speech recognition materials and ceiling effects: considerations for cochlear implant programs. <i>Audiol Neurootol</i>; 2008. 6. Budenz, C. L., Roland, J. T., Jr., Babb, J., Baxter, P., Waltzman, S. B.. Effect of cochlear implant technology in sequentially bilaterally implanted adults. <i>Otol Neurotol</i>; Sep 2009. 7. Nopp, P., Schleich, P., D'Haese, P.. Sound localization in bilateral users of MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implants. <i>Ear Hear</i>; Jun 2004. 8. Härkönen, K., Kivekäs, I., Rautiainen, M., Kotti, V., Sivonen, V., Vasama, J. P.. Sequential bilateral cochlear implantation improves working performance, quality of life, and quality of hearing. <i>Acta Otolaryngol</i>; May 2015. 9. Quentin Summerfield, A., Barton, G. R., Toner, J., McAnallen, C., Proops, D., Harries, C., Cooper, H., Court, I., Gray, R., Osborne, J., Doran, M., Ramsden, R., Mawman, D., O'Driscoll, M., Graham, J., Aleksy, W., Meerton, L., Verschure, C., Ashcroft, P., Pringle, M.. Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: randomised controlled trial. <i>Int J Audiol</i>; 2006. 10. Verschuur, C. A., Lutman, M. E., Ramsden, R., Greenham, P., O'Driscoll, M.. Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. <i>Otol Neurotol</i>; Sep 2005. 11. Schleich, P., Nopp, P., D'Haese, P.. Head shadow, squelch, and summation effects in bilateral users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant. <i>Ear Hear</i>; Jun 2004. <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti b. Abbassiamo due livelli per imprecisione: numerosità campionaria degli studi molto piccola c. Comparison (mean difference) between session 3 of both groups analysis of variance group as a between subjects factor, and the baseline score in Session 1 as a covariate 				
<p>Undesirable Effects</p> <p>How substantial are the undesirable anticipated effects?</p>				
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>		

<ul style="list-style-type: none"> ○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ● Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) portatore di impianto cocleare monolaterale e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche nell'orecchio controlaterale</p> <p>I: impianto bilaterale sequenziale nel secondo orecchio</p> <p>C: impianto unilaterale (senza intervento/ protesi acustiche nel secondo orecchio)</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche (SR). Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati sono stati individuati 779 records. Ventisette studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. In appendice 1 le referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione.</p> <p>Sono stati inclusi 1 RCTs (Summerfield 2006) e 7 SRs (Bond 2009, Berrettini 2012, Crathorne 2012, Gaylor 2013, van Schoonhoven 2013, Smulder 2011).</p> <p>Summerfield 2006 include 28 soggetti con sordità bilaterale post linguistica che avevano ricevuto un impianto unilaterale da uno a 6 anni prima dell'arruolamento nello studio e che desideravano un secondo impianto per migliorare la loro capacità uditiva nello spazio, non per compensare un impianto unilaterale non riuscito. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere un secondo impianto immediatamente o dopo 1 anno dall'arruolamento nello studio. Per questo quesito sono stati confrontati i risultati a 9 mesi di follow up prima che il secondo gruppo ricevesse il secondo impianto. Quattro soggetti hanno abbandonato lo studio. L'età mediana dei partecipanti era di 56 anni (range 29-82 anni). Lo studio è stato condotto nel Regno Unito.</p> <p>Dalle SRs individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che confrontavano l'impianto bilaterale sequenziale con l'impianto unilaterale. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei per disegno di studio, tempo della valutazione rispetto all'impianto e strumenti utilizzati per valutare gli esiti. Dal momento che le SRs avevano una sovrapposizione degli studi primari inclusi molto alta, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati. È stato inoltre considerato uno studio primario incluso in una revisione sistematica considerata per la dimensione della valutazione di costo efficacia.</p> <p>In totale, le revisioni hanno incluso 9 studi osservazionali riportati in 10 pubblicazioni (Verschuur2005, Ramsden 2005, Tyler 2007, Laske 2009, Nopp 2004 & Shleich 2004, Zeitler 2008, Budenz 2009, Gifford 2008, HÄRKÖNEN 2015) con un totale di 344 pazienti inclusi. L'età media dei pazienti varia da 32 a 59.5 anni. Due studi non riportano il dato. Il tempo trascorso dall'attivazione degli impianti alla valutazione degli esiti varia da 2 a 75 mesi. Due studi</p>	
---	---	--

non riportano il dato. Il tempo intercorso fra il primo e il secondo impianto varia da 4 a 204 mesi. Due studi non riportano il dato. Sei studi includono un solo gruppo di soggetti con impianti bilaterali nei quali vengono fatte valutazioni confrontando gli esiti con utilizzo bilaterale o unilaterale degli impianti (confronti intra-soggetti). Uno studio include un gruppo di soggetti in cui la valutazione viene effettuata prima e 12 mesi dopo il secondo impianto (HÄRKÖNEN 2015). Uno studio include due gruppi di partecipanti, uno con impianto bilaterale e uno con impianto unilaterale (Gifford 2008). Uno studio (Laske 2009) effettua una comparazione intra-soggetti per gli esiti oggettivi e una comparazione fra gruppi (unilaterale vs bilaterale sequenziale) per gli esiti soggettivi.

In appendice 2 le caratteristiche degli studi inclusi.

Insorgenza/peggioramento acufene - Tinnitus		(1 RCT) ¹	⊕⊕○○ Bassaa ^b
Fallimenti terapeutici		(1 studio osservazionale) ²	⊕○○○ Molto bassa ^b

1. Quentin Summerfield, A., Barton, G. R., Toner, J., McAnallen, C., Proops, D., Harries, C., Cooper, H., Court, I., Gray, R., Osborne, J., Doran, M., Ramsden, R., Mawman, D., O'Driscoll, M., Graham, J., Aleksy, W., Meerton, L., Verschure, C., Ashcroft, P., Pringle, M.. Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: randomised controlled trial. *Int J Audiol*; 2006.
 2. Ramsden, R., Greenham, P., O'Driscoll, M., Mawman, D., Proops, D., Craddock, L., Fielden, C., Graham, J., Meerton, L., Verschuur, C., Toner, J., McAnallen, C., Osborne, J., Doran, M., Gray, R., Pickerill, M.. Evaluation of bilaterally implanted adult subjects with the nucleus 24 cochlear implant system. *Otol Neurotol*; Sep 2005.
- a. Comparison (mean difference) between session 3 of both groups analysis of variance group as a between subjects factor, and the baseline score in Session 1 as a covariate
 - b. Abbassiamo due livelli per imprecisione: numerosità campionaria degli studi molto piccola

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA, prevalentemente per limitazioni negli studi inclusi (mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti), e per imprecisione.</p>	
--	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori. Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ritiene che non vi sia importante incertezza o variabilità in quanto i soggetti già utilizzano un impianto e dunque conoscono i benefici che ne derivano e sono già stati educati ad utilizzare l'impianto. Sono inoltre a conoscenza dei rischi connessi alle procedure chirurgiche e anestesilogiche, analoghe a quelle descritte in occasione del primo impianto.</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																
<ul style="list-style-type: none"> ● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 23 gennaio 2023. Sono stati individuati 313 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso. Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p> <table border="1" data-bbox="667 539 1330 1145"> <thead> <tr> <th>Voce</th> <th>Costi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Valutazione preoperatoria</td> </tr> <tr> <td>Otoscopia</td> <td>35,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Esame audiometrico tonale</td> <td>20,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Esame audiometrico vocale</td> <td>20,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Esame per adattamento protesico</td> <td>20,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Risonanza magnetica</td> <td>90,00 euro</td> </tr> <tr> <td>TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, roccia petrosa, mastoide, base cranica)</td> <td>135,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia 1.600,00 euro</td> <td>1.600,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia</td> <td>2.400,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare</td> <td>1.200,00 euro</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Valutazione post-operatoria</td> </tr> <tr> <td>Mappaggio per impianto cocleare binurale</td> <td>54,00</td> </tr> <tr> <td>Esame audiometrico tonale</td> <td>20,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Esame audiometrico vocale</td> <td>20,00 euro</td> </tr> <tr> <td>Esame per adattamento protesico</td> <td>20,00 euro</td> </tr> </tbody> </table>	Voce	Costi	Valutazione preoperatoria		Otoscopia	35,00 euro	Esame audiometrico tonale	20,00 euro	Esame audiometrico vocale	20,00 euro	Esame per adattamento protesico	20,00 euro	Risonanza magnetica	90,00 euro	TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, roccia petrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro	Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia 1.600,00 euro	1.600,00 euro	Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia	2.400,00 euro	Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro	Valutazione post-operatoria		Mappaggio per impianto cocleare binurale	54,00	Esame audiometrico tonale	20,00 euro	Esame audiometrico vocale	20,00 euro	Esame per adattamento protesico	20,00 euro	<p>I costi dell'impianto sono a carico del Sistema Sanitario Nazionale, sono variabili da regione a regione e dipendono dai risultati delle gare d'appalto. Il costo per l'acquisto del dispositivo varia da € 14000 a €21000.</p> <p>Il costo dell'intervento e della degenza (sia per intervento bilaterale che simultaneo è fissato dai DRG, anch'esso variabile da regione a regione</p> <p>Ai costi presentati in tabella vanno aggiunti gli eventuali costi per la riabilitazione logopedica</p>
Voce	Costi																																	
Valutazione preoperatoria																																		
Otoscopia	35,00 euro																																	
Esame audiometrico tonale	20,00 euro																																	
Esame audiometrico vocale	20,00 euro																																	
Esame per adattamento protesico	20,00 euro																																	
Risonanza magnetica	90,00 euro																																	
TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, roccia petrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro																																	
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia 1.600,00 euro	1.600,00 euro																																	
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia	2.400,00 euro																																	
Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro																																	
Valutazione post-operatoria																																		
Mappaggio per impianto cocleare binurale	54,00																																	
Esame audiometrico tonale	20,00 euro																																	
Esame audiometrico vocale	20,00 euro																																	
Esame per adattamento protesico	20,00 euro																																	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	
--	--	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 60 articoli; una revisione sistematica di studi di costo-efficacia (Ontario Health Assessment, 2018) è stata considerata.</p> <p>Dalla revisione sistematica sono stati estrapolati solo i dati relativi ai 2 studi condotti sugli adulti e che affrontavano il quesito di interesse (BCI sequenziale vs no intervento).</p> <p>Nella tabella seguente sono riportate tutte le informazioni</p>	

Nome, anno, paese	Analisi, prospettiva, orizzonte temporale	Popolazione	Intervento/ confronto	Misura QoL	Cost-effectiveness
Chen, 2014, Kuthubuth een, 2015 Canada	CUA, Sanità pubblica, orizzonte temporale: 25 anni	Adulti, severe to profound hearing loss, no benefit from hearing aids	BCI (sequenziale) o intervento	HUI-3, EQ-5D, TTO, VAS, misurate indirettamente sulla popolazione target dello studio	ICER (USD: HUI-3, EQ-5D, VAS, TTO) BCI (sequenziale) vs. No intervento: \$14,638/QALY \$24,837/QALY \$22,353/QALY \$15,416/QALY
Bichey, 2008, USA	CUA Sanità pubblica, Lifetime horizon	Adulti e bambini (6-79 anni), postlingually deaf, severe to profound hearing loss	BCI (sequenziale) o intervento	HUI-3 misurata direttamente sulla popolazione target dello studio prima dell'impianto cocleare	ICER (GBP, 5% sconto) BCI (sequenziale) vs. No intervento: \$23,345/QALY

In conclusione,

l'impianto cocleare bilaterale sequenziale risulta potenzialmente conveniente rispetto al non intervento negli adulti con risultati variabili.

Le variazioni potrebbero essere dovute a differenze nelle misure di utilità e nei metodi di elicitazione utilizzati, nonché differenze nel disegno dello studio, orizzonte temporale, prospettiva del pagatore e struttura dell'analisi.

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato giudicato pertinente</p>	<p>. Il panel ha ritenuto che le cure siano abbastanza garantite su tutto il territorio nazionale.</p>

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5.</p> <p>Nessuno studio è stato giudicato pertinente.</p>	<p>L'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente in quanto due impianti sono più visibili di uno, anche se i recenti impianti single unit (compatti) sono meno visibili.</p> <p>I membri del panel sottolineano l'importanza di un counselling accurato nel quale si considerano, insieme al paziente, i potenziali benefici e i possibili eventi avversi che possono condizionare l'accettabilità dell'intervento</p>
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori ed è stato incluso un solo studio (Scherf 2014) che valuta la fattibilità dell'impianto cocleare associato all'utilizzo di protesi acustiche nell'orecchio opposto.</p> <p>Nessuno studio è stato giudicato pertinente.</p>	<p>Non ci sono problemi di fattibilità sul territorio nazionale.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

GIUDIZI							
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i soggetti portatori di impianto cocleare monolaterale con ipoacusia controlaterale grave-profonda (PTA 0,5-1-2-4 KHz \geq 75 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare nell'orecchio controlaterale (impianto sequenziale) rispetto a nessun intervento o utilizzo di protesi acustiche (raccomandazione "condizionata a favore" con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Subgroup considerations

La raccomandazione è da considerarsi applicabile principalmente per i soggetti inseriti in un contesto lavorativo e di relazioni sociali o studenti, per i soggetti con patologia che possa evolvere in ossificazione cocleare (malattia autoimmune o otosclerosi), soggetti affetti da grave ipovisione o che la svilupperanno, e nei casi di sordità post meningitica che non hanno ricevuto l'impianto bilaterale simultaneo

Implementation considerations

È appropriato che l'indicazione ad impianto cocleare nel secondo orecchio (impianto sequenziale) preveda una valutazione mediante audiometria tonale e vocale in campo libero con impianto e con eventuale protesi controlaterale, singolarmente e in associazione, e test di percezione verbale in quiete e con rumore di competizione. Vanno inoltre considerati la distanza temporale dal primo impianto, specialmente nell'eventualità che il paziente non indossi la protesi controlaterale, i possibili rischi anestesiolgici e, in caso di malformazioni, eventuali rischi chirurgici connessi alla procedura, che possano orientare la scelta.

Monitoring and evaluation

La valutazione dei risultati e della loro stabilità nel tempo e la verifica dell'efficienza del presidio fornito richiedono periodici controlli ambulatoriali in centri qualificati in cui esistano professionalità diverse e complementari (Audiologo, Otorinolaringoiatra e Otochirurgo, Audiometrista, Logopedista, Radiologo). Le valutazioni corrispondono alla verifica dei benefici attesi, mediante audiometria tonale e vocale in campi libero, test di percezione verbale in quiete e con rumore di competizione, prove di localizzazione, questionari per rilevare i benefici soggettivi, di cui il più diffuso è lo Speech Spatial and Qualities (SSQ). In caso sussistano sospetti di malfunzionamento del presidio o deterioramento delle performance, può essere indicato controllare il posizionamento dell'impianto mediante TC o effettuare un test di integrità della parte impiantabile.

Research priorities

E' opportuno ottenere maggiori evidenze del beneficio dell'impianto bilaterale sequenziale, per stimare con maggior certezza il rapporto costo/beneficio. Occorrono disegni di studio controllati, che utilizzino materiali e strumenti di valutazione uniformi per i parametri di beneficio e di danno. In un'ottica di sistema sanitario pubblico andrebbe inoltre valutata, con considerazioni di tipo economico e una prospettiva temporale ampia, la possibilità di ottenere una riduzione del costo di acquisto per il secondo impianto nello stesso paziente, sia in caso di impianto simultaneo che sequenziale.

REFERENCES SUMMARY

- Quentin Summerfield, A., Barton, G. R., Toner, J., McAnallen, C., Proops, D., Harries, C., Cooper, H., Court, I., Gray, R., Osborne, J., Doran, M., Ramsden, R., Mawman, D., O'Driscoll, M., Graham, J., Aleksy, W., Meerton, L., Verschure, C., Ashcroft, P., Pringle, M.. Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: randomised controlled trial. *Int J Audiol*; 2006.
- Dixon, P. R., Shapiro, J., Tomlinson, G., Cottrell, J., Lui, J. T., Falk, L., Chen, J. M.. Health State Utility Values Associated with Cochlear Implants in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Ear Hear*; Mar-Apr 01 2023.
- Crathorne, L., Bond, M., Cooper, C., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R., Stein, K.. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of bilateral multichannel cochlear implants in adults with severe-to-profound hearing loss. *Clin Otolaryngol*; Oct 2012.
- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*; Sep 2009.
- van Schoonhoven, J., Sparreboom, M., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Dreschler, W. A., Grolman, W., Maat, B.. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in adults: a systematic review. *Otol Neurotol*; Feb 2013.
- Berrettini, S., Baggiani, A., Bruschini, L., Cassandro, E., Cuda, D., Filipo, R., Palla, I., Quaranta, N., Forli, F.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Gaylor, J. M., Raman, G., Chung, M., Lee, J., Rao, M., Lau, J., Poe, D. S.. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Mar 2013.
- Smulders, Y. E., Rinia, A. B., Rovers, M. M., van Zanten, G. A., Grolman, W.. What is the effect of time between sequential cochlear implantations on hearing in adults and children? A systematic review of the literature. *Laryngoscope*; Sep 2011.
- Verschuur, C. A., Lutman, M. E., Ramsden, R., Greenham, P., O'Driscoll, M.. Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. *Otol Neurotol*; Sep 2005.
- Budenz, C. L., Roland, J. T., Jr., Babb, J., Baxter, P., Waltzman, S. B.. Effect of cochlear implant technology in sequentially bilaterally implanted adults. *Otol Neurotol*; Sep 2009.
- Gifford, R. H., Shalloo, J. K., Peterson, A. M.. Speech recognition materials and ceiling effects: considerations for cochlear implant programs. *Audiol Neurootol*; 2008.
- Härkönen, K., Kivekäs, I., Rautiainen, M., Kotti, V., Sivonen, V., Vasama, J. P.. Sequential bilateral cochlear implantation improves working performance, quality of life, and quality of hearing. *Acta Otolaryngol*; May 2015.
- Laske, R. D., Veraguth, D., Dillier, N., Binkert, A., Holzmann, D., Huber, A. M.. Subjective and objective results after bilateral cochlear implantation in adults. *Otol Neurotol*; Apr 2009.
- Nopp, P., Schleich, P., D'Haese, P.. Sound localization in bilateral users of MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implants. *Ear Hear*; Jun 2004.
- Schleich, P., Nopp, P., D'Haese, P.. Head shadow, squelch, and summation effects in bilateral users of the MED-EL COMBI 40/40+ cochlear implant. *Ear Hear*; Jun 2004.
- Ramsden, R., Greenham, P., O'Driscoll, M., Mawman, D., Proops, D., Craddock, L., Fielden, C., Graham, J., Meerton, L., Verschuur, C., Toner, J., McAnallen, C., Osborne, J., Doran, M., Gray, R., Pickerill, M.. Evaluation of bilaterally implanted adult subjects with the nucleus 24 cochlear implant system. *Otol Neurotol*; Sep 2005.
- Tyler, R. S., Dunn, C. C., Witt, S. A., Noble, W. G.. Speech perception and localization with adults with bilateral sequential cochlear implants. *Ear Hear*; Apr 2007.
- Zeitler, D. M., Kessler, M. A., Terushkin, V., Roland, T. J., Jr., Svirsky, M. A., Lalwani, A. K., Waltzman, S. B.. Speech perception benefits of sequential bilateral cochlear implantation in children and adults: a retrospective analysis. *Otol Neurotol*; Apr 2008.
- Ontario, Health, Quality. Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.

Appendici EtD Q3

1. Referenze studi esclusi e ragione di esclusione Q3

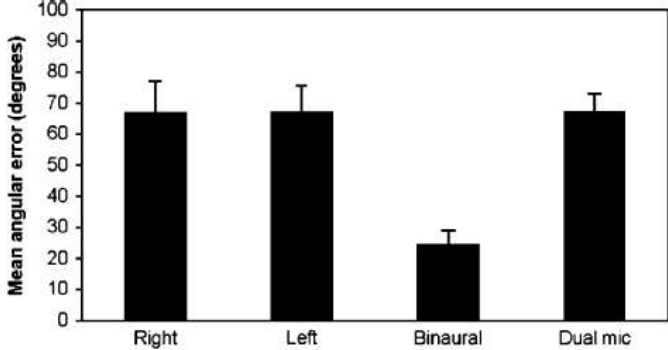
17.	Alahmadi A, Abdelsamad Y, Salamah M, et al. (2022). Cochlear implantation in adults and pediatrics with enlarged vestibular aqueduct: a systematic review on the surgical findings and patients' performance. <i>European Archives of Oto-Rhino-Laryngology</i> 279(12):5497–5509.	No partecipanti
18.	Cohen N, Waltzman S, Fisher S. (1991). Prospective randomized clinical trial of advanced cochlear implants: preliminary results of a department of veterans affairs cooperative study. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 100 (10):823-9.	No intervento
19.	Grolman W. Bilateral cochlear implantation benefits in adult users of the HiRes(R) 90K bionic ear system. <i>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): NTR1722.</i> https://trialregister.nl/trial/1625	No intervento
20.	Ibrahim I, Da Silva SD, Segal B, et al. (2017). Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: Meta-analysis study. <i>Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery</i> 46(1):44.	No intervento
21.	Kraaijenga VJ, Ramakers GG, Smulders YE, et al. (2017). Objective and subjective measures of simultaneous vs sequential bilateral cochlear implants in adults: A randomized clinical trial. <i>JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery</i> 143(9):881–890.	No intervento
22.	Kraaijenga VJ, Smit AL, Ramakers GG, et al. (2018). No Squelch Effect After Sequential Bilateral Cochlear Implantation in Postlingually Deafened Adults: Is There a First Ear Advantage? <i>Otology and Neurotology</i> , 39(8): e665–670.	No confronto Analisi sottogruppi di Karaijenga 2017
23.	Kraaijenga VJ, Smit AL, Ramakers GG, Smulders Y, et al. (2019). No difference in behavioral and self-reported outcomes for simultaneous and sequential bilateral cochlear implantation: Evidence from a multicenter randomized controlled trial. <i>Frontiers in Neuroscience</i> 13(FEB): 1–17.	No confronto Analisi secondaria di Karaijenga 2017
24.	Kraaijenga VJ, Van Zon A, Smulders YE, et al. (2016). Development of a squelch effect in adult patients after simultaneous bilateral cochlear implantation. <i>Otology and Neurotology</i> 37(9):1300–1306.	No confronto
25.	Ramakers GG, Smulders YE, Van Zon A, et al. (2017). Correlation between subjective and objective hearing tests after unilateral and bilateral cochlear implantation. <i>BMC Ear, Nose and Throat Disorders</i> 17(1):4–11.	No intervento
26.	Schafer EC, Amlani AM, Seibold A, et al. (2007). A meta-analytic comparison of binaural benefits between bilateral cochlear implants and bimodal stimulation. <i>Journal of the American Academy of Audiology</i> 18(9):760–776.	Systematic review: no intervento
27.	Schnabl J, Bumann B, Rehbein M, et al. (2015). Höranstrengung bei Cochlea-Implantaten: Einseitige versus beidseitige Versorgung. <i>Hno</i> 63(8):546–551.	No disegno di studio
28.	Smilsky K, Dixon PR, Smith L, et al. (2017). Isolated Second Implant Adaptation Period in Sequential Cochlear Implantation in Adults. <i>Otology and Neurotology</i> 38(8):e274–281.	No intervento
29.	Smulders YE, Van Zon A, Stegeman I, et al. (2015). Cost-utility of bilateral versus unilateral cochlear implantation in adults: A randomized controlled trial. <i>Otology and Neurotology</i> 37(1):38–45.	No intervento

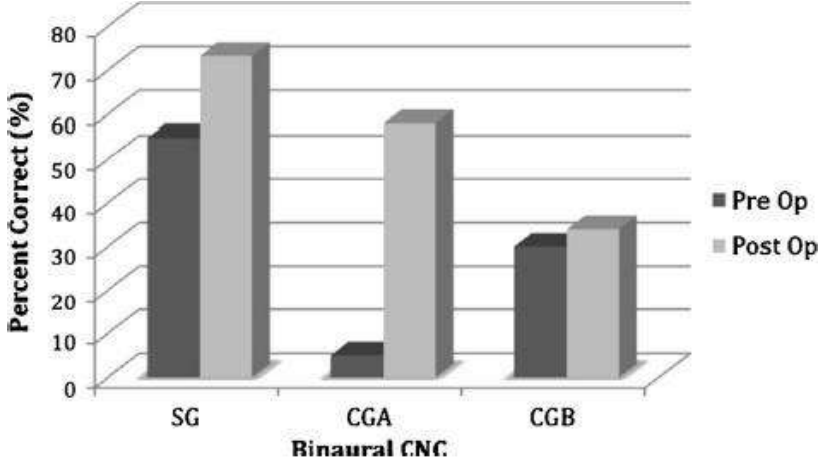
30.	Smulders YE, Van Zon A, Stegeman I, et al. (2016). Comparison of bilateral and unilateral cochlear implantation in adults a randomized clinical trial. <i>JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery</i> 142(3):249–256.	No intervento
31.	van Zon A, Smulders Y, Ramarkes G, et al. (2016). Effect of unilateral and simultaneous bilateral cochlear implantation on tinnitus: a prospective study. <i>The Laryngoscope</i> 126:956–961.	No intervento
32.	van Zon A, Smulders Y, Stegeman I, et al. (2017). Stable benefits of bilateral over unilateral cochlear implantation after two years: a randomized controlled trial. <i>The Laryngoscope</i> 127(5):1161-1168.	No intervento
33.	Veerschuur C, Lutman M, Ramsden R, et al. (2005). Auditory localization abilities in bilateral cochlear implant recipients. <i>Otology & Neurotology</i> 26:965–971.	No study design

2. Caratteristiche studi inclusi Q3

Studi osservazionali primari

	author	Study design	N participants	Mean time interval between 1 st and 2 nd CI	Mean time since activation of CI	Outcomes

1	Verschuur 2005	within subjects	20 postlingual deafness Mean age 58.9 years	35 months	9 months after 2 nd implant	<p>Sound localization Mean absolute angular errors: Mean error with bilateral implants was 24° (SD ± 5°), compared with means of 67° (±10°) for right implant only, 67° (±9°) for left implant only (p<0.005)</p>  <table border="1" data-bbox="1055 368 1720 719"> <caption>Data for FIG. 2: Mean angular error as a function of listening condition.</caption> <thead> <tr> <th>Listening Condition</th> <th>Mean Angular Error (degrees)</th> <th>SD (degrees)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Right</td> <td>67</td> <td>±10</td> </tr> <tr> <td>Left</td> <td>67</td> <td>±9</td> </tr> <tr> <td>Binaural</td> <td>24</td> <td>±5</td> </tr> <tr> <td>Dual mic</td> <td>67</td> <td>±9</td> </tr> </tbody> </table> <p>FIG. 2. Mean angular error as a function of listening condition.</p>	Listening Condition	Mean Angular Error (degrees)	SD (degrees)	Right	67	±10	Left	67	±9	Binaural	24	±5	Dual mic	67	±9
Listening Condition	Mean Angular Error (degrees)	SD (degrees)																			
Right	67	±10																			
Left	67	±9																			
Binaural	24	±5																			
Dual mic	67	±9																			

1	Budenz 2009	within subjects	23 postlingual severe to profound hearing loss age: NR	4 years	1 year	<p>Speech understanding in quiet Consonant-Nucleus-Consonant (CNCs) words measured by percent correct of words (50 words/list) and percent correct of phonemes (150 phonemes/list). SG: sequential, different devices (n=20), CGB: sequential, same devices (n=3), CGA: simultaneous CI (n=8). Comparing hearing before and after the 2nd implantation, the SG had a significant improvement in the binaural score, with a mean increase of 18.4% from preoperative to postoperative testing (p = 0.0006); CGB did not show any significant increase in the binaural or individual ear scores, and this is likely due to the small number of patients within this group.</p>  <table border="1" data-bbox="1070 608 1888 1070"> <caption>Data for Figure 1: Mean preimplant and postimplant binaural CNC scores</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Pre Op (%)</th> <th>Post Op (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SG</td> <td>~60</td> <td>~78</td> </tr> <tr> <td>CGA</td> <td>~10</td> <td>~62</td> </tr> <tr> <td>CGB</td> <td>~35</td> <td>~39</td> </tr> </tbody> </table> <p>FIG. 1. Mean preimplant and postimplant binaural CNC scores for each group. All groups showed improvement from preopera-</p> <p>One year post 2nd implant, statistical analysis for the comparison binaural vs single ear not performed</p>	Group	Pre Op (%)	Post Op (%)	SG	~60	~78	CGA	~10	~62	CGB	~35	~39
Group	Pre Op (%)	Post Op (%)																
SG	~60	~78																
CGA	~10	~62																
CGB	~35	~39																

					<p>The bar chart displays the mean CNC scores for three groups: SG (dark grey), CGA (light grey), and CGB (medium grey) across three conditions: Binaural, Ci1*, and Ci2*. The y-axis represents the Percent Correct (%), ranging from 0 to 80. The x-axis lists the conditions. For the Binaural condition, SG is approximately 73%, CGA is approximately 58%, and CGB is approximately 34%. For the Ci1* condition, SG is approximately 53%, CGA is approximately 50%, and CGB is approximately 29%. For the Ci2* condition, SG is approximately 54%, CGA is approximately 44%, and CGB is approximately 16%.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>SG (%)</th> <th>CGA (%)</th> <th>CGB (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Binaural</td> <td>73</td> <td>58</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Ci1*</td> <td>53</td> <td>50</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>Ci2*</td> <td>54</td> <td>44</td> <td>16</td> </tr> </tbody> </table> <p>FIG. 2. One-year postimplant mean CNC scores for each group: SG, n = 20 in binaural condition and n = 18 for Ci1 and Ci2 testing conditions; CGA, n = 8; CGB, n = 3. *As CGA was simultaneously</p>	Condition	SG (%)	CGA (%)	CGB (%)	Binaural	73	58	34	Ci1*	53	50	29	Ci2*	54	44	16
Condition	SG (%)	CGA (%)	CGB (%)																		
Binaural	73	58	34																		
Ci1*	53	50	29																		
Ci2*	54	44	16																		
1	Laske 2009	Within subject for objective measures between subjects for subjective benefits	52 postlingual deafness 27 sequential 25 unilateral (only for subjective benefit outcome) Mean age: NR	NR	NR	<p>Speech perception in quiet: Oldenburger sentence test in quiet, assessed on 23 participants): better by 18% (p G 0.05) in the bilateral condition compared with results from the poorer ear. There was no advantage to the better ear alone when compared with the bilateral condition</p>															

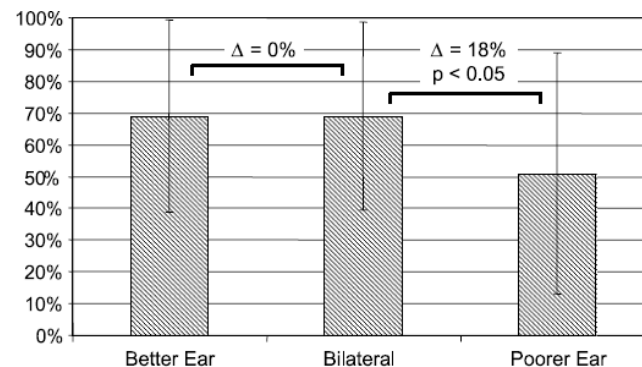


FIG. 1. Oldenburger sentence test in quiet (n = 23). Scale shows percentage of correctly understood words for a fixed presentation level of 65 dB SPL with the signal presented at 0-degree azimuth. The error bars indicate standard deviation.

Speech perception in noise: Oldenburger sentence test in noise. Signal-to-noise ratio (SNR). Assessed on 16 participants. Summation effect: slightly better in comparison to the better ear alone, but results were not statistically significant: bilateral condition by 0.5 dB (p < 0.05) compared with the better ear and better by 3 dB (p > 0.05) compared with the poorer ear

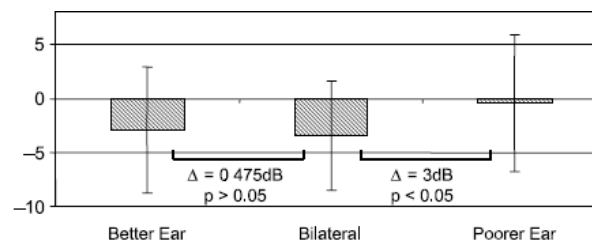


FIG. 2. Summation effect (n = 16). Scale shows SNR. Noise level was 65 dB SPL. Signal and noise presented at 0-degree azimuth. The error bars indicate standard deviation.

Subjective benefits: Speech, Spatial and Qualities of Hearing Scale (SSQ) questionnaire. Assessed on 52 participants. All sections of the SSQ questionnaire had better mean

					and median results for the bilateral condition compared with unilateral implantation: Spatial hearing: unilateral group: median 4.4 points; bilateral group median: 5.8 points ($p = 0.051$). Hearing quality: unilateral: median 6.4; bilateral: median 7.4 ($p = 0.117$). Speech understanding: unilateral: median 5.7; bilateral: median: 6.3 ($p = 0.075$).												
1	Zeitler 2008	Within subjects	22 postlingual deafness Mean age: 46.6 years	5.6 years 3 months	<p>Speech perception in quiet: CNC Word Test; mean pre-Ci2 and 3-month post-Ci2 percent correct scores: significant improvement from preoperative to 3-month postoperative in Ci2 and bilateral conditions ($p < 0.001$ and $p < 0.005$)</p> <table border="1"> <caption>Data for Figure 1: CNC scores preoperatively and 3 months postoperatively</caption> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>CNC scores preoperatively (%)</th> <th>CNC scores 3 mo (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CI1</td> <td>~45</td> <td>~46</td> </tr> <tr> <td>CI2</td> <td>~5</td> <td>~40</td> </tr> <tr> <td>Bilateral</td> <td>~45</td> <td>~60</td> </tr> </tbody> </table> <p>FIG. 1. Preoperative and 3-month postoperative percent correct scores for the CNC test in the adult subjects. The y axis reflects the percent correct score, and the x axis is the ear tested ($^{\dagger}p < 0.005$, $^{\ast}p < 0.001$). The significance refers to the preoperative versus the 3-month postoperative condition for each of the bar sets.</p> <p>HINT -Q in quiet; percent correct scores: significant improvement was found in Ci2 and bilateral conditions ($p < 0.001$ and $p = 0.010$).</p>	Condition	CNC scores preoperatively (%)	CNC scores 3 mo (%)	CI1	~45	~46	CI2	~5	~40	Bilateral	~45	~60
Condition	CNC scores preoperatively (%)	CNC scores 3 mo (%)															
CI1	~45	~46															
CI2	~5	~40															
Bilateral	~45	~60															

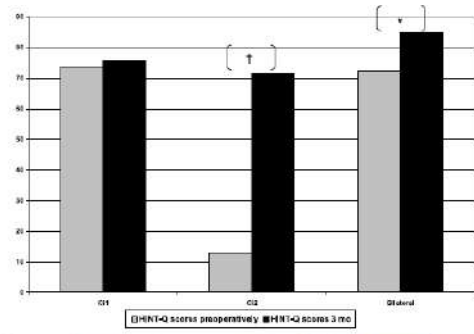


FIG. 2. Preoperative and 3-month postoperative scores in percent correct for the HINT-Q test in the adult subjects. The y axis reflects the percent correct score, and the x axis is the ear tested ([†] $p < 0.01$, [‡] $p < 0.001$). The significance refers to the postoperative versus the 3-month postoperative condition for each of the bar sets.

Speech perception in noise:

BKB-SIN Test. Mean changes in signal-to-noise ratio. Significant improvement in the ability of subjects to understand speech in noise in all conditions.

TABLE 1. Mean changes in signal-to-noise ratio in dB for the BKB-SIN test from pre-Ci2 to 3 months post-Ci2 in the adult subjects

	Signal front/noise front	Signal front/noise Ci1	Signal front/noise Ci2
Ci1	3.3 ^b	2.7 ^a	4.2 ^a
Ci2	8.7 ^c	10.8 ^c	8.2 ^b
Bilateral	6.6 ^c	5.0 ^b	5.1 ^a

The columns represent the testing condition; the rows represent the ear tested (^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$).

1	Ramsden 2005	Within subjects	29 post lingual deafness Mean age: 57 years	3 years	9 months	<p>Treatment failure No use of 2nd implant because of severe tinnitus in the 2nd ear (1 patients) or unable to integrate the separate signals from each ear: 2/29 (7%)</p> <p>Speech perception in quiet CNC words: no significant advantage with bilateral CI</p>
---	--------------	-----------------	--	---------	----------	--

1	Tyler 2007	within subjects	6 postlingual and 1 prelingual deafness	from 6.5 to 17 years	Median: 9 months (range 2-75)

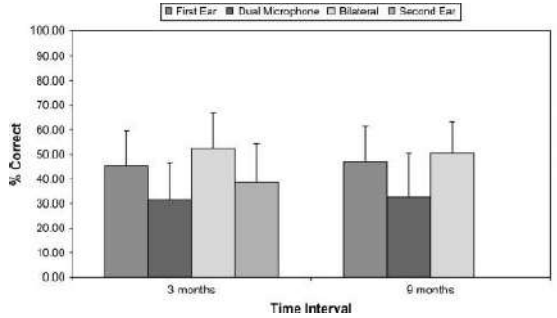


FIG. 5. Mean percent correct scores for CNC words in quiet at 3 and 9 months for (n = 28) first implant ear; second implant ear; bilateral implants; and dual microphone conditions. Vertical lines demonstrate 1 standard deviation.

CUNY sentences: no significant advantage with bilateral CI

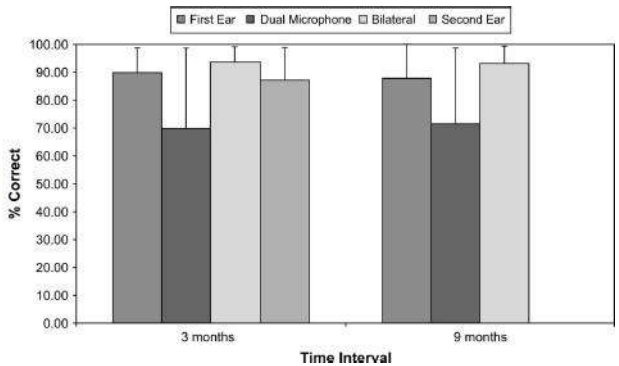


FIG. 4. Mean percent correct scores for CUNY sentences in quiet at 3 and 9 months for (n = 28) first implant ear; second implant ear; bilateral implants; and dual microphone conditions. Vertical lines demonstrate 1 standard deviation.

Speech perception in noise

Speech and noise from front speaker: CUNY sentences in noise: bilateral scores were significantly better than first ear scores at 3 months by $5.4 \pm 5\%$ ($p < 0.001$) and at 9 months by $12.6 \pm 5.4\%$ ($p < 0.001$)

Speech from front and noise from 1st ear: bilateral scores were $24.6 \pm 6.4\%$ better than the first ear at 3 months ($p < 0.001$) and $21 \pm 6\%$ better at 9 months ($p < 0.001$)

Speech from front and noise from 2nd ear: no binaural advantage

Speech perception in quite

Consonant-nucleus-consonant (CNC) words: word recognition, % correct: mixed results across subjects

		Median age: 32 years (range 24-51)			<p>Fig. 1. Individual word recognition performance (percent correct) in quiet with a right cochlear implant alone (right), left cochlear implant alone (left), or bilateral cochlear implants.</p> <table border="1"> <caption>CNC Words Data</caption> <thead> <tr> <th>Subject</th> <th>Left (%)</th> <th>Right (%)</th> <th>Bilateral (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Z58B</td> <td>78</td> <td>78</td> <td>92</td> </tr> <tr> <td>Z69B</td> <td>48</td> <td>78</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>R70B</td> <td>62</td> <td>48</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Z60B</td> <td>88</td> <td>48</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td>Z36B</td> <td>78</td> <td>20</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>C1B</td> <td>15</td> <td>20</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td>M59B</td> <td>10</td> <td>15</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>Speech perception in noise City University of New York (CUNY) sentences. Sentence recognition % correct: Speech and noise form the front: 6/6 subjects tested showed a significant binaural effect ($p < 0.05$)</p> <p>Fig. 2. Individual performance on sentences in noise for the condition of speech and noise presented from the front. Speech and noise were presented from the front with individually adjusted S/N ratios (range from +2 to +10 dB).</p> <table border="1"> <caption>CUNY Sentences (Noise Front) Data</caption> <thead> <tr> <th>Subject</th> <th>Left (%)</th> <th>Right (%)</th> <th>Bilateral (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Z58B</td> <td>25</td> <td>55</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>Z69B</td> <td>5</td> <td>65</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>R70B</td> <td>62</td> <td>42</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Z36B</td> <td>95</td> <td>60</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>C1B</td> <td>48</td> <td>30</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>M59B</td> <td>40</td> <td>30</td> <td>58</td> </tr> </tbody> </table> <p>Speech from the front and noise from right or left: 4/4 subjects' binaural benefit ($p < 0.05$)</p>	Subject	Left (%)	Right (%)	Bilateral (%)	Z58B	78	78	92	Z69B	48	78	78	R70B	62	48	72	Z60B	88	48	88	Z36B	78	20	78	C1B	15	20	22	M59B	10	15	12	Subject	Left (%)	Right (%)	Bilateral (%)	Z58B	25	55	65	Z69B	5	65	78	R70B	62	42	72	Z36B	95	60	100	C1B	48	30	65	M59B	40	30	58
Subject	Left (%)	Right (%)	Bilateral (%)																																																														
Z58B	78	78	92																																																														
Z69B	48	78	78																																																														
R70B	62	48	72																																																														
Z60B	88	48	88																																																														
Z36B	78	20	78																																																														
C1B	15	20	22																																																														
M59B	10	15	12																																																														
Subject	Left (%)	Right (%)	Bilateral (%)																																																														
Z58B	25	55	65																																																														
Z69B	5	65	78																																																														
R70B	62	42	72																																																														
Z36B	95	60	100																																																														
C1B	48	30	65																																																														
M59B	40	30	58																																																														
1 Nopp 2004, Shleich 2004	within subjects	19 post lingual and 1 prelingual deafness	3 had simultaneous implantation	Median 27 months (range 4-68)	<p>Speech perception in noise Oldenburg sentence. Speech was always presented from the front. Noise was either presented from the front, from the left side, or from the right side.</p>																																																												

			Mean age: 45.1 years	Median 27 months (range 4-68)		<p>Positive values indicate a beneficial binaural effect on speech perception. Average effect sizes were significant for all effects and amounted to 6.8 dB for the head shadow effect, 0.9 dB for the squelch effect, and 2.1 dB for the summation effect</p> <p>Sound Localization Statistically significant improvement in sound localization when using both implants, compared with when using only one: mean deviation was 15.9° for bilateral implant use, representing an improvement of 30.1° over unilateral implant use.</p>
1	Gifford 2008	Between subjects	13 bilateral (12 sequential and 1 simultaneous) 143 unilateral post lingual deafness Mean age 59.5 years	NR	NR	<p>Speech perception in quiet Open-set sentence recognition in quiet (HINT sentences), % correct: group means were 84.8% for unilateral, 89.6% for bilateral; p: ns monosyllabic word recognition (CNC word lists): % correct: 55.7% for unilateral, 65.3% for bilateral: p: NS AzBio sentences, % Correct: 72.1% for unilateral, 81.2% for bilateral, p: ns</p> <p>Speech perception in noise Open-set sentence recognition in a background of multi-talker babble (BKB-SIN). 11.4 dB SNR for unilateral, 9.8 dB SNR for bilateral; p:ns</p>
1	HÄRKÖNE N 2015	Within subjects before and after 2 nd implantation	15 bilateral bilateral progressive post-lingual sensorineural hearing loss (14 post lingual, 1 prelingual) Mean age: 41.6 years	Mean 4.7 years (range 1-14 years)	12 months	<p>Speech perception in noise Phonetically balanced disyllabic Finnish words. <u>Mean percentage of correct words</u> Pre-operative -Unilateral: = 0 SNR: 57% Postoperative - Bilateral: 0 SNR 78% (p < 0.001) Pre-operative -Unilateral: = -5 SNR: 32% Postoperative - Bilateral: -5 SNR 50% (p = 0.002)</p> <p>Sound Localization <u>Error Index</u> (EI score) (range 0 (no error) to 1) Pre-operative -Unilateral: 0.73 Postoperative - Bilateral: 0.31 (p < 0.001).</p> <p>Subjective benefits <u>Quality of Hearing</u> measured with the Speech, Spatial and Qualities (SSQ) <u>Speech intelligibility</u></p>

					<p>Pre-operative -Unilateral: 5.7 (1.3) Postoperative - Bilateral: 7.0 (1.6) p<0.01</p> <p><u>Spatial perception</u> Pre-operative -Unilateral: 3.0 (1.5) Postoperative - Bilateral: 6.3 (1.4) p<0.01</p> <p><u>Sound quality.</u> Pre-operative -Unilateral: 6.7 (1.3) Postoperative - Bilateral: 7.6 (1.1) p<0.01</p> <p>Quality of life <u>Glasgow Benefit Inventory (GBI)</u> is designed for use only once postintervention, as a measure of change in health status post any intervention. (range -1000 to +100) Pre-operative (post unilateral CI): +43 (SD 19) Postoperative (post bilateral): +39 (SD 17) p<0.001</p> <p><u>15D health-related QoL questionnaire</u> Pre-operative -Unilateral: 0.93 (SD: NR) Postoperative - Bilateral: 0.96 (p = 0.046)</p>
--	--	--	--	--	---

NR: not reported.

NS: not significant.

RCT

Author	Country	Participants	Experimental intervention	Control intervention	Follow up	Outcomes	Results
Summerfield 2006	UK	<p>N: 28 post-lingually deafened adults</p> <p>Median age: 56, IQR 16 years</p>	<p>Bilateral Nucleus CI-24 implant simultaneous (one month apart) (n: 24)</p>	<p>1) Unilateral CI 2) Bilateral CI delayed 12 months (n: 24)</p>	9 months	<p>Subjective benefits: SSQ Spatial SSQ Speech SSQ quality (Questionnaire. Score 0-10, higher the better)</p>	<p>Comparison (mean difference) between session 3 of both groups analysis of variance group as a between subjects</p>

		<p>Duration of severe hearing loss (years): NR</p> <p>Hearing aid use before CI: NR</p>				<p>Quality of life (Glasgow Health Status Inventory (GHSI). Score 0-5, lower the better</p> <p>Overall Quality of Life (VAS). Score 0-100, higher the better</p> <p>EuroQol EQ-5D (EQ-5D)</p> <p>Adverse events Tinnitus Questionnaire with 13 questions. Score 0-100, lower the better</p>	<p>factor, and the baseline score in Session 1 as a covariate.</p> <p>Bilateral more effective if group factor >0</p> <p>SSQ Spatial Group factor: 1.68 (95%CI 0.62 – 2.75) p<0.01</p> <p>SSQ Speech Group factor: 1 (95%CI -0.2 – 2.4) p:ns</p> <p>SSQ quality Group factor: 1.68 (95%CI 0.62 – 2.75) p<0.01</p> <p>Quality of life GHSI: 1 (95%CI -5 to +1.25) VAS: -3 (95%CI -9 to +4) EQ-5D: 0 (95%CI -0.1 to +0.08)</p> <p>Tinnitus: 12.5 (95%CI -1 to +29)</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

NS: not significant

4. Valutazione qualità studio RCT Q3

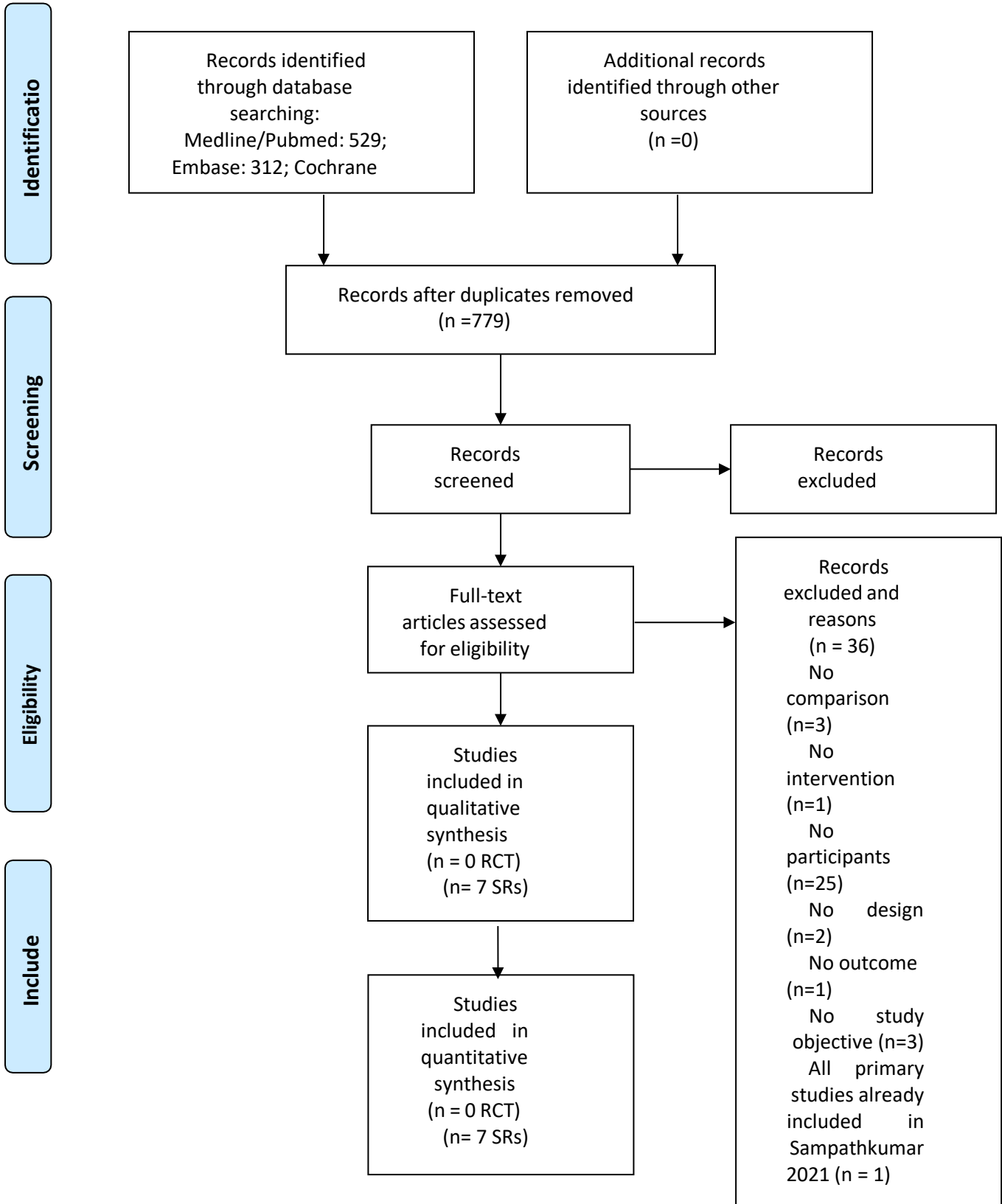
Risk of bias

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessor	Attrition bias	Selective outcome reporting
Summerfield 2006	Low risk (computer program)	unclear	High risk (unblinded)	High risk (unblinded)	1 subject withdraw from group 1 (4%) 3 subjects withdraw form group 2 (12.5%) Unbalanced, reasons not provided High risk	Unclear (no protocol)

APPENDICE E
PRISMA FLOW, ETD
Q4



PRISMA Flow Diagram Q4: In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?



DOMANDA

Dovrebbe l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore vs protesi acustiche, nessun intervento essere utilizzato per paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

POPULATION:	paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche
INTERVENTION:	l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore
COMPARISON:	protesi acustiche, nessun intervento
MAIN OUTCOMES:	Stimolazione del nervo facciale; Acufene; Inserzione dell'impianto incompleta; Vertigini; Complicanze cutanee; Fallimenti; Percezione vocale nel silenzio (parole e frasi); Percezione vocale nel rumore; Localizzazione del suono; Benefici soggettivi;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Il quesito è importante poiché permette di valutare le possibilità di ripristino della binauralità attraverso l'intervento di impianto cocleare in caso di ipoacusia asimmetrica, ovvero in caso di differenza delle capacità uditive dai due lati che può trarre beneficio da una protesizzazione acustica tradizionale dal lato con udito maggiormente conservato e non beneficiare di tale dispositivo dal lato con udito peggiore.</p> <p>Pazienti con tale tipologia di deficit uditivo, fino a qualche tempo fa, non rientravano nei criteri di selezione di impianto cocleare poiché con la sola protesizzazione acustica del lato con miglior udito sviluppavano capacità di ascolto in situazioni ambientali favorevoli (es. in ambiente silenzioso) adeguate. La necessità al ripristino dell'udito</p>	

	<p>bilaterale, ovvero con l'applicazione di un IC al lato uditive peggiore, si è resa necessaria al fine di ripristinare le abilità di binauralità ovvero ascolto in situazioni maggiormente difficili e ripristino di capacità di localizzazione.</p> <p>Necessario indagare se il ripristino della binauralità attraverso l'IC possa giovare al paziente non solo dal punto di vista uditivo ma anche a livello sociale e della qualità della vita e se tale intervento sia costo/efficace in tale situazione di ipoacusia asimmetrica.</p>	
--	---	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: nessun intervento/protesi acustiche</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. 43 studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>È stato individuato uno studio randomizzato (Marx 2021) che include 51 soggetti con sordità unilaterale (SSD) o ipoacusia asimmetrica a ricevere l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore o nessun intervento. Lo studio è stato escluso in quanto non presenta risultati separati per i pazienti SSD e con ipoacusia asimmetrica.</p> <p>Molte revisioni reperite con la ricerca e valutate da full text non specificavano nei criteri di inclusione se i partecipanti avessero sordità unilaterale o asimmetrica. Sono stati di conseguenza cercati gli studi primari per verificare la tipologia di pazienti inclusi. In numerosi casi questa informazione non era riportata nemmeno negli studi primari. Per gli esiti di efficacia sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti erano affetti da ipoacusia asimmetrica. Per gli esiti di sicurezza (eventi avversi) sono state incluse anche</p>	<p>Nonostante vi sia una sola revisione inclusa (contenente solo due studi primari), tutti gli esiti più importanti per la binauralità (percezione nel silenzio, percezione nel rumore, localizzazione e benefici soggettivi), dopo intervento di IC, sono migliorati in modo significativo. Il panel ha ritenuto che tale miglioramento nei diversi aspetti possa giustificare il giudizio di effetto "large"</p>

revisioni che non specificano il tipo di sordità dei partecipanti in quanto si è ritenuto che l'evento avverso sia determinato dall'impianto a prescindere dal tipo di sordità. In seguito a questa selezione sono state incluse 7 revisioni sistematiche pubblicate fra il 2015 e il 2022. Le 6 revisioni che riportano i dati relativi agli eventi avversi includono in tutto 135 studi primari (Assiri 2022, Ekman 2022, Hansel 2018, Kondo 2022, Ibrahim 2017, Layfield 2021). La revisione che riporta dati di efficacia (Sampathkumar 2021) include in tutto 2 studi per un totale di 20 partecipanti. Gli studi primari sono serie di casi con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare. Le revisioni sugli eventi avversi effettuano meta-analisi, mentre i dati di efficacia sono stati descritti narrativamente studio per studio a causa della eterogeneità delle misure utilizzate.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017) (Appendice 2). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne una che è stata giudicata di qualità bassa. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 28.6% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi. La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto.

In appendice 3 le caratteristiche delle RS incluse.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Percezione vocale nel silenzio (parole e frasi)	Miglioramento significativo in entrambe gli studi (2 studi, 20 partecipanti)	(2 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Percezione vocale nel rumore	Miglioramento significativo (1 studio; 10 partecipanti)	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Localizzazione del suono	Miglioramento significativo (1 studio; 10 partecipanti)	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Benefici soggettivi valutato con: SSQ (Speech, Spatial, and Qualities Hearing Scale); Score 0-10, higher the better)	Miglioramento nel 90% dei partecipanti per "speech hearing" e "spatial hearing"; miglioramento nel 30% per "sound quality" (1 studio; 10 partecipanti).	(1 studio osservazionale) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

	<p>1. Sampathkumar, R., Kaehne, A.; Kumar, N., Kameswaran, M., Irving, R. Systematic review of cochlear implantation in adults with asymmetrical hearing loss. Cochlear Implants Int; 2021.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: gli studi senza un gruppo di controllo e mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti</p> <p>b. Abbassiamo due livelli per imprecisione della stima: non sono state fatte metanalisi e i risultati degli studi inclusi sono riportati in modo molto carente.</p>	
--	---	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: nessun intervento/protesi acustiche</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. 43 studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze studi inclusi; Appendice 2: studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>È stato individuato uno studio randomizzato (Marx 2021) che include 51 soggetti con sordità unilaterale (SSD) o ipoacusia asimmetrica a ricevere l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore o nessun intervento. Lo studio è stato escluso in quanto arruola sia pazienti non presenta risultati separati per i pazienti SSD e con ipoacusia asimmetrica.</p> <p>Molte revisioni reperite con la ricerca e valutate da full text non specificavano nei criteri di inclusione se i partecipanti avessero sordità unilaterale o asimmetrica. Sono stati di conseguenza cercati gli studi primari per verificare la tipologia di pazienti inclusi. In numerosi casi questa informazione non era riportata nemmeno negli studi primari. Per gli esiti di efficacia sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti erano affetti da ipoacusia asimmetrica. Per gli esiti di sicurezza (eventi avversi) sono state incluse anche revisioni che non specificano il tipo di sordità dei partecipanti in quanto si è ritenuto che l'evento avverso sia determinato dall'impianto a prescindere dal tipo di sordità. In seguito a questa selezione sono state incluse 7 revisioni</p>	<p>Il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderati siano piccoli ("small") in quanto parte di questi effetti sono descritti solo per una particolare popolazione di pazienti (stimolazione del VII° nervo cranico e inserzione incompleta dell'array in pazienti otosclerotici), non viene riportato se il sintomo acufene sia presente precedentemente all'IC, vi è una bassa percentuale di vertigine ed in alcuni test nessuna differenza tra pre e post IC ed una percentuale di infezioni inferiore al 5%.</p>

sistematiche pubblicate fra il 2015 e il 2022. Le 6 revisioni che riportano i dati relativi agli eventi avversi includono in tutto 135 studi primari (Assiri 2022, Ekman 2022, Hansel 2018, Kondo 2022, Ibrahim 2017, Layfield 2021). La revisione che riporta dati di efficacia (Sampathkumar 2021) include in tutto 2 studi per un totale di 20 partecipanti. Gli studi primari sono serie di casi con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare. Le revisioni sugli eventi avversi effettuano meta-analisi, mentre i dati di efficacia sono stati descritti narrativamente studio per studio a causa della eterogeneità delle misure utilizzate. La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017) (Appendice 2). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne una che è stata giudicata di qualità bassa. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 28.6% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi. La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto.

In appendice 3 le caratteristiche delle RS incluse.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Stimolazione del nervo facciale	<ul style="list-style-type: none"> • 12% dei partecipanti (Assiri 2022: 19 studi, 329 partecipanti) • 18% (95%CI 12%-27%) (Kondo 2022, 20 studi, 391 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a
Acufene	<ul style="list-style-type: none"> • 15% dei partecipanti (Assiri 2022: 3 studi, 38 partecipanti) 	(studi osservazionali) ²	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Inserzione dell'impianto incompleta	<ul style="list-style-type: none"> • 11.9% dei partecipanti (Assiri 2022: 6 studi, 143 partecipanti) • 10% dei partecipanti (95%CI 7%-15%) (Kondo 2022 21 studies, 345 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a
Vertigini	<ul style="list-style-type: none"> • 20-29 anni: 6.2%; 30-39 anni: 2.2%; 40-49 anni: 11.3%; 50-59 anni:21.2%; 60-69 anni: 23.5%; 70-79 anni: 30.9% 80-89 anni: 14.6% (Hansel 2022: 27 studi, 2651 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{3,4}	⊕○○○ Molto bassa ^a

	<ul style="list-style-type: none"> • Posturografia: non differenze (Ibrahim 2017: 2 studi, n partecipanti NR) • Dizziness handicap inventory (DHI): non differenze: MD: -14.97 (95%CI -44.14 to 14.23)(Ibrahim 2017: 4 studi, n partecipanti NR) 		
Complicanze cutanee	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione, ematoma: 6.2% (Ekman 2022: 11 studi, 2026 impianti). 	(studi osservazionali) ⁵	⊕○○○ Molto bassa ^a
Fallimenti	<p>5.5% (una revisione; Layfield 2021: 10 studi, 5353 impianti)</p> <p>fallimenti dovuti a rottura o malfunzionamento del device: 61.5%</p> <p>fallimenti per motivi medici: 33.6%</p> <p>fallimenti per altri motivi: 4.9%</p>	(studi osservazionali) ⁶	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
<ol style="list-style-type: none"> 1. Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope; Sep 9 2022. 2. Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. Eur Arch Otorhinolaryngol; Jul 2022. 3. Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. J Otolaryngol Head Neck Surg; Jun 8 2017. 4. Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. Laryngoscope; Sep 2018. 5. Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. Laryngoscope; Feb 2023. 6. Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. Otol Neurotol; Mar 1 2021. <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: gli studi senza un gruppo di controllo e mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti</p> <p>b. Abbassiamo due livelli per imprecisione della stima: non sono state fatte metanalisi e i risultati degli studi inclusi sono riportati in modo molto carente.</p>			
Certainty of evidence			
What is the overall certainty of the evidence of effects?			
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE	

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Complessivamente la certezza della evidenza è stata giudicata molto bassa.</p> <p>la certezza è stata abbassata di un livello per rischio di bias (qualità metodologica delle revisioni molto bassa e rischio di bias negli studi primari non valutato o da moderato ad alto); e di due livelli per imprecisione delle stime: meta-analisi non effettuate nella gran parte dei casi; risultati relativi agli esiti di interesse riportati in modo vago, impreciso o non quantificabile in molti studi e revisioni: quasi impossibile avere una stima precisa della dimensione dell'effetto.</p>	
--	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il paziente affetto da ipoacusia asimmetrica è un paziente che attraverso la protesi acustica apposta nell'orecchio migliore, è in grado di avere buone capacità di ascolto in ambiente silenzioso ma con maggiori difficoltà di ascolto in ambienti rumorosi e di spazializzazione. Date tali capacità residue di ascolto, taluni pazienti, ritengono non necessario eseguire un intervento di IC. tale scelta è spesso legata a timori riguardanti la procedura chirurgica, i percorsi riabilitativi successivi e fattori estetici.</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?"

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																
<ul style="list-style-type: none"> ● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 23 gennaio 2023. Sono stati individuati 313 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p> <table border="1" data-bbox="548 486 1525 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="548 486 1037 526">Voce</th> <th data-bbox="1043 486 1525 526">Costi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="548 531 1525 571" style="text-align: center;"><i>Valutazione procedurale</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 576 1037 608">Otoscopia</td> <td data-bbox="1043 576 1525 608">35,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 612 1037 644">Esame audiometrico tonale</td> <td data-bbox="1043 612 1525 644">20,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 649 1037 681">Esame audiometrico vocale</td> <td data-bbox="1043 649 1525 681">20,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 686 1037 718">Esame per adattamento protesico</td> <td data-bbox="1043 686 1525 718">20,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 722 1037 754">Risonanza magnetica</td> <td data-bbox="1043 722 1525 754">90,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 759 1037 839">TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, rocche petrose, mastoidi, base cranica)</td> <td data-bbox="1043 759 1525 839">136,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 844 1037 963">Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia</td> <td data-bbox="1043 844 1525 963">1.600,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 968 1037 1088">Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia</td> <td data-bbox="1043 968 1525 1088">2.400,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 1093 1037 1141">Eventuale Riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare</td> <td data-bbox="1043 1093 1525 1141">1.200,00 euro</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="548 1145 1525 1185" style="text-align: center;"><i>Valutazione post-procedurale</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 1190 1037 1222">Mappaggio per impianto cocleare binaurale</td> <td data-bbox="1043 1190 1525 1222">64,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 1227 1037 1259">Esame audiometrico tonale</td> <td data-bbox="1043 1227 1525 1259">20,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 1264 1037 1295">Esame audiometrico vocale</td> <td data-bbox="1043 1264 1525 1295">20,00 euro</td> </tr> <tr> <td data-bbox="548 1300 1037 1332">Esame per adattamento protesico</td> <td data-bbox="1043 1300 1525 1332">20,00 euro</td> </tr> </tbody> </table>	Voce	Costi	<i>Valutazione procedurale</i>		Otoscopia	35,00 euro	Esame audiometrico tonale	20,00 euro	Esame audiometrico vocale	20,00 euro	Esame per adattamento protesico	20,00 euro	Risonanza magnetica	90,00 euro	TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, rocche petrose, mastoidi, base cranica)	136,00 euro	Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia	1.600,00 euro	Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia	2.400,00 euro	Eventuale Riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro	<i>Valutazione post-procedurale</i>		Mappaggio per impianto cocleare binaurale	64,00	Esame audiometrico tonale	20,00 euro	Esame audiometrico vocale	20,00 euro	Esame per adattamento protesico	20,00 euro	
Voce	Costi																																	
<i>Valutazione procedurale</i>																																		
Otoscopia	35,00 euro																																	
Esame audiometrico tonale	20,00 euro																																	
Esame audiometrico vocale	20,00 euro																																	
Esame per adattamento protesico	20,00 euro																																	
Risonanza magnetica	90,00 euro																																	
TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, rocche petrose, mastoidi, base cranica)	136,00 euro																																	
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia	1.600,00 euro																																	
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia	2.400,00 euro																																	
Eventuale Riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro																																	
<i>Valutazione post-procedurale</i>																																		
Mappaggio per impianto cocleare binaurale	64,00																																	
Esame audiometrico tonale	20,00 euro																																	
Esame audiometrico vocale	20,00 euro																																	
Esame per adattamento protesico	20,00 euro																																	

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>Nessuno studio ha valutato la costo-efficacia in paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche. Sono stati presi in considerazione gli studi inclusi nel PICO 5.</p> <p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 60 articoli; non è stato individuato nessuno studio che valutasse la costo-efficacia in paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica. Sono stati perciò considerati gli studi che valutavano la costo-efficacia in pazienti con "single side deafness" (SSD): un rapporto di HTA effettuato in Canada (Ontario Health Assessment, 2020) e uno studio di costo-efficacia condotto con la prospettiva del Servizio Sanitario Austriaco e tedesco (Seebacher 2021).</p> <p>Nel rapporto di HTA è stato costruito un modello di Markov considerando pazienti con sordità monolaterale (un orecchio sordo) e in cui tutte le altre forme di amplificazione non hanno avuto successo. È stata considerata la prospettiva del terzo pagatore. Del sistema sanitario canadese e un orizzonte temporale di 25 anni. Per le utilities sono state considerate le risposte al questionario HIU3 ottenute da pazienti trattati in un unico centro in Germania,</p>	<p>Gli studi inclusi per questo quesito sulla ipoacusia asimmetrica sono i medesimi di quelli considerati per il quesito sulla "single side deafness" poiché trattano due situazioni audiologiche caratterizzate da un deficit uditivo monolaterale di grado profondo. Essendo la soglia uditiva per l'orecchio migliore nella norma nelle SSD (PICO5) e caratterizzata da ipoacusia di grado lieve-severo (PICO 4), si può affermare che la situazione uditiva dei soggetti valutati nel PICO 4 sia un'evoluzione di quelli del PICO 5.</p>

mentre per i costi sono stati considerati solo quelli diretti (costi degli impianti, delle complicanze, riabilitazione, ecc) e non i costi indiretti. WTP di \$100,000 per QALY.

Di seguito i risultati:

Strategy	Average Total Costs (±SD), \$	Incremental Cost, ^a \$	Average Total Effects (±SD), QALYs	Incremental Effect, ^{b,c} QALYs	ICER, ^{c,d} \$/QALY	Probability of Being Cost-Effective (WTP \$100,00/QALY)
Model 1: Cochlear implants for single-sided deafness						
Adults						
No intervention	0		11.30 (± 6.20)			
Cochlear implant	50,089 (± 4,894)	50,089	14.06 (± 6.00)	2.76	18,148	70%

Nello studio di Seebacher 2021 è stato costruito un modello di Markov considerando pazienti con sordità monolaterale con soglia >80 dB HL e nell'orecchio "normale" <30 dB HL e in cui tutte le altre forme di amplificazione non hanno avuto successo. È stata considerata la prospettiva del terzo pagatore del sistema sanitario austriaco e un orizzonte temporale di 20 anni. Per le utilities sono state considerate le risposte al questionario HIU3 ottenute da pazienti trattati nello studio di Muigg et.al 2020, mentre per i costi sono stati considerati solo quelli diretti (costi pre-operatori, costi degli impianti, delle complicanze, riabilitazione, ecc) e non i costi indiretti. Per la WTP è stato considerato quanto suggerito da WHO utilizzando il PIL pro-capite specifico in quanto Austria e Germania non hanno soglie definite di WTP (Austria per il 2019 euro 40.458; Germania per il 2019 euro 38.814).

Di seguito i risultati:

Austrian Base-case Analysis Result

Treatment Strategy	Cost	Δ Cost	QALY	Δ QALY	ICUR
No intervention	0	-	8.58	-	-
Cochlear implantation	57627.53	57627.53	10.23	1.65	34845.20

L'ICUR ottenuto invece con la prospettiva del sistema sanitario tedesco è di euro 31.601, 25.

In conclusione,

l'impianto cocleare risulta costo-efficace rispetto al non intervento negli adulti con SDD con soglia >80 dB HL e nell'orecchio "normale" <30 dB HL e in cui tutte le altre forme di amplificazione non hanno avuto successo.

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori e ne sono stati inclusi due (Gawłowska 2020, Cheung 2023).</p> <p>Gawłowska 2020. In questo studio si sono esaminate la soddisfazione e le problematiche evidenziate dai pazienti per l'impianto, per l'intervento e per l'assistenza post-operatoria e negli anni successivi. Sono stati inviati questionari online a 1.906 pazienti con IC; il tasso di risposta è stato del 33%. Sono stati quindi analizzati 630 questionari nei quali venivano raccolti anche dati demografici: sesso, età dell'impianto, impianto mono o bilaterale, luogo di residenza e clinica in cui è avvenuto l'intervento. Uno dei problemi osservati è stata la durata dei tempi di attesa per l'impianto. L'attesa mediana per un impianto è stata di 3-6 mesi. L'analisi ha mostrato notevoli differenze dei tempi di attesa in base all'età del paziente: il 75% dei pazienti più giovani è stato impiantato entro 6 mesi dall'idoneità mentre, per i soggetti più anziani, la soglia del 75% dei pazienti impiantati è stata raggiunta entro i 12 mesi dall'idoneità. Secondo il 66% dei pazienti adulti, le visite erano sufficientemente frequenti, mentre per il 34% degli intervistati erano troppo rare. La soddisfazione per la frequenza delle visite non era correlata in modo significativo né all'età né al sesso dei pazienti. Le maggiori differenze di soddisfazione sembrano invece essere correlate al tempo di utilizzo dell'impianto: il 10% dei pazienti insoddisfatti ha utilizzato IC per meno di 5 anni, il 22% da 5 a 7 anni, il 25% da 8 anni e più. Infine, il livello di soddisfazione per l'impianto sembra anche dipendere dalla distanza percorsa per raggiungere il centro ospedaliero: il 56% dei pazienti adulti, infatti, ha dichiarato che se ci fosse stato un centro più vicino alla propria residenza si sarebbe affidato a quest'ultimo con meno problemi. Uno degli obiettivi futuri pertanto dovrebbe essere quello di facilitare l'accesso all'impianto in tutte le regioni della Polonia.</p> <p>Cheung 2023. Lo studio analizza le problematiche dovute alla distanza percorsa dai pazienti per raggiungere i centri abilitati alla diagnosi e cura dei problemi uditivi e se esiste una differenza di opportunità di cura a causa della situazione economica e culturale dei soggetti. Per tale scopo sono stati analizzati i dati di 201 bambini e 623 adulti attraverso due indici: IRSAD per la situazione socioeconomica e IEO per quella culturale e educativa. Entrambi questi indici hanno evidenziato il fatto che i ceti meno abbienti e culturalmente più modesti avevano decisamente più problemi a raggiungere i centri per la diagnosi e la cura dei problemi uditivi. In conclusione, quindi, il problema della distanza per l'accesso all'IC in Australia è importante. È necessario, quindi, prestare maggiore attenzione soprattutto per coloro che appartengono a gruppi socioeconomici e educativi più bassi, per garantire l'equità di accesso tra i diversi contesti socioeconomici e di livello educativo.</p>	<p>Le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio italiano.</p> <p>I due studi inclusi non sono rilevanti perché non specchiano la realtà italiana.</p>

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori e ne sono stati inclusi due (Balachandra 2021, Mangan 2022).</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente.</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ Varies ○ Don't know 	<p>Balachandra 2021. L'impianto cocleare (IC) è un trattamento poco utilizzato negli Stati Uniti per ragioni ancora poco chiare. Questo studio cerca di analizzarne le motivazioni, attraverso un sondaggio proposto ad alcuni adulti candidati all'impianto. Per tale motivo sono stati selezionati 199 pazienti a cui è stato proposto l'intervento tra dicembre 2010 e dicembre 2018. A questi è stato proposto un sondaggio di 21 domande, volto a valutare le preoccupazioni dei pazienti nei confronti dell'intervento, i rischi chirurgici, l'adattamento, i costi e la mancanza di benefici. È stato anche chiesto l'eventuale utilizzo di apparecchi acustici e la familiarità con altri utilizzatori di IC. Il sondaggio è stato somministrato sia a pazienti che non hanno optato per l'IC e a un gruppo di controllo che alla fine ha optato per l'IC, via e-mail o telefono. Sono state ricevute cinquantadue risposte al sondaggio, di cui 27 pazienti che non hanno effettuato l'IC e 25 pazienti che hanno poi effettuato l'intervento. La convinzione che l'IC non avrebbe migliorato in modo significativo la capacità di comunicare è stato il problema più comunemente segnalato, seguito dal processo di recupero post-operatorio e dai rischi dell'intervento.</p> <p>Mangan 2022. L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare le problematiche che scoraggiano i pazienti adulti a procedere con l'impianto cocleare. A tale scopo è stata effettuata un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di 113 pazienti che sono stati ritenuti candidabili all'impianto cocleare tra gennaio del 2019 e agosto del 2021. Dei 113 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione, 75 (66,3%) sono stati sottoposti a impianto cocleare e 38 (33,6%) hanno deciso di rinviare l'intervento. È stata condotta un'intervista con tutti i soggetti. Confrontando i due gruppi, non c'era alcuna differenza per età (67,1 anni contro 68,5 anni; p = 0,690) e nemmeno per sesso. La paura di perdere l'udito residuo è stata la paura più importante dichiarata, seguita dalla salute generale e dalle preoccupazioni economiche. Dedicare più tempo a informare i pazienti sulle percentuali di successo e di fallimento dell'impianto cocleare può ridurre i dubbi e le paure che i pazienti hanno nei confronti dell'intervento.</p>	
--	---	--

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Non ci sono problemi di fattibilità sul territorio nazionale.</p>

SUMMARY OF JUDGEMENTS

GIUDIZI							
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation against the intervention <input type="radio"/>	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison <input type="radio"/>	Conditional recommendation for the intervention <input checked="" type="radio"/>	Strong recommendation for the intervention <input type="radio"/>
---	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i soggetti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥ 30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche, il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore rispetto a nessun intervento/protesi acustiche (Raccomandazione "condizionata a favore", con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Subgroup considerations

La raccomandazione è da considerarsi particolarmente applicabile per i sottogruppi di pazienti con malattia autoimmune o post meningitica per possibile ossificazione cocleare, per tutti i soggetti che siano anche ipovedenti, e per i soggetti più giovani inseriti in un contesto lavorativo e di relazioni sociali o studenti.

Implementation considerations

È indicato che la valutazione audiologica pre impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

È indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo)

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Monitoring and evaluation

Research priorities

È auspicabile predisporre di studi controllati su campioni numerosi, omogenei, e con una valutazione standardizzata degli esiti per effettuare metanalisi accurate

Sarebbe auspicabile la creazione di un database nazionale (possibilmente coordinato dal Ministero o da un Ente indipendente) per la raccolta dei dati relativi agli IC negli adulti (ed, allo stesso modo, per i casi pediatrici) in modo da avviare studi prospettici (oltre che retrospettivi)

REFERENCES SUMMARY

- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023. Balachandra, S., Tolisano, A. M., Qazi, S., Hunter, J. B.. Self-Identified Patient Barriers to Pursuit of Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2021. Mangan, A. R., Davis, K. P., Anzalone, C. L., Saadi, R. A., Dornhoffer, J. L., King, D. L.. Assessing Patient Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2022.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gawłowska, M., Wierzbicka, M., Kida, M., Obregowska, Z.. The survey of parents; and adults recipients; satisfaction with cochlear implantation determined by the place of residence. *Otolaryngol Pol*; Aug 3 2020.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jun 8 2017.
- Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Sep 9 2022.
- Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. *Otol Neurotol*; Mar 1 2021.
- Marx, M., Venail, F., Mondain, M., Uziel, A., Bakhos, D., Lescanne, E., N'Guyen, Y., Bernardeschi, D., Sterkers, O., Deguine, O., Lepage, B., Godey, B., Schmerber, S., Bonne, NX., Vincent, C., Fraysse, B.; Cochlear Implantation and Other Treatments in Single-Sided Deafness and Asymmetric Hearing Loss: Results of a National Multicenter Study Including a Randomized Controlled Trial. *Audiol Neurootol*; 2021. Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jul 2022.
- Sampathkumar, R., Kaehne, A., Kumar, N., Kameswaran, M., Irving, R.; Systematic review of cochlear implantation in adults with asymmetrical hearing loss. *Cochlear Implants Int*; 2021.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

Appendici EtD Q4

1. Elenco studi esclusi e motivi di esclusione Q4

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Arts RAGJ, George ELJ, Janssen MAML, Griessner A, Zierhofer C, Stokroos RJ. The effect of tinnitus specific intracochlear stimulation on speech perception in patients with unilateral or asymmetric hearing loss accompanied with tinnitus and the effect of formal auditory training. <i>Int J Audiol</i> . 2018 Jun;57(6):426-439.	No comparison
2.	Bartindale, M. R., Tadokoro, K. S., Kircher, M. L.. Cochlear Implantation in Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Literature Review. <i>J Neurol Surg B Skull Base</i> ; Dec 2019.	No participants
3.	Berrettini S, Baggiani A, Bruschini L, Cassandro E, Cuda D, Filippo R, Palla I, Quaranta N, Forli F. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital</i> . 2011 Oct;31(5):299-310.	No participants
4.	Blasco, M. A., Redleaf, M. I.. Cochlear implantation in unilateral sudden deafness improves tinnitus and speech comprehension: meta-analysis and systematic review. <i>Otol Neurotol</i> ; Sep 2014.	No participants
5.	Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. <i>Health Technol Assess</i> ; Sep 2009.	No participants

6.	Bond M, Elston J, Mealing S, Anderson R, Weiner G, Taylor R, Stein K. Systematic reviews of the effectiveness and cost-effectiveness of multi-channel unilateral cochlear implants for adults. <i>Clin Otolaryngol</i> . 2010 Apr;35(2):87-96.	No participants
7.	Cabral Junior F, Pinna MH, Alves RD, Malerbi AF, Bento RF. Cochlear Implantation and Single-sided Deafness: A Systematic Review of the Literature. <i>Int Arch Otorhinolaryngol</i> . 2016 Jan;20(1):69-75.	No participants
8.	Chaudhry D, Chaudhry A, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>J Int Adv Otol</i> . 2020 Dec;16(3):411-431.	No participants
9.	Chavant M, Hervais-Adelman A, Macherey O. Perceptual Learning of Vocoded Speech With and Without Contralateral Hearing: Implications for Cochlear Implant Rehabilitation. <i>J Speech Lang Hear Res</i> . 2021 Jan 14;64(1):196-205.	No participants
10.	Cohen SM, Svirsky MA. Duration of unilateral auditory deprivation is associated with reduced speech perception after cochlear implantation: A single-sided deafness study. <i>Cochlear Implants Int</i> . 2019 Mar;20(2):51-56.	No study objective
11.	Colby S, Orena AJ. Recognizing Voices Through a Cochlear Implant: A Systematic Review of Voice Perception, Talker Discrimination, and Talker Identification. <i>J Speech Lang Hear Res</i> . 2022 Aug 17;65(8):3165-3194.	No study objective
12.	Desiato VM, Patel JJ, Nguyen SA, Meyer TA, Lambert PR. Cochlear implantation in patients with Meniere's disease: A systematic review. <i>World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg</i> . 2020 Apr 23;7(4):303-311.	No participants
13.	Di Berardino FD, Conte G, Turati F, Ferraroni M, Zanetti D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. <i>Int J Audiol</i> . 2020 Jun;59(6):406-415.	No participants
14.	Donato M, Santos R, Correia F, Escada P. Single-sided deafness: Bone conduction devices or cochlear implantation? A systematic review with meta-analysis. <i>Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)</i> . 2021 Mar-Apr;72(2):101-108.	No participants
15.	Gaylor JM, Raman G, Chung M, Lee J, Rao M, Lau J, Poe DS. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2013 Mar;139(3):265-72.	No participants
16.	Hunter JB, O'Connell BP, Wanna GB. Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Complications following Cochlear Implantation in Canal Wall Down Mastoid Cavities. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2016 Oct;155(4):555-63.	No comparison
17.	Idriss SA, Reynard P, Marx M, Mainguy A, Joly CA, Ionescu EC, Assouly KKS, Thai-Van H. Short- and Long-Term Effect of Cochlear Implantation on Disabling Tinnitus in Single-Sided Deafness Patients: A Systematic Review. <i>J Clin Med</i> . 2022 Sep 26;11(19):5664.	No participants

18.	Jakobsen Y, Christensen Andersen LA, Schmidt JH. Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the benefits from bimodal solution with cochlear implant and hearing aid versus bilateral hearing aids in patients with asymmetric speech identification scores. <i>BMJ Open</i> . 2022 Dec 29;12(12):e070296.	No study design
19.	Kitterick PT, Smith SN, Lucas L. Hearing Instruments for Unilateral Severe-to-Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ear Hear</i> . 2016 Sep-Oct;37(5):495-507.	No participants
20.	Lam CM, Cornwall HL, Chaudhry A, Muzaffar J, Bance M, Monksfield P. Cochlear Implant Outcomes in Patients With Otosclerosis: A Systematic Review. <i>Otol Neurotol</i> . 2022 Aug 1;43(7):734-741.	No participants
21.	Levy DA, Lee JA, Nguyen SA, McRackan TR, Meyer TA, Lambert PR. Cochlear Implantation for Treatment of Tinnitus in Single-sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otol Neurotol</i> . 2020 Sep;41(8):e1004-e1012.	No outcome
22.	Ma C, Fried J, Nguyen SA, Schwartz-Leyzac KC, Camposeo EL, Meyer TA, Dubno JR, McRackan TR. Longitudinal Speech Recognition Changes After Cochlear Implant: Systematic Review and Meta-analysis. <i>Laryngoscope</i> . 2023 May;133(5):1014-1024	No participants
23.	Marx M, Mosnier I, Venail F, Mondain M, Uziel A, Bakhos D, Lescanne E, N'Guyen Y, Bernardeschi D, Sterkers O, Deguine O, Lepage B, Godey B, Schmerber S, Bonne NX, Vincent C, Fraysse B. Cochlear Implantation and Other Treatments in Single-Sided Deafness and Asymmetric Hearing Loss: Results of a National Multicenter Study Including a Randomized Controlled Trial. <i>Audiol Neurootol</i> . 2021;26(6):414-424. Marx M, Costa N, Lepage B, Taoui S, Molinier L, Deguine O, Fraysse B. Cochlear implantation as a treatment for single-sided deafness and asymmetric hearing loss: a randomized controlled evaluation of cost-utility. <i>BMC Ear Nose Throat Disord</i> . 2019 Feb 4;19:1.	No participants
24.	McRackan TR, Bauschard M, Hatch JL, Franko-Tobin E, Droghini HR, Veloza CA, Nguyen SA, Dubno JR. Meta-analysis of Cochlear Implantation Outcomes Evaluated With General Health-related Patient-reported Outcome Measures. <i>Otol Neurotol</i> . 2018 Jan;39(1):29-36	No participants
25.	Medved DMS, Cavalheri LMDR, Coelho AC, Fernandes ACN, Silva EMD, Sampaio ALL. Systematic Review of Auditory Perceptual and Acoustic Characteristics of the Voice of Cochlear Implant Adult Users. <i>J Voice</i> . 2021 Nov;35(6):934.e7-934.e16.	No study objective
26.	Modest MC, Carlson ML, Wanna GB, Driscoll CL. Cochlear Implantation in Patients With Superficial Siderosis: Seven Cases and Systematic Review of the Literature. <i>Otol Neurotol</i> . 2015 Aug;36(7):1191-6.	No study design
27.	Neben N, Buechner A, Schuessler M, Lenarz T. Outcome evaluation on cochlear implant users with residual hearing. <i>Cochlear Implants Int</i> . 2018 Mar;19(2):88-99.	No intervention
28.	Oh SJ, Mavrommatis MA, Fan CJ, DiRisio AC, Villavisanis DF, Berson ER, Schwam ZG, Wanna GB, Cosetti MK. Cochlear Implantation in Adults With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2023 Feb;168(2):131-142.	No participants

29.	<p>Peters JP, van Zon A, Smit AL, van Zanten GA, de Wit GA, Stegeman I, Grolman W. CINGLE-trial: cochlear implantation for siNGLE-sided deafness, a randomised controlled trial and economic evaluation. BMC Ear Nose Throat Disord. 2015 May 23;15:3.</p> <p>Peters JPM, van Heteren JAA, Wendrich AW, van Zanten GA, Grolman W, Stokroos RJ, Smit AL. Short-term outcomes of cochlear implantation for single-sided deafness compared to bone conduction devices and contralateral routing of sound hearing aids-Results of a Randomised controlled trial (CINGLE-trial). PLoS One. 2021 Oct 13;16(10):e0257447.</p>	No comparison
30.	Schafer EC, Miller S, Manning J, Zhang Q, Lavi A, Bodish E, Fuentes A, De Blaey E. Meta-Analysis of Speech Recognition Outcomes in Younger and Older Adults With Cochlear Implants. Am J Audiol. 2021 Sep 10;30(3):481-496	No participants
31.	Selleck AM, Dillon M, Perkins E, Brown KD. Cochlear Implantation in the Setting of Menière's Disease After Labyrinthectomy: A Meta-Analysis. Otol Neurotol. 2021 Sep 1;42(8):e973-e979.	No participants
32.	Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol. 2020 Dec;16(3):395-410.	No participants
33.	van Zon A, Peters JP, Stegeman I, Smit AL, Grolman W. Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: a systematic review of the evidence. Otol Neurotol. 2015 Feb;36(2):209-19.	All primary studies that considered our PICO are already included in Sampathkumar 2021
34.	Villavisanis DF, Mavrommatis MA, Berson ER, Bellaire CP, Rutland JW, Fan CJ, Wanna GB, Cosetti MK. Cochlear Implantation in Meniere's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope. 2021 Aug;131(8):1845-1854.	No participants
35.	Yuen E, Ma C, Nguyen SA, Meyer TA, Lambert PR. The Effect of Cochlear Implantation on Tinnitus and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. Otol Neurotol. 2021 Sep 1;42(8):1113-1122.	No participants
36.	Zia N, Nikookam Y, Muzaffar J, Kullar P, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Mitochondrial Hearing Loss: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol. 2021 Jan;17(1):72-80.	No participants

2. Qualità metodologica delle revisioni sistematiche Q4

Author, year	1. research questions and inclusion criteria include the components of PICO	2. explicit statement that methods were established a priori (protocol)	3. selection criteria of study design explained	4. comprehensive literature search strategy	5. study selection in duplicate	6. data extraction in duplicate	7. list of excluded studies and reasons provided	8. description of included studies in adequate detail	9. appropriate methods to assess risk of bias	10. sources of funding of primary studies	11- appropriate methods for meta-analyses	12. If MA performed, did potential impact of RoB on the results assessed	13. RoB of studies accounted for when interpreting/discussing results	14. explanation and discussion of heterogeneity	15. If MA performed, publication bias assessed	16. conflict of interest reported	Overall quality
Assiri 2022	yes	yes	yes	P YES	no	no	no	p yes	no	no	no MA	no MA	no	no	no MA	yes	critically low
Ekman 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	p yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	critically low
Hansel 2018	yes	yes	yes	P YES	no	yes	no	yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Ibrahim 2017	yes	no	yes	P YES	no	yes	no	p yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Kondo 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	no	yes	no	yes	no	yes	yes	no	no	critically low
Layfield 2021	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no	no	no	no	critically low
Sampathkumar 2021	yes	no	yes	yes	no	no	no	no	no	no	no MA	no MA	no	yes	no MA	yes	critically low

3. Caratteristiche Revisioni Sistematiche incluse Q4

Study ID	Included studies and bibliographic search	participants	Intervention (Type of device, unilateral/bilateral)	comparator	Follow up	Outcomes and results	Risk of bias/methodological quality
----------	---	--------------	---	------------	-----------	----------------------	-------------------------------------

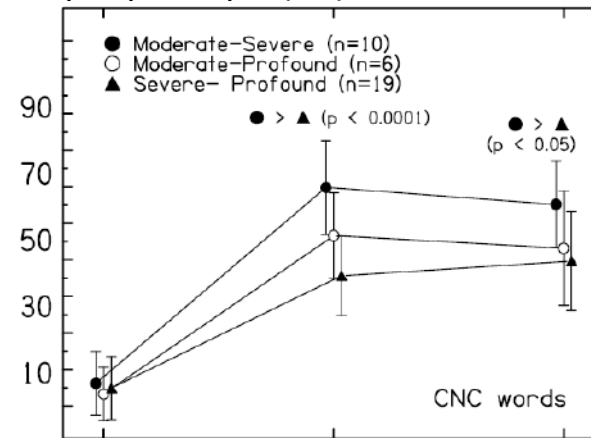
Assiri 2022	Prospective and retrospective studies. Case report, conference abstract, editorials excluded. PubMed, Scopus, Web of Science (ISI), Cochrane Library up to February 2021 23 studies included	n. 392 Participants with otosclerosis. Age range. 39-82 years Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss. not relevant for the outcome post operative complications. Data on audiological outcomes not extracted	Unilateral (n:360) Bilateral CI (n.32)	NA	3 to 120 months	Narrative description of the results Facial nerve stimulation: assessed in 19 studies: 36/329 (12%) Tinnitus: Assessed in 3 studies 6/38 (15.8%) Incomplete implant insertion: Assessed in 6 studies 17/143 (11.9%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies: Not assessed
Ekman 2022	Clinical trials, retrospective or prospective cohort studies, case-control, or case series Excluded case report Pubmed, Web of Science, Cochrane	total n of implants: 2026 Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age: NR	unilateral, bilateral	NA	NA	Total wound complication rate 6.21% (95%CI 2.76-9.68) Wound infection rate: 4.79% (95%CI 2.57-7.01) unspecified wound infection rate: 0.89% (95% CI 0.07-1.71), hematoma rate: 0.30% (95% CI -1.0-1.56), wound dehiscence rate: 0.25% (95% CI -1.3 to 1.81), cases of seroma: none	Quality of the review: critically low RoB primary studies overall good quality of case series. Cohort study did not adjust for confounding

	Library up to February 2020 11 studies included (10 case series, one cohort study)						
Hansel 2018	experimental and observational studies. Case report excluded PubMed, Library, EMBASE up to July 2016 37 studies included	n.2651 participants who received CI not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age range: 28-82 years	unilateral/bilateral (n. not reported)	pre implantation	NR	Post-operative vertigo after CI 20-29 years: 35/562 (6.2%) 30-39 years: 25/1161 (2.2%) 40-49 years: 177/1562 (11.3%) 50-59 years:604/2847 (21.2%) 60-69 years: 94/400 (23.5%) 70-79 years: 29/94 (30.9%) 80-89 years: 7/48 (14.6%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies assessed by a wrong tool
Kondo 2022	any study design but case report. Excluded studies with mixed results on children and adults. Medline, EMBASE,	n.474 participants with advanced otosclerosis. Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss.	unilateral/bilateral	NA	NA	Facial nerve stimulation 18% (95%CI 12%-27%) (20 studies, 391 participants) Incomplete implant insertion 10% (95%CI 7%-15%) (21 studies, 345 participants) severe vertigo: 2 cases severe progressive tinnitus: 2 cases	Quality of the review: critically low RoB primary studies cohort studies: 7/15 at low risk of bias case series:7 /12 of high quality

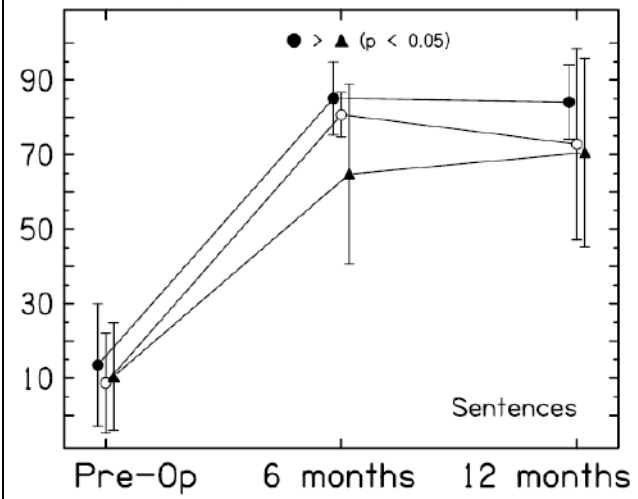
	PubMed, Cochrane, and Web of Science up to April 2022 27 studies included	Only the adverse event facial nerve stimulation considered as for this outcome type of deafness is irrelevant. Mean age: 64 years					
Ibrahim 2017	studies reporting both pre- and postoperative test results MEDLINE, PubMed, Web of Science Cochrane Library up to July 2016 27 included studies	n. 972 participants who received CI Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered. age range: 30-84 years	unilateral/bilateral (n. not reported)	pre-implantation	1-59 months	Meta-analysis performed Vestibular function <u>Clinical head impulse test (HIT): (vestibulo-ocular function) ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR: 0.09 (95%CI -0.07- 0.24) (5 studies): no difference <u>Caloric test: (parameters associated with different parts of the vestibular apparatus) ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR 0.28 (95%CI 0.10-0.46) (19 studies) against CI <u>Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) test: (parameters associated with different parts of the vestibular apparatus) ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR: 0.63 (95%CI 0.42-0.85) (10 studies) against CI <u>Posturography: MA not performed as only 2 studies assessed this outcome: no significant pre-post difference in both studies (results not shown)</u> <u>Dizziness handicap inventory (DHI): (subjective assessment of the perceived function of the vestibular balance) mean difference before and after surgery</u> MD: -14.97 (95%CI -44.14 - 14.23), 4 studies: no difference	Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed

Layfield 2021	any study design that reported failure as outcome Pubmed, Embase up to December 2019 10 studies included	n 5353 implants Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered	unilateral/bilateral	NA	NR	Failure 292/5353 (5.5%) Device failure: 119/292 (40.8%) Performance decrement: 61/292 (20.0%) Medical failure 98/292 (33.6%) Other failure: 14/292 (4.8%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed
Sampathkumar 2021	any study design PubMed, MEDLINE (via Ovid), Embase, CINAHL, Cochrane Library, gray literature, conference proceedings and clinical trial registries, from 2009 to 2019, 2 studies included	n. 20 participants with hearing threshold ranging between 30dBHL to 90dBHL across the speech frequencies of their better ear Mean age: 57.3 years	CI in their poorer ear	pre-implantation	6-12 months	<u>First 2012 (n 10)</u> words and sentences recognition in quiet and in noise: significant improvement between the poorer hearing ear pre-implant and that same ear in the CI-alone condition at the six-month interval CNC in quiet $p \leq 0.001$; HINT in noise $p \leq 0.001$; TIMIT in noise $p \leq 0.01$; TIMIT in quiet $p \leq 0.001$. Significant improvement between pre-implant and post-implant everyday listening conditions (using HA in the better ear): HINT in noise $p \leq 0.05$; TIMIT in noise $p \leq 0.05$; TIMIT in quiet $p \leq 0.01$ Sound localization significant improvement in the bimodal compared to the HA-alone condition $p \leq 0.05$. Subjective benefits (SSQ) Speech Hearing: 9/10 reported improvement Spatial Hearing: 9/10 reported improvement Sound Qualities: 3/10 reported improvement <u>Franko-Tobin 2015 (n.10)</u> Moderate-severe subgroup: PTA ≤ 70 dB HL in one ear; PTA between 71 and 90 dB in the other ear. All implanted in the poorer ear	Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed

words perception in quiet (CNC)



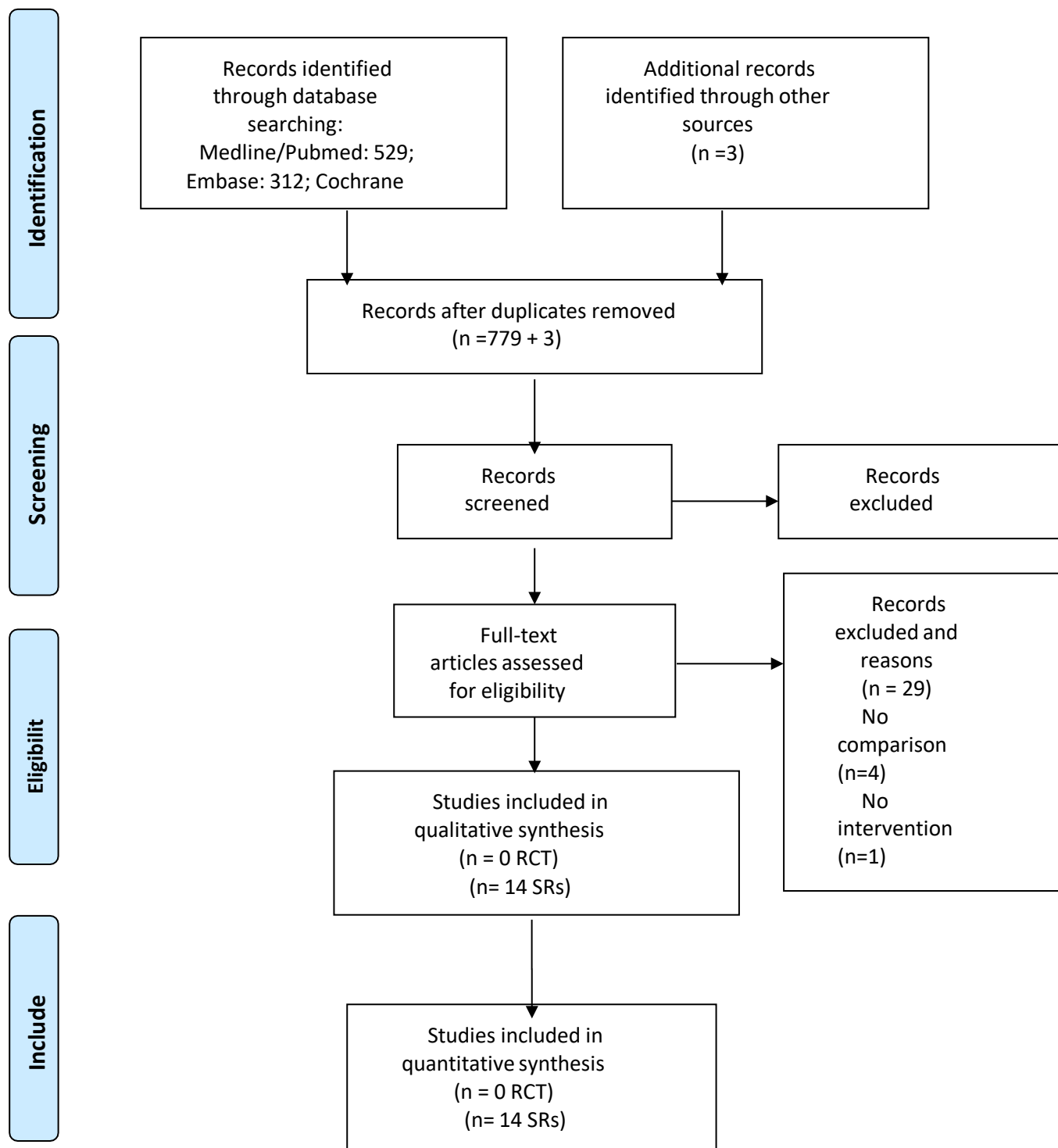
Sentence recognition in quiet (HINT)



APPENDICE F
PRISMA FLOW, ETD
Q5



PRISMA Flow Diagram Q5: In un paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?



DOMANDA

Dovrebbe l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore vs protesi acustiche, nessun intervento essere utilizzato per paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

POPULATION:	paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche
INTERVENTION:	l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore
COMPARISON:	protesi acustiche, nessun intervento
MAIN OUTCOMES:	Stimolazione del nervo facciale; Acufene; Inserzione dell'impianto incompleta; Vertigini; Complicanze cutanee ; Fallimenti; Percezione vocale nel silenzio ; Percezione vocale nel rumore; Percezione vocale (non specificato se nel silenzio o nel rumore); Localizzazione del suono ; Benefici soggettivi; Qualità della vita ;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>.</p> <p>I pazienti con SSD non hanno accesso alla binauralità, con conseguenti importanti limitazioni nelle abilità di udito spaziale e di percezione verbale nel rumore o in presenza di interlocutori multipli. Da questo deriva una disabilità rilevante, anche se variabile da soggetto a soggetto.</p> <p>Pazienti con tale tipologia di deficit uditivo, fino a qualche tempo fa, spesso non venivano trattati con dispositivi protesici e non rientravano nei criteri di selezione di impianto cocleare poiché l'orecchio migliore offriva la possibilità di buone performances di ascolto in situazioni ambientali favorevoli (es. in ambiente silenzioso). Altri</p>	

	<p>dispositivi protesici come le protesi CROS e le protesi per via ossea osteointegrate (tipo Bone Anchored Hearing Aids, BAHA), sono stati e sono tutt'ora utilizzati in questa tipologia di pazienti, con risultati variabili, non permettendo comunque il ripristino della binauralità.</p> <p>L'IC è ad oggi l'unica soluzione in grado di ripristinare la binauralità in questa tipologia di pazienti. Questo può portare ad un miglioramento dell'ascolto in situazioni maggiormente difficoltose (rumore di fondo, interlocutori multipli, parlato a bassa voce, ecc) e un ripristino di capacità di localizzazione.</p> <p>Il quesito è importante poiché permette di valutare le possibilità di ripristino della binauralità attraverso l'intervento di IC in caso di SSD e se se il ripristino della binauralità attraverso l'IC possa giovare al paziente non solo dal punto di vista uditivo ma anche a livello sociale e della qualità della vita e se tale intervento sia costo/efficace nel caso di una SSD.</p>	
--	---	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: nessun intervento/protesi acustiche</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo gli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. 43 studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. In appendice 1 gli studi esclusi e motivi di esclusione.</p> <p>È stato individuato uno studio randomizzato (Marx 2021) che include 51 soggetti con sordità unilaterale (SSD) o ipoacusia asimmetrica (AHL) randomizzati a ricevere l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore o nessun intervento. Lo studio è stato escluso in quanto arruola sia pazienti con SSD e AHL e non presenta risultati separati per i due sottogruppi di pazienti SSD.</p> <p>Molte revisioni reperite con la ricerca e valutate da full text non specificavano nei criteri di inclusione se i partecipanti avessero sordità unilaterale. Sono stati di conseguenza cercati gli studi primari per verificare la tipologia di pazienti inclusi. In numerosi casi questa informazione non era riportata nemmeno negli studi primari.</p>	

Per gli esiti di efficacia sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti fossero affetti da SSD. Per gli esiti di sicurezza (eventi avversi) sono state incluse anche revisioni che non specificano il tipo di sordità dei partecipanti in quanto si è ritenuto che l'evento avverso sia determinato dall'impianto a prescindere dal tipo di sordità.

In seguito a questa selezione sono state incluse 14 revisioni sistematiche pubblicate fra il 2014 e il 2023. Gli studi primari inclusi nelle revisioni sono studi comparativi o serie di casi con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare o dopo l'intervento con l'impianto attivato o disattivato.




Delle revisioni che valutano esiti di efficacia, quattro includono pazienti con sordità unilaterale profonda di qualunque origine (Cabral Junior 2016, Kitterick 2016, Oh 2023, van Zon 2015) due revisioni includono solo pazienti con malattia di Meniere (Di Bernardino 2020, Selleck 2021); una revisione include solo pazienti con schwannoma vestibolare sporadico (Bartindale 2019); una revisione include solo pazienti in cui la causa della sordità unilaterale profonda era acuta e rapidamente progressiva (Blasco 2014).

Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche delle revisioni si rimanda all'appendice 2.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne una che è stata giudicata di qualità bassa e una di qualità moderata. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 42.8% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi. La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto.

Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica delle revisioni si rimanda alla appendice 3.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Percezione vocale nel silenzio	<ul style="list-style-type: none"> Miglioramento osservato in entrambe gli studi (Di Bernardino 2020, 2 studi, 14 partecipanti) Miglioramenti statisticamente significativi in 2/3 studi (Kitterick 2016, 3 studi, 43 partecipanti) CNC word score: pre-intervento: 18%, post intervento: 36.75% (Selleck 2021, 3 studi, 10 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

Percezione vocale nel rumore	<ul style="list-style-type: none"> • Risultati variabili in funzione della direzione di provenienza del suono e del rumore (Cabral Junior 2016, 4 studi, 47 partecipanti) • Miglioramenti statisticamente significativi in 2/3 studi (Kitterick 2016, 3 studi, 29 partecipanti) • Non differenze significative (Van Zon 2014, 2 studi, 24 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{3,4,5}	 Molto bassa ^{a,b}
Percezione vocale (non specificato se nel silenzio o nel rumore)	<p>Speech discrimination score (SDS): pre-intervento: 30% post intervento: 56.4% (Bartindale 2019, 15 studi, 45 partecipanti)</p> <p>SMD: 2.03 (95%CI 1.64-2.43); effetto grande (Oh 2023, 37 studi, 416 partecipanti)</p>	(studi osservazionali) ^{6,7}	 Molto bassa ^{a,b}
Localizzazione del suono	<ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento in tutti i soggetti (Blasco 2014, 1 studio, 5 partecipanti) • Riduzione statisticamente significativa dell'errore nella localizzazione (Cabral Junior 2016, 1 studio, 11 partecipanti) • Migliorata in 1/7 pazienti (Di Berardino 2020, 1 studio, 7 partecipanti) • Miglioramenti statisticamente significativi in 1/3 studi; miglioramento non statisticamente significativo: 2/3 studi (Kitterick 2016, 3 studi, 49 partecipanti) • Errore nella localizzazione: SMD: -1.15 (95%CI -1.99 a -0.30); effetto grande (Oh 2023, 37 studi, 416 partecipanti) • Errore nella localizzazione: miglioramento di 16.5°, non statisticamente significativo (Selleck 2021, 3 studi, 11 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5,6,8}	 Molto bassa ^{a,b}

	<ul style="list-style-type: none"> • Errore nella localizzazione: riduzione entrambi gli studi (Van Zon 2015, 2 studi, 24 partecipanti) 		
Benefici soggettivi	<ul style="list-style-type: none"> • Miglioramento in tutti i pazienti (Blasco 2014, 1 studio, 5 partecipanti) • Miglioramento significativo in entrambi gli studi (Van Zon 2015, 2 studi, 20 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{5,8}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Qualità della vita	<ul style="list-style-type: none"> • Patient-Oriented Symptom-Severity Index: pre intervento: 73.5%, post intervento: 19% (Di Berardino 2020, 1 studio, 4 partecipanti) • Hearing QoL: Miglioramento statisticamente significativo: 3/3 studi (Kitterick 2016, 3 studi, 30 partecipanti) • SMD: 0.82 (95%CI 0.56 – 1.06) effetto grande (Oh 2023, 37 studi, 416 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,3,6}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
<ol style="list-style-type: none"> 1. Di Berardino F, Conte,C,Turatid,F,Ferraronid,Zanettia,D. Cochlear implantation in Ménière’s disease: a systematic review of literature and pooled analysis. INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY; 2020. 2. Selleck, A. M., Dillon, M., Perkins, E., Brown, K. D.. Cochlear Implantation in the Setting of Ménière;s Disease After Labyrinthectomy: A Meta-Analysis. Otol Neurotol; Sep 1 2021. 3. Kitterick, P. T., Smith, S. N., Lucas, L.. Hearing Instruments for Unilateral Severe-to-Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ear Hear; Sep-Oct 2016. 4. Cabral Junior, F., Pinna, M. H., Alves, R. D., Malerbi, A. F., Bento, R. F.. Cochlear Implantation and Single-sided Deafness: A Systematic Review of the Literature. Int Arch Otorhinolaryngol; Jan 2016. 5. van Zon, A., Peters, J. P., Stegeman, I., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: a systematic review of the evidence. Otol Neurotol; Feb 2015. 6. Oh, S. J., Mavrommatis, M. A., Fan, C. J., DiRisio, A. C., Villavisanis, D. F., Berson, E. R., Schwam, Z. G., Wanna, G. B., Cosetti, M. K.. Cochlear Implantation in Adults With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg; Feb 2023. 7. Bartindale, M. R., Tadokoro, K. S., Kircher, M. L.. Cochlear Implantation in Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Literature Review. J Neurol Surg B Skull Base; Dec 2019. 8. Blasco, M. A., Redleaf, M. I.. Cochlear implantation in unilateral sudden deafness improves tinnitus and speech comprehension: meta-analysis and systematic review. Otol Neurotol; Sep 2014. <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: gli studi senza un gruppo di controllo e mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti</p> <p>b. Abbassiamo due livelli per imprecisione della stima: non sono state fatte metanalisi e i risultati degli studi inclusi sono riportati in modo molto carente.</p>			

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: paziente adulto (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: nessun intervento/protesi acustiche: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali.</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 23 gennaio 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo gli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 779 records. 43 studi sono stati acquisiti in full text in quanto potenzialmente rilevanti. In appendice 1 le referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione.</p> <p>E' stato individuato uno studio randomizzato (Marx 2021) che include 51 soggetti con sordità unilaterale (SSD) o ipoacusia asimmetrica (AHL) randomizzati a ricevere l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore o nessun intervento. Lo studio è stato escluso in quanto arruola sia pazienti con SSD e AHL e non presenta risultati separati per i due sottogruppi di pazienti SSD.</p> <p>Molte revisioni reperite con la ricerca e valutate da full text non specificavano nei criteri di inclusione se i partecipanti avessero sordità unilaterale. Sono stati di conseguenza cercati gli studi primari per verificare la tipologia di pazienti inclusi. In numerosi casi questa informazione non era riportata nemmeno negli studi primari. Per gli esiti di efficacia sono state considerate solo le revisioni che includevano studi primari per i quali era specificato che i partecipanti fossero affetti da SSD. Per gli esiti di sicurezza (eventi avversi) sono state incluse anche revisioni che non specificano il tipo di sordità dei partecipanti in quanto si è ritenuto che l'evento avverso è determinato dall'impianto a prescindere dal tipo di sordità. In seguito a questa selezione sono state incluse 14 revisioni sistematiche pubblicate fra il 2014 e il 2023.</p> <p>Gli studi primari inclusi nelle revisioni sono studi comparativi o serie di casi con valutazioni effettuate prima e dopo l'impianto cocleare o dopo l'intervento con l'impianto attivato o disattivato. Delle revisioni che valutano esiti di efficacia, quattro includono pazienti con sordità unilaterale profonda di qualunque origine (Cabral Junior 2016, Kitterick 2016, Oh 2023, van Zon 2015) due revisioni includono solo pazienti con malattia di Meniere (Di Bernardino 2020, Selleck 2021); una revisione include solo pazienti con schwannoma vestibolare sporadico (Bartindale 2019); una revisione include solo pazienti in cui la causa della sordità unilaterale profonda era acuta e rapidamente progressiva (Blasco 2014).</p>	

Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche delle revisioni si rimanda all'appendice 2.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne una che è stata giudicata di qualità bassa e una di qualità moderata. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 42.8% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi. La qualità del reporting delle revisioni, particolarmente per quanto riguarda la descrizione dei risultati degli studi, è bassa. Il rischio di bias degli studi primari varia da moderato ad alto. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica delle revisioni si rimanda alla appendice 3.

11 revisioni hanno valutato gli eventi avversi (Assiri 2022, Blasco 2014, Cabral Junior 2016, Di Berardino 2020, Ekman 2022, Hansel 2018, Ibrahim 2017, Kondo 2022, Layfield, 2021, Oh 2023, Van zon 2015).

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Stimolazione del nervo facciale	<ul style="list-style-type: none"> • 12% dei partecipanti (Assiri 2022: 19 studi, 329 partecipanti) • 18% (95%CI 12%-27%) (Kondo 2022, 20 studi, 391 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a
Acufene	<ul style="list-style-type: none"> • 15% dei partecipanti (Assiri 2022: 3 studi, 38 partecipanti); • pre-esistente risolto con l'intervento: 50% dei partecipanti (Di Berardino 2020: 1 studio, 4 partecipanti con malattia di Meniere) • pre-esistente, migliorato con l'intervento: 81%; immutato :19% (Blasco 2014: 4 studi, 21 partecipanti) • pre-esistente, migliorato con l'intervento: 6/6 studi; differenza statisticamente significativa: 4/6 studi (Cabral Junior 2016: 6 Studi, 76 partecipanti) • pre-esistente, migliorato con l'intervento: 50%; THI medio: pre-intervento: 77%; post 	(studi osservazionali) ^{2,3,4,5,6,7}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

	<p>intervento.6% (Di Berardino 2020, 1 studio, 4 partecipanti)</p> <ul style="list-style-type: none"> • pre-esistente, migliorato con l'intervento: SMD: -1.20 (95%CI -1.74 a -0.66) (Oh 2023, n studi non riportato) • pre-esistente, migliorato con l'intervento: 2/2 studi (VAS distress: pre-intervento: 5, post intervento: 0 (p<0.01, Riduzione TRQ distress: 77%-100%) (Van Zon 2015) 		
Inserzione dell'impianto incompleta	<ul style="list-style-type: none"> • 11.9% dei partecipanti (Assiri 2022: 6 studi, 143 partecipanti) • 10% dei partecipanti (95%CI 7%-15%) (Kondo 2022 21 studies, 345 partecipanti) 	(studi osservazionali) ^{1,2}	⊕○○○ Molto bassa ^a
Vertigini	<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione in 2 studi, nessun cambiamento: 1 studio (Di Berardino 2020: 3 studi, 38 pazienti con malattia di Meniere) • 20-29 anni: 6.2%; 30-39 anni: 2.2%; 40-49 anni: 11.3%; 50-59 anni:21.2%; 60-69 anni: 23.5%; 70-79 anni: 30.9% 80-89 anni: 14.6% (Hansel 2022: 27 studi, 2651 partecipanti) • Posturografia: non differenze (Ibrahim 2017: 2 studi, n partecipanti NR) • Dizziness handicap inventory (DHI): non differenze: MD: -14.97 (95%CI -44.14 to 14.23)(Ibrahim 2017: 4 studi, n partecipanti NR) 	(studi osservazionali) ^{3,8,9}	⊕○○○ Molto bassa ^a
Complicanze cutanee	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione, ematoma: 6.2% (Ekman 2022: 11 studi, 2026 impianti). 	(studi osservazionali) ¹⁰	⊕○○○ Molto bassa ^a
Fallimenti	<ul style="list-style-type: none"> • 5.5% (una revisione; Layfield 2021: 10 studi, 5353 impianti) 	(10 studi osservazionali) ¹¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Laryngoscope</i>; Sep 9 2022. 2. Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanosi, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i>; Jul 2022. 3. Di Bernardino F, Conte,C,Turatid,F,Ferraronid,Zanettia,D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY</i>; 2020. 4. van Zon, A., Peters, J. P., Stegeman, I., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: a systematic review of the evidence. <i>Otol Neurotol</i>; Feb 2015. 5. Oh, S. J., Mavrommatis, M. A., Fan, C. J., DiRisio, A. C., Villavisanis, D. F., Berson, E. R., Schwam, Z. G., Wanna, G. B., Cosetti, M. K.. Cochlear Implantation in Adults With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i>; Feb 2023. 6. Cabral Junior, F., Pinna, M. H., Alves, R. D., Malerbi, A. F., Bento, R. F.. Cochlear Implantation and Single-sided Deafness: A Systematic Review of the Literature. <i>Int Arch Otorhinolaryngol</i>; Jan 2016. 7. Blasco, M. A., Redleaf, M. I.. Cochlear implantation in unilateral sudden deafness improves tinnitus and speech comprehension: meta-analysis and systematic review. <i>Otol Neurotol</i>; Sep 2014. 8. Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. <i>J Otolaryngol Head Neck Surg</i>; Jun 8 2017. 9. Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. <i>Laryngoscope</i>; Sep 2018. 10. Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. <i>Laryngoscope</i>; Feb 2023. 11. Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. <i>Otol Neurotol</i>; Mar 1 2021. <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias: gli studi senza un gruppo di controllo e mancato aggiustamento coefficiente di correlazione negli studi con analisi intra-soggetti</p> <p>b. Abbassiamo due livelli per imprecisione della stima: non sono state fatte metanalisi e i risultati degli studi inclusi sono riportati in modo molto carente.</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>Compressivamente la certezza della evidenza è stata giudicata molto bassa.</p> <p>la certezza è stata abbassata di un livello per rischio di bias (qualità metodologica delle revisioni molto bassa e rischio di bias negli studi primari non valutato o da moderato ad alto); e di due livelli per imprecisione delle stime: meta-analisi non effettuate nella gran parte dei casi; risultati relativi agli esiti di interesse riportati in modo vago, impreciso o non quantificabile in molti studi e revisioni: quasi impossibile avere una stima precisa della dimensione dell'effetto.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Important uncertainty or variability <input checked="" type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability <input type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability <input type="radio"/> No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori; nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che i pazienti con SSD sentano di meno la necessità di fare l'intervento.</p> <p>Il paziente affetto da SSD è un paziente con l'orecchio migliore è in grado di avere buone capacità di ascolto in ambiente silenzioso ma presenta maggiori difficoltà di ascolto in ambienti rumorosi e nelle abilità di udito spaziale. Date tali capacità residue di ascolto, taluni pazienti, ritengono non necessario eseguire un intervento di IC. Tale scelta è spesso legata a timori riguardanti la procedura chirurgica, i percorsi riabilitativi successivi e fattori estetici.</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?"

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

- Large costs
- Moderate costs
- Negligible costs and savings
- Moderate savings
- Large savings
- Varies
- Don't know

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 23 gennaio 2023. Sono stati individuati 313 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso.

Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.

Voce	Costi
Valutazione preoperatoria	
Otorispetta	35,00 euro
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro
Risonanza magnetica	90,00 euro
TC orecchie senza contrasto (Orecchio medio interno, roccia petrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia	1.800,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresa mastoidectomia	2.400,00 euro
Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro
Valutazione post-operatoria	
Mappaggio per impianto codice binurale	64,00
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Nessuno studio è stato incluso</p>	
--	---------------------------------------	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023. La strategia di ricerca ha identificato 313 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 60 articoli; due studi sono stati inclusi: un rapporto di HTA effettuato in Canada (Ontario Health Assessment, 2020) e uno studio di costo-efficacia condotto con la prospettiva del Servizio Sanitario Austriaco e tedesco (Seebacher 2021).</p> <p>Nel rapporto di HTA è stato costruito un modello di Markov considerando pazienti con sordità monolaterale (un orecchio sordo) e in cui tutte le altre forme di amplificazione non hanno avuto successo. È stata considerata la prospettiva del terzo pagatore. Del sistema sanitario canadese e un orizzonte temporale di 25 anni. Per le utilities sono state considerate le risposte al questionario HIU3 ottenute da pazienti trattati in un unico centro in Germania, mentre per i costi sono stati considerati solo quelli diretti (costi degli impianti, delle complicanze, riabilitazione, ecc) e non i costi indiretti. WTP di \$100,000 per QALY.</p> <p>Di seguito i risultati:</p>	<p>.</p>

Strategy	Average Total Costs (±SD), \$	Incremental Cost, ^a \$	Average Total Effects (±SD), QALYs	Incremental Effect, ^{b,c} QALYs	ICER, ^{c,d} \$/QALY	Probability of Being Cost-Effective (WTP \$100,00/QALY)
Model 1: Cochlear implants for single-sided deafness						
Adults						
No intervention	0		11.30 (± 6.20)			
Cochlear implant	50,089 (± 4,894)	50,089	14.06 (± 6.00)	2.76	18,148	70%

Nello studio di Seebacher 2021 è stato costruito un modello di Markov considerando pazienti con sordità monolaterale con soglia >80 dB HL e nell'orecchio "normale" <30 dB HL e in cui tutte le altre forme di amplificazione non hanno avuto successo. È stata considerata la prospettiva del terzo pagatore del sistema sanitario austriaco e un orizzonte temporale di 20 anni. Per le utilities sono state considerate le risposte al questionario HIU3 ottenute da pazienti trattati nello studio di Muigg et.al 2020, mentre per i costi sono stati considerati solo quelli diretti (costi pre-operatori, costi degli impianti, delle complicanze, riabilitazione, ecc) e non i costi indiretti. Per la WTP è stato considerato quanto suggerito da WHO utilizzando il PIL pro-capite specifico in quanto Austria e Germania non hanno soglie definite di WTP (Austria per il 2019 euro 40.458; Germania per il 2019 euro 38.814).

Di seguito i risultati:

Austrian Base-case Analysis Result

Treatment Strategy	Cost	Δ Cost	QALY	Δ QALY	ICUR
No intervention	0	-	8.58	-	-
Cochlear implantation	57627.53	57627.53	10.23	1.65	34845.20

L'ICUR ottenuto invece con la prospettiva del sistema sanitario tedesco è di euro 31.601, 25.

In conclusione,

l'impianto cocleare risulta costo-efficace rispetto al non intervento negli adulti con SDD con soglia >80 dB HL e nell'orecchio "normale" <30 dB HL e in cui tutte le altre forme di amplificazione non hanno avuto successo.

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori e ne sono stati inclusi due (Gawłowska 2020, Cheung 2013).</p> <p>Gawłowska 2020</p> <p>In questo studio si sono esaminate la soddisfazione e le problematiche evidenziate dai pazienti per l'impianto, per l'intervento e per l'assistenza post-operatoria e negli anni successivi.</p> <p>Sono stati inviati questionari online a 1.906 pazienti con IC; il tasso di risposta è stato del 33%. Sono stati quindi analizzati 630 questionari nei quali venivano raccolti anche dati demografici: sesso, età dell'impianto, impianto mono o bilaterale, luogo di residenza e clinica in cui è avvenuto l'intervento.</p> <p>Uno dei problemi osservati è stata la durata dei tempi di attesa per l'impianto. L'attesa mediana per un impianto è stata di 3-6 mesi. L'analisi ha mostrato notevoli differenze dei tempi di attesa in base all'età del paziente: il 75% dei pazienti più giovani è stato impiantato entro 6 mesi dall'idoneità mentre, per i soggetti più anziani, la soglia del 75% dei pazienti impiantati è stata raggiunta entro i 12 mesi dall'idoneità.</p> <p>Secondo il 66% dei pazienti adulti, le visite erano sufficientemente frequenti, mentre per il 34% degli intervistati erano troppo rare. La soddisfazione per la frequenza delle visite non era correlata in modo significativo né all'età né al sesso dei pazienti. Le maggiori differenze di soddisfazione sembrano invece essere correlate al tempo di utilizzo dell'impianto: il 10% dei pazienti insoddisfatti ha utilizzato IC per meno di 5 anni, il 22% da 5 a 7 anni, il 25% da 8 anni e più. Infine, il livello di soddisfazione per l'impianto sembra anche dipendere dalla distanza percorsa per raggiungere il centro ospedaliero: il 56% dei pazienti adulti, infatti, ha dichiarato che se ci fosse stato un centro più vicino alla propria residenza si sarebbe affidato a quest' ultimo con meno problemi. Uno degli obiettivi futuri pertanto dovrebbe essere quello di facilitare l'accesso all'impianto in tutte le regioni della Polonia.</p> <p>Cheung 2023</p> <p>Lo studio analizza le problematiche dovute alla distanza percorsa dai pazienti per raggiungere i centri abilitati alla diagnosi e cura dei problemi uditivi e se esiste una differenza di opportunità di cura a causa della situazione economica e culturale dei soggetti.</p> <p>Per tale scopo sono stati analizzati i dati di 201 bambini e 623 adulti attraverso due indici: IRSAD per la situazione socioeconomica e IEO per quella culturale e educativa. Entrambi questi indici hanno evidenziato il fatto che i ceti meno abbienti e culturalmente più modesti avevano decisamente più problemi a raggiungere i centri per la diagnosi e la cura dei problemi uditivi. In conclusione, quindi, il problema della distanza per l'accesso all'IC in Australia è importante. È necessario, quindi, prestare maggiore attenzione soprattutto per coloro che appartengono a gruppi socioeconomici e educativi più bassi, per garantire l'equità di accesso tra i diversi contesti socioeconomici e di livello educativo.</p>	<p>Le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio italiano.</p> <p>Il panel ha ritenuto che i due studi inclusi non siano rilevanti perché non specchiano la realtà italiana.</p> <p>[</p>
--	--	--

Acceptability
Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5 lavori e ne sono stati inclusi due (Balachandra 2021, Mangan 2022).</p> <p>Balachandra 2021</p> <p>L'impianto cocleare (IC) è un trattamento poco utilizzato negli Stati Uniti per ragioni ancora poco chiare. Questo studio cerca di analizzarne le motivazioni, attraverso un sondaggio proposto ad alcuni adulti candidati all'impianto. Per tale motivo sono stati selezionati 199 pazienti a cui è stato proposto l'intervento tra dicembre 2010 e dicembre 2018. A questi è stato proposto un sondaggio di 21 domande, volto a valutare le preoccupazioni dei pazienti nei confronti dell'intervento, i rischi chirurgici, l'adattamento, i costi e la mancanza di benefici. È stato anche chiesto l'eventuale utilizzo di apparecchi acustici e la familiarità con altri utilizzatori di IC. Il sondaggio è stato somministrato sia a pazienti che non hanno optato per l'IC e a un gruppo di controllo che alla fine ha optato per l'IC, via e-mail o telefono. Sono state ricevute cinquantadue risposte al sondaggio, di cui 27 pazienti che non hanno effettuato l'IC e 25 pazienti che hanno poi effettuato l'intervento.</p> <p>La convinzione che l'IC non avrebbe migliorato in modo significativo la capacità di comunicare è stato il problema più comunemente segnalato, seguito dal processo di recupero post-operatorio e dai rischi dell'intervento.</p> <p>Mangan 2022</p> <p>L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare le problematiche che scoraggiano i pazienti adulti a procedere con l'impianto cocleare. A tale scopo è stata effettuata un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche di 113 pazienti che sono stati ritenuti candidabili all'impianto cocleare tra gennaio del 2019 e agosto del 2021. Dei 113 pazienti che soddisfacevano i criteri di inclusione, 75 (66,3%) sono stati sottoposti a impianto cocleare e 38 (33,6%) hanno deciso di rinviare l'intervento. È stata condotta un'intervista con tutti i soggetti. Confrontando i due gruppi, non c'era alcuna differenza per età (67,1 anni contro 68,5 anni; p = 0,690) e nemmeno per sesso. La paura di perdere l'udito residuo è stata la paura più importante dichiarata, seguita dalla salute generale e dalle preoccupazioni economiche.</p> <p>Dedicare più tempo a informare i pazienti sulle percentuali di successo e di fallimento dell'impianto cocleare può ridurre i dubbi e le paure che i pazienti hanno nei confronti dell'intervento.</p>	<p>L'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità del paziente</p>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 23 gennaio 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 856 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 5.</p>	<p>Non ci sono problemi di fattibilità sul territorio nazionale.</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Yes ○ Varies ○ Don't know 	Nessuno studio è stato incluso.	
---	---------------------------------	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i soggetti adulti (età ≥ 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA ≤30 dB e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche, il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore rispetto a nessun intervento/protesi acustiche (Raccomandazione "condizionata a favore", con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Subgroup considerations

La raccomandazione è da considerarsi applicabile particolarmente per i pazienti con acufene invalidante, per i pazienti con rischio di ossificazione cocleare, come ad esempio quelli affetti da malattia autoimmune o sordità post meningitica, o da quelle forme di ipoacusia improvvisa con tendenza all'ostruzione/ossificazione cocleare, oltre che per i pazienti con forme progressive di ipoacusia (es acquedotto vestibolare largo, forme da CMV) che possono portare nel tempo ad un calo uditivo nell'orecchio migliore e quindi ad una perdita uditiva bilaterale non ripristinabile con le tradizionali protesi acustiche.

È applicabile in modo particolare per tutti i soggetti che siano anche ipovedenti per dar loro la possibilità di avere il miglior ingresso sensoriale e conseguentemente migliorare le autonomie.

La raccomandazione è applicabile in particolar modo per i soggetti più giovani inseriti in un contesto lavorativo e di relazioni sociali o studenti.

Implementation considerations

È indicato che la valutazione audiologica pre impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno esame audiometrico tonale, esame audiometrico vocale, test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore sia con protesi acustiche che senza dispositivi.

È indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo)

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Monitoring and evaluation

Research priorities

Sarebbe auspicabile la creazione di un database nazionale (possibilmente coordinato dal Ministero o da un Ente indipendente) per la raccolta dei dati relativi agli IC negli adulti (ed, allo stesso modo, per i casi pediatrici) in modo da avviare studi prospettici (oltre che retrospettivi)

È auspicabile predisporre di studi controllati su campioni numerosi, omogenei, e con una valutazione standardizzata degli esiti, per poter effettuare metanalisi.

REFERENCES SUMMARY

- Assiri, M., Khurayzi, T., Alshalan, A., Alsanos, A.. Cochlear implantation among patients with otosclerosis: a systematic review of clinical characteristics and outcomes. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jul 2022.
- Balachandra, S., Tolisano, A. M., Qazi, S., Hunter, J. B.. Self-Identified Patient Barriers to Pursuit of Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2021.
- Bartindale, M. R., Tadokoro, K. S., Kircher, M. L.. Cochlear Implantation in Sporadic Vestibular Schwannoma: A Systematic Literature Review. *J Neurol Surg B Skull Base*; Dec 2019.
- Blasco, M. A., Redleaf, M. I.. Cochlear implantation in unilateral sudden deafness improves tinnitus and speech comprehension: meta-analysis and systematic review. *Otol Neurotol*; Sep 2014.
- Cabral Junior, F., Pinna, M. H., Alves, R. D., Malerbi, A. F., Bento, R. F.. Cochlear Implantation and Single-sided Deafness: A Systematic Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*; Jan 2016.
- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Di Berardino F, Conte,C,Turatid,F,Ferraronid,Zanettia,D. Cochlear implantation in Ménière's disease: a systematic review of literature and pooled analysis. *INTERNATIONAL JOURNAL OF AUDIOLOGY*; 2020.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gawłowska, M., Wierzbicka, M., Kida, M., Obreńbowska, Z.. The survey of parents; and adults recipients; satisfaction with cochlear implantation determined by the place of residence. *Otolaryngol Pol*; Aug 3 2020.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Ibrahim, I., da Silva, S. D., Segal, B., Zeitouni, A.. Effect of cochlear implant surgery on vestibular function: meta-analysis study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; Jun 8 2017.
- Kitterick, P. T., Smith, S. N., Lucas, L.. Hearing Instruments for Unilateral Severe-to-Profound Sensorineural Hearing Loss in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ear Hear*; Sep-Oct 2016.
- Kondo, M., Vasan, K., Jufas, N. E., Patel, N. P.. Cochlear Implantation in Far Advanced Otosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Sep 9 2022.
- Layfield, E., Hwa, T. P., Naples, J., Maina, I., Brant, J. A., Eliades, S. J., Bigelow, D. C., Ruckenstein, M. J.. Failure and Revision Surgery After Cochlear Implantation in the Adult Population: A 10-year Single-institution Retrospective and Systematic Review of the Literature. *Otol Neurotol*; Mar 1 2021.
- Mangan, A. R., Davis, K. P., Anzalone, C. L., Saadi, R. A., Dornhoffer, J. L., King, D. L.. Assessing Patient Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Dec 1 2022.
- Marx, M.; Venail, F.; Mondain, M.; Uziel, A.; Bakhos, D.; Lescanne, E.; N'Guyen, Y.; Bernardeschi, D.; Sterkers, O.; Deguine, O.; Lepage, B.; Godey, B.; Schmerber, S.; Bonne, NX.; Vincent, C.; Fraysse, B.; Cochlear Implantation and Other Treatments in Single-Sided Deafness and Asymmetric Hearing Loss: Results of a National Multicenter Study Including a Randomized Controlled Trial. *Audiol Neurootol*; 2021.
- Oh, S. J., Mavrommatis, M. A., Fan, C. J., DiRisio, A. C., Villavisanis, D. F., Berson, E. R., Schwam, Z. G., Wanna, G. B., Cosetti, M. K.. Cochlear Implantation in Adults With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2023.
- Ontario, Health,Quality. Bilateral Cochlear Implantation: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*; 2018.
- Seebacher, J., Muigg, F., Kühn, H., Weichbold, V., Galvan, O., Zorowka, P., Schmutzhard, J.. Cost-utility Analysis of Cochlear Implantation in Adults With Single-sided Deafness: Austrian and German Perspective. *Otol Neurotol*; Jul 1 2021.
- Selleck, A. M., Dillon, M., Perkins, E., Brown, K. D.. Cochlear Implantation in the Setting of Ménière's Disease After Labyrinthectomy: A Meta-Analysis. *Otol Neurotol*; Sep 1 2021.
- Shea, BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*; Sep 2017.
- van Zon, A., Peters, J. P., Stegeman, I., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation for patients with single-sided deafness or asymmetrical hearing loss: a systematic review of the evidence. *Otol Neurotol*; Feb 2015.

Appendici EtD Q5

1. Elenco studi esclusi e motivi di esclusione Q5

	Referenza	Motivo di esclusione
1.	Arts RAGJ, George ELJ, Janssen MAML, Griessner A, Zierhofer C, Stokroos RJ. The effect of tinnitus specific intracochlear stimulation on speech perception in patients with unilateral or asymmetric hearing loss accompanied with tinnitus and the effect of formal auditory training. <i>Int J Audiol.</i> 2018 Jun;57(6):426-439.	No comparison
2.	Berrettini S, Baggiani A, Bruschini L, Cassandro E, Cuda D, Filipo R, Palla I, Quaranta N, Forli F. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in adult patients. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital.</i> 2011 Oct;31(5):299-310.	No participants
3.	Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. <i>Health Technol Assess;</i> Sep 2009.	No participants
4.	Bond M, Elston J, Mealing S, Anderson R, Weiner G, Taylor R, Stein K. Systematic reviews of the effectiveness and cost-effectiveness of multi-channel unilateral cochlear implants for adults. <i>Clin Otolaryngol.</i> 2010 Apr;35(2):87-96.	No participants
5.	Chaudhry D, Chaudhry A, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>J Int Adv Otol.</i> 2020 Dec;16(3):411-431.	No participants
6.	Chavant M, Hervais-Adelman A, Macherey O. Perceptual Learning of Vocoded Speech With and Without Contralateral Hearing: Implications for Cochlear Implant Rehabilitation. <i>J Speech Lang Hear Res.</i> 2021 Jan 14;64(1):196-205.	No participants
7.	Cohen SM, Svirsky MA. Duration of unilateral auditory deprivation is associated with reduced speech perception after cochlear implantation: A single-sided deafness study. <i>Cochlear Implants Int.</i> 2019 Mar;20(2):51-56.	No study objective
8.	Colby S, Orena AJ. Recognizing Voices Through a Cochlear Implant: A Systematic Review of Voice Perception, Talker Discrimination, and Talker Identification. <i>J Speech Lang Hear Res.</i> 2022 Aug 17;65(8):3165-3194.	No study objective
9.	Desiato VM, Patel JJ, Nguyen SA, Meyer TA, Lambert PR. Cochlear implantation in patients with Meniere's disease: A systematic review. <i>World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.</i> 2020 Apr 23;7(4):303-311.	No participants
10.	Donato M, Santos R, Correia F, Escada P. Single-sided deafness: Bone conduction devices or cochlear implantation? A systematic review with meta-analysis. <i>Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).</i> 2021 Mar-Apr;72(2):101-108.	No participants
11.	Gaylor JM, Raman G, Chung M, Lee J, Rao M, Lau J, Poe DS. Cochlear implantation in adults: a systematic review and meta-analysis. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2013 Mar;139(3):265-72.	No participants
12.	Hunter JB, O'Connell BP, Wanna GB. Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Complications following Cochlear Implantation in Canal Wall Down Mastoid Cavities. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2016 Oct;155(4):555-63.	No comparison

13.	Idriss SA, Reynard P, Marx M, Mainguy A, Joly CA, Ionescu EC, Assouly KKS, Thai-Van H. Short- and Long-Term Effect of Cochlear Implantation on Disabling Tinnitus in Single-Sided Deafness Patients: A Systematic Review. <i>J Clin Med</i> . 2022 Sep 26;11(19):5664.	No participants
14.	Jakobsen Y, Christensen Andersen LA, Schmidt JH. Study protocol for a randomised controlled trial evaluating the benefits from bimodal solution with cochlear implant and hearing aid versus bilateral hearing aids in patients with asymmetric speech identification scores. <i>BMJ Open</i> . 2022 Dec 29;12(12):e070296.	No study design
15.	Lam CM, Cornwall HL, Chaudhry A, Muzaffar J, Bance M, Monksfield P. Cochlear Implant Outcomes in Patients With Otosclerosis: A Systematic Review. <i>Otol Neurotol</i> . 2022 Aug 1;43(7):734-741.	No participants
16.	Levy DA, Lee JA, Nguyen SA, McRackan TR, Meyer TA, Lambert PR. Cochlear Implantation for Treatment of Tinnitus in Single-sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otol Neurotol</i> . 2020 Sep;41(8):e1004-e1012.	No outcome
17.	Ma C, Fried J, Nguyen SA, Schwartz-Leyzac KC, Camposeo EL, Meyer TA, Dubno JR, McRackan TR. Longitudinal Speech Recognition Changes After Cochlear Implant: Systematic Review and Meta-analysis. <i>Laryngoscope</i> . 2023 May;133(5):1014-1024	No participants
18.	Marx M, Mosnier I, Venail F, Mondain M, Uziel A, Bakhos D, Lescanne E, N'Guyen Y, Bernardeschi D, Sterkers O, Deguine O, Lepage B, Godey B, Schmerber S, Bonne NX, Vincent C, Fraysse B. Cochlear Implantation and Other Treatments in Single-Sided Deafness and Asymmetric Hearing Loss: Results of a National Multicenter Study Including a Randomized Controlled Trial. <i>Audiol Neurootol</i> . 2021;26(6):414-424. Marx M, Costa N, Lepage B, Taoui S, Molinier L, Deguine O, Fraysse B. Cochlear implantation as a treatment for single-sided deafness and asymmetric hearing loss: a randomized controlled evaluation of cost-utility. <i>BMC Ear Nose Throat Disord</i> . 2019 Feb 4;19:1.	No participants
19.	McRackan TR, Bauschard M, Hatch JL, Franko-Tobin E, Droghini HR, Velozo CA, Nguyen SA, Dubno JR. Meta-analysis of Cochlear Implantation Outcomes Evaluated With General Health-related Patient-reported Outcome Measures. <i>Otol Neurotol</i> . 2018 Jan;39(1):29-36	No participants
20.	Medved DMS, Cavalheri LMDR, Coelho AC, Fernandes ACN, Silva EMD, Sampaio ALL. Systematic Review of Auditory Perceptual and Acoustic Characteristics of the Voice of Cochlear Implant Adult Users. <i>J Voice</i> . 2021 Nov;35(6):934.e7-934.e16.	No study objective
21.	Modest MC, Carlson ML, Wanna GB, Driscoll CL. Cochlear Implantation in Patients With Superficial Siderosis: Seven Cases and Systematic Review of the Literature. <i>Otol Neurotol</i> . 2015 Aug;36(7):1191-6.	No study design
22.	Neben N, Buechner A, Schuessler M, Lenarz T. Outcome evaluation on cochlear implant users with residual hearing. <i>Cochlear Implants Int</i> . 2018 Mar;19(2):88-99.	No intervention
23.	Peters JP, van Zon A, Smit AL, van Zanten GA, de Wit GA, Stegeman I, Grolman W. CINGLE-trial: cochlear implantation for siNGLE-sided deafness, a randomised controlled trial and economic evaluation. <i>BMC Ear Nose Throat Disord</i> . 2015 May 23;15:3.	No comparison

	Peters JPM, van Heteren JAA, Wendrich AW, van Zanten GA, Grolman W, Stokroos RJ, Smit AL. Short-term outcomes of cochlear implantation for single-sided deafness compared to bone conduction devices and contralateral routing of sound hearing aids-Results of a Randomised controlled trial (CINGLE-trial). PLoS One. 2021 Oct 13;16(10):e0257447.	
24.	Sampathkumar R, Kaehne A, Kumar N, Kameswaran M, Irving R. Systematic review of cochlear implantation in adults with asymmetrical hearing loss. Cochlear Implants Int. 2021 Nov;22(6):311-329.	No participants
25.	Schafer EC, Miller S, Manning J, Zhang Q, Lavi A, Bodish E, Fuentes A, De Blaey E. Meta-Analysis of Speech Recognition Outcomes in Younger and Older Adults With Cochlear Implants. Am J Audiol. 2021 Sep 10;30(3):481-496	No participants
26.	Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol. 2020 Dec;16(3):395-410.	No participants
27.	Villavisanis DF, Mavrommatis MA, Berson ER, Bellaire CP, Rutland JW, Fan CJ, Wanna GB, Cosetti MK. Cochlear Implantation in Meniere's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope. 2021 Aug;131(8):1845-1854.	No participants
28.	Yuen E, Ma C, Nguyen SA, Meyer TA, Lambert PR. The Effect of Cochlear Implantation on Tinnitus and Quality of Life: A Systematic Review and Meta-analysis. Otol Neurotol. 2021 Sep 1;42(8):1113-1122.	No participants
29.	Zia N, Nikookam Y, Muzaffar J, Kullar P, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Mitochondrial Hearing Loss: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol. 2021 Jan;17(1):72-80.	No participants

2. Caratteristiche Revisioni Sistematiche incluse Q5

Study ID	Included studies and bibliographic search	participants	Intervention (Type of device, unilateral/bilateral)	comparator	Follow up	Outcomes and results	Risk of bias/methodological quality
Assiri 2022	Prospective and retrospective studies. Case report, conference abstract, editorials excluded. PubMed, Scopus, Web of Science	n. 392 Participants with otosclerosis. Age range. 39-82 years Not specified if participants had bilateral or asymmetric	Unilateral (n:360) Bilateral CI (n.32)	NA	3 to 120 months	Narrative description of the results Facial nerve stimulation: assessed in 19 studies: 36/329 (12%) Tinnitus: Assessed in 3 studies 6/38 (15.8%) Incomplete implant insertion:	Quality of the review: critically low RoB primary studies: Not assessed

	(ISI), Cochrane Library up to February 2021 23 studies included	hearing loss, but it was considered not relevant for the outcome post operative complications. Data on audiological outcomes not extracted				Assessed in 6 studies 17/143 (11.9%)	
Bartindale 2019	case series with individual patient data PubMed and Scopus up to October 2017 15 studies included (uncontrolled case series)	n. 45 Participants with sporadic vestibular schwannoma Mean age: 53 years	ipsilateral CI	pre-implantation	20 months	Speech discrimination score (SDS) pre implant: 30.0 % post CI: 56.4%	Quality of the review: critically low RoB primary studies case series were of high methodological quality
Blasco 2014	case series MEDLINE, Embase, and Cochrane databases up to 1 st June 2013 5 studies included (uncontrolled case series)	n 39 participants with hearing loss acute and rapidly progressive, loss severe to profound, and the contralateral ear had normal hearing	ipsilateral CI	pre-implantation,	3-24 months	Narrative description of the results included studies: Buechner 2010, Arndt 2010, Stelzig 2011, Ramos 2012, Tavora-Vieira 2013 Speech comprehension-subjective perception: 1 study, 5 participants improved: 5/5(100%) Sound localization: 1 study, 5 participants	Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed

						<p>improved: 5/5 (100%)</p> <p>Tinnitus</p> <p>4 studies, 21 participants improved: 17/21 (81%) worsened: 0 unchanged: 4/21 (19%)</p>	
Cabral Junior 2016	<p>any study design except case report</p> <p>PubMed, Cochrane Library, and Lylac up to 15 February 2015</p> <p>7 studies included (6 comparative, 1 uncontrolled case series)</p>	n 80 participants age not reported	ipsilateral CI	pre-implantation, hearing aids	3- 24 months	<p>Narrative description of the results</p> <p>Included studies: Ramos 2012, Arndt 2011, Stelzig 2011, Tavora-Vieira 2015, Punte 2013, Mertens 2013, Buechner 2010</p> <p>Sound localization</p> <p>Arndt 2011 (n.11) significant less localization error compared participants with hearing aids (p: <0.05)</p> <p>Speech perception in noise</p> <p>4 studies (n.47): in all mixed results depending on the direction of sound and noise</p> <p><u>Arndt 2011</u> The only configuration where CI was significantly superior to an unaided condition was Sound CI/Noise HE</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>RoB primary studies not assessed</p>

					<p>($p < 0.001$). No significant difference between groups when the noise was directed head on.</p> <p><u>Buechner 2010</u>: significantly improvement when noise was presented from the normal hearing side and speed from the front.</p> <p><u>Stelzig 2011</u>: better improvement when the noise was on the CI side and worse when the noise was presented on the normal hearing side</p> <p><u>Távora-Vieira 2015</u>: significant improvement when speech and noise were presented from the front and in the following arrangement: S0/NHE ($p \approx 0.003$) and SCI/NHE ($p < 0.001$)</p> <p>Tinnitus 6 studies (n.76). All participants with pre-existing tinnitus 6/6: improvement 4/6 reported statistically significant difference</p>	
--	--	--	--	--	---	--

						<p><u>Távora-Vieira 2015:</u> significant decrease ($p < 0.011$), <u>Ramos 2015</u> pre operative: THI 72.1% post operative: 14.3% <u>Punte 2013:</u> pre operative: VAS 8.21 (SD 1.22) post operative: 4.36 (SD 1.31) $p: 0.027$ <u>Mertens 2013</u> CI on: VAS 7.2 (SD 2.6) CI off: 3.4 (SD 2.5) $p < 0.01$ <u>Arndt 2011</u> pre operative: VAS 5 post operative: 0 $p: 0.0078$ <u>Buechner 2010</u> suppression: 3/5 patients</p>	
Di Berardino 2020	<p>observational studies</p> <p>Medline, Cochrane Library up to April 2019</p> <p>3 studies included (uncontrolled case series)</p>	<p>n. 19 participants with “definite” Menière Disease, diagnosed according to the AAO-HNS guidelines and SSD age range: 22- 85 years</p>	unilateral	pre implantation	6-24 month	<p>Narrative description of the results</p> <p>audiometrical outcomes/speech perception</p> <p><u>Hansen 2013 (n 10)</u> mean CNCq (range) pre: 8.5 (0-42) - post 31.3 (18-50) SENTq: improved in 6/7 patients <u>Canzi 2017 (n 4)</u></p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies: not applicable (1 case report)</p>

					<p>mean PTA (range): pre: 86 (80-95) – post*: 32.5 (30-35)</p> <p>mean WRS (range): pre: 30 (10-40) – post*: 90 (80-100)</p> <p>hearing fluctuation: pre: 4/4 – post: 0/4</p> <p>Sound localization: Hansen 2013 (n 10) improved in 1/7 pts</p> <p>Vestibular outcomes n. of patients with vertigo spells <u>Hansen, 2013 (N.=10)</u> pre: 10/10 - post: 0/10 <u>Canzi 2017 (n.4)</u> mean DHI (range): pre: 61% (32-84%) – post: 8% (8-9%) <u>Doobe 2015 (n.5)</u> mean DHI (std): functional: pre: 11.6 (8.65) – post (6 mo): 1.6 physical: pre: 22.4 (6.23) – post (6 mo): 1.2 emotional: pre: 19.2 (5.22) – post (6 mo): 1.2</p> <p>n. pts with Tinnitus <u>Canzi 2017 (n.4)</u> pre: 4/4 post: 2/4</p>	
--	--	--	--	--	---	--

						<p>mean THI (range): pre: 77% (52-96%) post: 6% (0-12%)</p> <p>Quality of life <u>Canzi 2017 (n.4)</u> mean Ménière's Disease Patient-Oriented Symptom-Severity Index - MDPOSI (range): pre: 73.5% (52-92%) – post: 19% (11-25%)</p>	
Ekman 2022	<p>Clinical trials, retrospective or prospective cohort studies, case–control, or case series Excluded case report</p> <p>Pubmed, Web of Science, Cochrane Library up to February 2020</p> <p>11 studies included (10 case series, one cohort study)</p>	<p>total n of implants: 2026</p> <p>Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss, Irrelevant for the outcomes considered age: NR</p>	unilateral, bilateral	NA	NA	<p>Total wound complication rate 6.21% (95%CI 2.76-9.68)</p> <p>Wound infection rate: 4.79% (95%CI 2.57-7.01) unspecified wound infection rate: 0.89% (95% CI 0.07–1.71)</p> <p>hematoma rate: 0.30% (95% CI -1.0-1.56), wound dehiscence rate: 0.25% (95% CI -1.3 to 1.81)</p> <p>cases of seroma: none</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies overall good quality of case series. Cohort study did not adjust for confounding</p>
Hansel 2018	experimental and observational studies. Case report excluded	n.2651 participants who received CI	unilateral/bilateral (n. not reported)	pre implantation	NR	<p>Post-operative vertigo after CI 20-29 years: 35/562 (6.2%)</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies assessed by a wrong tool</p>

	PubMed, Library, EMBASE up to July 2016 37 studies included	Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss, Irrelevant for the outcomes considered age range: 28-82 years				30-39 years: 25/1161 (2.2%) 40-49 years: 177/1562 (11.3%) 50-59 years:604/2847 (21.2%) 60-69 years: 94/400 (23.5%) 70-79 years: 29/94 (30.9%) 80-89 years: 7/48 (14.6%)	
Kitterick 2016	prospective controlled or observational studies EMBASE, MEDLINE, Cochrane, CINAHL, and DARE up to 11 February 2015 5 studies included (6 uncontrolled case series, 1 comparative)	n. 68 adults with a pure-tone average audiometric threshold ≤ 30 dB HL in one ear (averaged across 0.5, 1, 2, and 4 kHz) and >70 dB HL in the other ear.	unilateral	pre implantation, hearing aids	6 -48 months	Narrative description of the results included studies: Arndt 2011, Hansen 2013, Jacob 2011, Punte 2013, Távora-Vieira 2013 Speech perception in quiet 2/3 studies (n 43): statistically significant results favouring CI 1 study: no difference Speech perception in noise 2/3 studies (n 29): statistically significant results favouring CI 1 study: favours CI but not statistically significant	Quality of the review: low RoB primary studies The studies were judged to be of low-to-moderate quality. None identified or controlled for confounding factors

						<p>Sound localization 1/3 studies (n 49): statistically significant results favouring CI 2 studies: favours CI but not statistically significant</p> <p>Quality of life Hearing QoL 3/3 studies (n 30): statistically significant results favouring CI Health QoL 1/1 study: favours CI but not statistically significant</p>	
Kondo 2022	<p>any study design but case report. Excluded studies with mixed results on children and adults. Medline, EMBASE, PubMed, Cochrane, and Web of Science up to April 2022</p> <p>27 studies included</p>	<p>n.474 participants with advanced otosclerosis. Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss, Only the adverse event facial nerve stimulation considered as for this outcome type of deafness is irrelevant.</p>	unilateral/bilateral	NA	NA	<p>Facial nerve stimulation 18% (95%CI 12%-27%) (20 studies, 391 participants)</p> <p>Incomplete implant insertion 10% (95%CI 7%-15%) (21 studies, 345 participants)</p> <p>severe vertigo: 2 cases</p> <p>severe progressive tinnitus: 2 cases</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies cohort studies: 7/15 at low risk of bias case series:7 /12 of high quality</p>

		Mean age: 64 years					
Ibrahim 2017	<p>studies reporting both pre- and postoperative test results</p> <p>MEDLINE, PubMed, Web of Science Cochrane Library up to July 2016</p> <p>27 included studies</p>	<p>n. 972 participants who received CI</p> <p>Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss, Irrelevant for the outcomes considered</p> <p>age range: 30-84 years</p>	unilateral/bilateral (n. not reported)	pre-implantation	1-59 months	<p>Meta-analysis performed</p> <p>Vestibular function</p> <p><u>Clinical head impulse test (HIT):</u> (vestibulo-ocular function) <u>ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR: 0.09 (95%CI -0.07-0.24) (5 studies): no difference</p> <p><u>Caloric test:</u> (parameters associated with different parts of the vestibular apparatus) <u>ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR 0.28 (95%CI 0.10-0.46) (19 studies) against CI</p> <p><u>Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) test:</u> (parameters associated with different parts of the vestibular apparatus) <u>ratio of subject with normal results pre- and post-surgery</u> RR: 0.63 (95%CI 0.42-0.85) (10 studies) against CI</p> <p><u>Posturography:</u> MA not performed as only 2</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>RoB primary studies not assessed</p>

						<p>studies assessed this outcome: no significant pre-post difference in both studies (results not shown)</p> <p><u>Dizziness handicap inventory (DHI):</u> (subjective assessment of the perceived function of the vestibular balance) <u>mean difference before and after surgery</u> MD: -14.97 (95%CI -44.14 - 14.23), 4 studies: no difference</p>	
Layfield 2021	<p>any study design that reported failure as outcome</p> <p>Pubmed, Embase up to December 2019</p> <p>10 studies included</p>	<p>n 5353 implants</p> <p>Not specified if participants had bilateral or asymmetric hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered</p>	unilateral/bilateral	NA	NR	<p>Failure 292/5353 (5.5%) Device failure: 119/292 (40.8%) Performance decrement: 61/292 (20.0%) Medical failure 98/292 (33.6%) Other failure: 14/292 (4.8%)</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies not assessed</p>
Oh 2023	<p>any study design except case report</p> <p>Medline, Embase up to December 2020</p>	<p>n. 416 participants. mean age range: 29 to 61 years</p>	unilateral	pre-implantation	range 6-36 months	<p>Speech perception (quiet and noise) SMD: 2.03 (95%CI 1.64-2.43); large effect</p> <p>Sound localization SMD: -1.15 (95%CI -1.99 to -0.30); large effect</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies case series of intermediate/high quality</p>

	37 studies included (uncontrolled case series)					<p>Tinnitus: SMD: -1.20(95%CI -1.74 to -0.66); large effect</p> <p>Quality of life SMD: 0.82 (95%CI 0.56 to 1.06); large effect</p>	
Selleck 2021	<p>case series</p> <p>PubMed, Embase, Cochrane Library up to May 2020</p> <p>3 studies included (uncontrolled case series)</p>	n 12 participants with unilateral Meniere disease	ipsilateral CI	pre-implantation	3-12 months	<p>included studies: Hansen 2013, Heywood 2016, Perkins 2018</p> <p>word recognition in quiet average CNC word score pre-implantation: 18% post implantation: 36.75% improvement (data from 10 patients with both pre and post CI measures): 23.1% p: 0.014</p> <p>Sound localization (n.11) average RMS error: pre-implantation: 42° post implantation: 25.5° improvement: 16.5° p: NS</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>RoB primary studies wrong tool used to assess RoB of case series</p>
van Zon 2015	<p>case series</p> <p>PubMed, Embase, Cochrane Library, and CINAHL up to December 2013</p>	n 33 participants with a threshold of greater than or equal to 70 dB HL in the affected ear	CI in their poorer ear	pre-implantation	3-6 months	<p>Speech perception in noise <u>Arndt 2010 (n.11)</u> Hochmair-SchulzMoser test% Sound 0-degree, noise 0 degree pre implant: 74.1</p>	<p>Quality of the review: low</p> <p>RoB primary studies only the studies with medium risk of bias were included</p>

	3 studies included	and a threshold of less than or equal to 30 dB HL in the better ear			<p>post implant: 76.4 p: NS Sound CI, noise best ear pre implant: 14.6 post implant: 42.5 p: <0.01 Sound best ear, noise CI pre implant: 99.5 post implant: 100 p: ns <u>Jacob 2011 (n 13)</u> Oldenburg Satz test in dB Sound 0-degree, noise 0 degree CI on: -9 CI off: -9 p: NS Sound best ear, noise 0 CI on: -9 CI off: -8 p: ns Sound CI side, noise 0 degree CI on: -4.5 CI off: -4.5 p: ns</p> <p>Sound localization <u>Arndt 2010 (n 11)</u> pre implant: 33.9° post implant: 15° p: <0.01 <u>Jacob 2011 (n 13)</u> CI on: 4° CI off: 48° p: NA</p> <p>Tinnitus <u>Arndt 2010 (VAS distress)</u> (n 11) pre implant: 5</p>	
--	--------------------	---	--	--	--	--

					<p>post implant: 0 p: <0.01 <u>Tavora-Vieira 2013 (n 9)</u> (TRQ distress) Significant decrease in TRQ score (range 77.0- 100.0%).</p> <p>Subjective benefits (SSQ) <u>Arndt 2010 (n 11)</u> speech pre implant: 2.6 post implant: 5.8 p: 0.01 spatial pre implant: 2.3 post implant: 5.7 p: 0.01 quality pre implant: 59 post implant: 7.8 p: ns <u>Tavora-Vieira 2013 (n 9)</u> significant improvement for all three subsections</p>	
--	--	--	--	--	---	--

3. Qualità metodologica delle revisioni sistematiche Q5

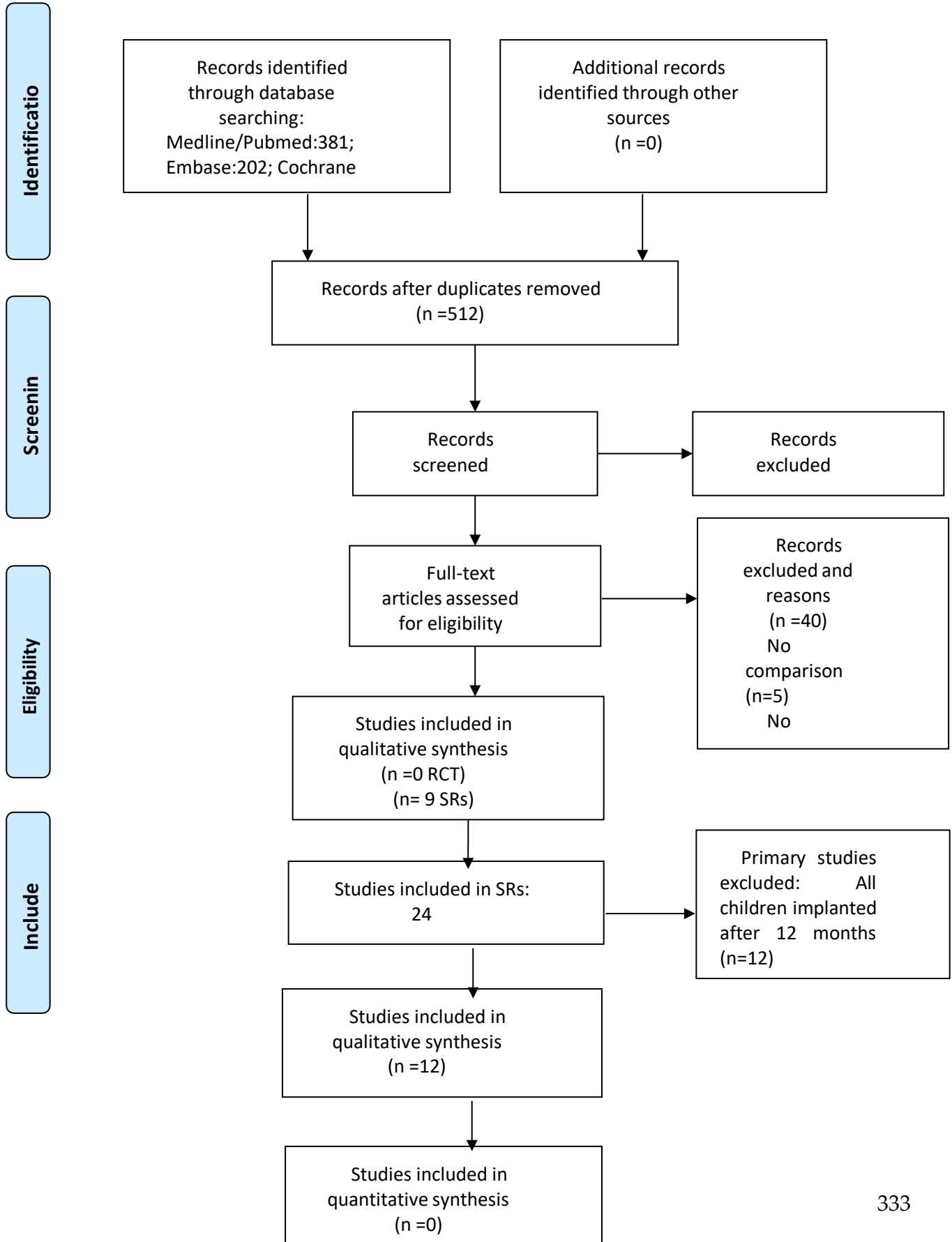
Author, year	1. research questions and inclusion criteria include the components of PICO	2. explicit statement that methods were established a priori (protocol)	3. selection criteria of study design explained	4. comprehensive literature search strategy	5. study selection in duplicate	6. data extraction in duplicate	7. list of excluded studies and reasons provided	8. description of included studies in adequate detail	9. appropriate methods to assess risk of bias	10. sources of funding of primary studies	11- appropriate methods for meta-analysis	12. If MA performed, did potential impact of RoB on the results assessed	13. RoB of studies accounted for when interpreting/discussing results	14. explanation and discussion of heterogeneity	15. If MA performed, publication bias assessed	16. conflict of interest reported	Overall quality
Assiri 2022	yes	yes	yes	P YES	no	no	no	p yes	no	no	no MA	no MA	no	no	no MA	yes	critically low
Bartindale 2019	yes	no	no	no	yes	no	no	no	yes	no	yes	no	no	no	no	yes	critically low
Blasco 2014	yes	no	yes	p yes	no	no	no	yes	no	no	no	no	no	no	no	no	critically low
Cabral Junior 20116	yes	no	yes	p yes	no	no	yes	no	no	no	no MA	no MA	no	yes	no	no	critically low
Di Berardino 2020	yes	no	yes	p yes	no	no	no	p yes	no	no	no MA	no MA	no	yes	no MA	yes	critically low

Ekman 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	p yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	critical ly low
Hansel 2018	yes	yes	yes	P YES	no	yes	no	yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critical ly low
Ibrahim 2017	yes	no	yes	P YES	no	yes	no	p yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critical ly low
Kitterick 2016	yes	yes	yes	p yes	yes	yes	yes	p yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	moderate
Kondo 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	no	yes	no	yes	no	yes	yes	no	no	critical ly low
Layfield 2021	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no	no	no	no	critical ly low
Oh 2023	yes	no	yes	p yew	yes	yes	no	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	yes	critical ly low
Selleck 2021	yes	no	no	p yes	yes	no	no	yes	no	no	no MA	no MA	no	no	no MA	no	critical ly low
VA Zon 2015	yes	no	yes	p yes	yes	yes	yes	p yes	yes	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	no	low

APPENDICE G
PRISMA FLOW; ETD
Q6



PRISMA Flow Diagram Q6: In un bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età?



DOMANDA

Dovrebbe essere utilizzato l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età vs l'impianto cocleare dopo i 12 mesi di età essere utilizzato per bambini con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive)

POPULATION:	bambini con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive)
INTERVENTION:	essere utilizzato l'impianto cocleare prima dei 12 mesi di età
COMPARISON:	l'impianto cocleare dopo i 12 mesi di età
MAIN OUTCOMES:	Capacità ricettive (comprensione di parole e frasi) (a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione o alla attivazione dell'impianto); Capacità ricettive (a diverse età cronologiche); Capacità ricettive (rispetto ai coetanei con udito normale); Capacità espressive (a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione o alla attivazione dell'impianto); Capacità espressive (a diverse età cronologiche); Capacità espressive (rispetto ai coetanei con udito normale); Complicanze anestesologiche ; Complicanze chirurgiche peri e post operatorie;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno


VALUTAZIONE


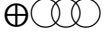
Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Il quesito è prioritario perché l'impianto cocleare entro i 12 mesi di età in bambini con ipoacusia profonda congenita bilaterale, e che non presentano risultati con protesi tali da garantire la percezione del parlato, può permettere di migliorare le performance uditive e di percezione verbale. L'intervento di impianto cocleare effettuato entro l'anno di età può ridurre gli effetti a lungo termine di disordine fonetico, linguistico e degli apprendimenti dovuti alla grave</p>	


	deprivazione uditiva. Può permettere di sviluppare le capacità linguistiche e di apprendimento necessarie per poter esprimere le proprie potenzialità individuali a lungo termine in linea con bambini normoudenti di pari età.	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Small <input type="radio"/> Moderate <input checked="" type="radio"/> Large <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive)</p> <p>I: impianto cocleare prima dei 12 mesi di età</p> <p>C impianto cocleare dopo i 12 mesi di età</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino il 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Quarantanove revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Dalle revisioni sistematiche individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che effettuassero confronti fra soggetti con ipoacusia bilaterale profonda congenita e impianto cocleare ricevuto entro i 12 mesi di età e dopo i 12 mesi. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei, per durata del follow rispetto all'impianto, strumenti utilizzati per valutare gli esiti e modalità di presentazione dei dati. Dal momento che gli studi primari che rispondevano ai nostri criteri di inclusione descritti nelle SR era relativamente piccolo, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati.</p> <p>In totale, sono stati analizzate 9 revisioni che dichiaravano di analizzare gli esiti considerati in funzione dell'età all'impianto (Bond 2009, Bruijnzeel 2016, Forli 2011, Cheng 1999, Mc Daniel 2020, Sbeih 2022, Vlastarakos 2010, Vlastarakos 2010a, Wu 2023). Le revisioni hanno incluso 24 studi osservazionali in totale. Di questi, 12 rispondevano ai nostri criteri di inclusione e misuravano gli esiti di interesse (Ching 2009, Colletti 2012, Dettman 2007, Guo 2020, Hoff</p>	



2019, Holman 2013, Holt 2008, Leigh 2013, Lesinsky-Schiedat 2004, Mitchell 2020, Oziębło 2020, Tajudeen 2010). Tutti gli studi sono prospettici o retrospettivi di coorte con due o più gruppi a confronto in funzione dell'età all'impianto. La principale debolezza metodologica di questi studi è il mancato aggiustamento in fase di analisi per i fattori prognostici di confondimento: solo 3 studi aggiustano per i principali fattori di confondimento. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda l'appendice 2.

Gli studi includono un totale di 465 bambini che hanno ricevuto l'impianto entro i 12 mesi e 1222 bambini che hanno ricevuto l'impianto dopo i 12 mesi di età. Tutti gli studi tranne uno includono bambini con sordità congenita per qualunque causa; uno studio (Oziebło 2020) include solo bambini con varianti patologiche nel locus DFNB1. Cinque studi includono solo bambini senza altre disabilità o fattori di rischio di esiti audiometrici o di comunicazione scadenti (es: ritardo cognitivo, autismo) (Guo 2020, Holt 2008, Leigh 2013, Oziebło 2020, Tajudeen 2010). Tre studi includono anche pazienti con fattori a rischio di outcomes scadenti ma l'analisi statistica è aggiustata per questi fattori di confondimento in uno studio (Mitchell 2019) e nel secondo i soggetti ad alto rischio sono esclusi dall'analisi degli esiti di beneficio (Dettman 2007). Nel terzo studio (Hoff 2019) sono esclusi dall'analisi di efficacia i bambini a rischio di ricevere inadeguata stimolazione elettrica per ragioni anatomiche, ma non i bambini con deficit cognitivi e l'analisi non aggiusta per questo fattore di confondimento. I rimanenti studi non riportano questa informazione. L'età all'impianto dei bambini impiantati entro i 12 mesi varia da 2 a 12 mesi di età; nei bambini impiantati dopo i 12 mesi varia da 12 a 48 mesi. Il tempo trascorso dall'attivazione degli impianti alla valutazione degli esiti varia da 9 mesi a 8 anni. Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche degli studi e dei risultati si veda l'appendice 3.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)	Commenti
Capacità ricettive (comprensione di parole e frasi) (a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione o alla attivazione dell'impianto)	<p>N = 1007 partecipanti.</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 studi (Ching 2009, Guo 2020, Mitchell 2020, Oziebło 2020, Tajudeen 2010), effettuano il confronto a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione o alla attivazione dell'impianto in soggetti impiantati 	-	(5 studi osservazionali) ^{1,2,3,4,5}	 Bassa ^b	

	<p>prima o dopo i 12 mesi di età.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risultati in favore di impianto entro i 12 mesi: 2/5. <p>^a</p>				
Capacità ricettive (a diverse età cronologiche)	<p>N= 1281 partecipanti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 studi (Colletti 2012, Dettman 2007, Guo 2020, Hoff 2019, Holman 2013, Holt 2008, Leigh 2013, Lesinski-Schiedat 2004, Tajudeen 2010) effettuano il confronto a differenti età cronologiche. • Risultati in favore di impianto entro i 12 mesi: 9/9. 	-	(9 studi osservazionali) ^{10,11,12,2,3,6,7,8,9}	 Bassa ^c	
Capacità ricettive (rispetto ai coetanei con udito normale)	<p>N = 539 partecipanti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5 studi riportano che i bambini che ricevono l'impianto cocleare entro i 12 mesi sviluppano capacità ricettive analoghe ai coetanei con udito normale mentre i bambini impiantati 	-	(6 studi osservazionali) ^{1,11,5,7,8,9}	 Molto bassa ^d	

		<p>successivamente sviluppano le stesse capacità uditive ma in ritardo rispetto ai coetanei con udito normale (Ching 2009, Colletti 2012, Dettman 2007, Leigh 2013, Ozieblo 2020).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno studio (Holt 2008) riporta che tutti i bambini hanno ritardo nello sviluppo delle capacità ricettive rispetto ai coetanei con udito normale, ma il ritardo è inferiore nei soggetti che hanno ricevuto l'impianto prima dei 12 mesi di età. 					
	<p>Capacità espressive (a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione o alla attivazione dell'impianto)</p>	<p>N = 39 partecipanti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno studio (Ching 2009,) con un totale di 39 partecipanti, effettua il confronto a differenti tempi di follow up rispetto all'inserzione o alla attivazione dell'impianto avvenuta prima o dopo i 12 mesi Risultati in favore di 	-	(1 studio osservazionale) ¹	 Molto bassa ^e		

	<p>impianto entro i 12 mesi: 1/1</p> <p>a</p>				
Capacità espressive (a diverse età cronologiche)	<p>N= 564 partecipanti</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 studi (Colletti 2012, Dettman 2007, Hoff 2019, Holman 2013, Holt 2008, Leigh 2013), effettuano il confronto a differenti età cronologiche. Risultati in favore di impianto entro i 12 mesi: 5/6. <p>a</p>	-	(6 studi osservazionali) ^{10,11,12,7,8,9}	 <p>Molto bassa^d</p>	
Capacità espressive (rispetto ai coetanei con udito normale)	<p>N= 341 partecipanti.</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 studi riportano che i bambini che ricevono l'impianto cocleare entro i 12 mesi sviluppano capacità espressive analoghe ai coetanei con udito normale mentre i bambini impiantati successivamente sviluppano le stesse capacità uditive ma in ritardo rispetto ai 	-	(5 studi osservazionali) ^{1,11,7,8,9}	 <p>Bassa^f</p>	

	<p>coetanei con udito normale (Ching 2009, Colletti 2012, Dettman 2007, Leigh 2013).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno studio (Holt 2008) riporta che tutti i bambini hanno ritardo nello sviluppo delle capacità ricettive rispetto ai coetanei con udito normale, ma il ritardo è inferiore nei soggetti che hanno ricevuto l'impianto prima dei 12 mesi di età. <p>a</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ching, T. Y., Dillon, H., Day, J., Crowe, K., Close, L., Chisholm, K., Hopkins, T.. Early language outcomes of children with cochlear implants: interim findings of the NAL study on longitudinal outcomes of children with hearing impairment. <i>Cochlear Implants Int</i>; 2009. 2. Tajudeen, B. A., Waltzman, S. B., Jethanamest, D., Svirsky, M. A.. Speech perception in congenitally deaf children receiving cochlear implants in the first year of life. <i>Otol Neurotol</i>; Oct 2010. 3. Guo, Q., Lyu, J., Kong, Y., Xu, T., Dong, R., Qi, B., Wang, S., Chen, X.. The development of auditory performance and speech perception in CI children after long-period follow up. <i>Am J Otolaryngol</i>; Jul-Aug 2020. 4. Mitchell, R. M., Christianson, E., Ramirez, R., Onchiri, F. M., Horn, D. L., Pontis, L., Miller, C., Norton, S., Sie, K. C. Y.. Auditory comprehension outcomes in children who receive a cochlear implant before 12 months of age. <i>Laryngoscope</i>; Mar 2020. 5. Oziebło, D., Obrycka, A., Lorens, A., Skarżyński, H., Oldak, M.. Cochlear Implantation Outcome in Children with DFNB1 locus Pathogenic Variants. <i>J Clin Med</i>; Jan 15 2020. 6. 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. <i>Cochlear Implants Int</i>; Dec 2004. 7. Dettman, S. J., Pinder, D., Briggs, R. J., Dowell, R. C., Leigh, J. R.. Communication development in children who receive the cochlear implant younger than 12 months: risks versus benefits. <i>Ear Hear</i>; Apr 2007. 8. Holt, R. F., Svirsky, M. A.. An exploratory look at pediatric cochlear implantation: is earliest always best?. <i>Ear Hear</i>; Aug 2008. 9. Colletti, L., Mandalà, M., Colletti, V.. Cochlear implants in children younger than 6 months. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i>; Jul 2012. 10. Holman, M. A., Carlson, M. L., Driscoll, C. L., Grim, K. J., Petersson, R. S., Sladen, D. P., Flick, R. P.. Cochlear implantation in children 12 months of age and younger. <i>Otol Neurotol</i>; Feb 2013. 		

	<p>11. Leigh, J., Dettman, S., Dowell, R., Briggs, R.. Communication development in children who receive a cochlear implant by 12 months of age. Otol Neurotol; Apr 2013.</p> <p>12. Hoff, S., Ryan, M., Thomas, D., Tournis, E., Kenny, H., Hajduk, J., Young, N. M.. Safety and Effectiveness of Cochlear Implantation of Young Children, Including Those With Complicating Conditions. Otol Neurotol; Apr 2019.</p> <p>a. Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3.</p> <p>b. 4 di 5 studi aggiustano per i principali fattori di confondimento.</p> <p>c. 5 di 9 studi aggiustano per i principali fattori di confondimento.</p> <p>d. Abbassiamo di un livello per rischio di distorsione: 3 di 6 studi non aggiusta per i principali fattori di confondimento.</p> <p>e. Abbassiamo di un livello per rischio di distorsione: lo studio non aggiusta per i principali fattori di confondimento.</p> <p>f. 3 di 5 studi aggiustano per i principali fattori di confondimento.</p>	
--	---	--

Undesirable Effects


How substantial are the undesirable anticipated effects?


GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino il 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche.</p> <p>Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Quarantanove revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Dalle revisioni sistematiche individuate sono stati considerati solo gli studi osservazionali che effettuassero confronti fra soggetti con ipoacusia bilaterale profonda congenita e impianto cocleare ricevuto entro i 12 mesi di età e dopo i 12 mesi. Nessuna delle SRs considerate ha potuto effettuare meta-analisi in quanto gli studi erano estremamente eterogenei, per durata del follow rispetto all'impianto, strumenti utilizzati per valutare gli esiti e modalità di presentazione dei dati. Dal momento che gli studi primari che rispondevano ai nostri criteri di inclusione descritti nelle SR era relativamente piccolo, e che la qualità del reporting delle revisioni stesse era scadente, le revisioni sono state utilizzate solo come fonte di referenze e i dati sono stati estratti direttamente dai full text degli studi primari in esse considerati.</p> <p>In totale, sono stati analizzate 9 revisioni che dichiaravano di analizzare gli esiti considerati in funzione dell'età all'impianto (Bond 2009, Buijnzeel 2016, Forli 2011, Cheng 1999, Mc Daniel 2020, Sbeih 2022, Vlastarakos 2010, Vlastarakos 2010 a, Wu 2023). Le revisioni hanno incluso 24 studi osservazionali in totale. Di questi, 12 rispondevano ai nostri criteri di inclusione e misuravano gli esiti di interesse (Ching 2009, Colletti 2012, Dettman 2007, Guo 2020, Hoff 2019, Holman 2013, Holt 2008, Leigh 2013, Lesinsky-Schiedat 2004, Mitchell 2020, Oziębto 2020, Tajudeen 2010).</p>	<p>Il panel ha ritenuto che gli effetti indesiderati siano non gravi ("moderate") in quanto dagli studi esaminati si esclude l'evenienza di complicanze anestesologiche maggiori nell'intervento effettuato prima dei 12 mesi, anche se è importante poter prevedere la necessità di ammissione in terapia intensiva pediatrica in tutti i casi; inoltre il rischio è di poco superiore nel gruppo dei più piccoli (4,5% a fronte di 1,1% nel gruppo di età superiore).</p> <p>Gli effetti indesiderati sono moderati anche per quanto riguarda le complicanze peri e post-chirurgiche in quanto non si riscontrano complicanze maggiori. Le complicanze cutanee e le otiti sono poco frequenti e indifferentemente presenti nei due gruppi considerati.</p> <p>Gli articoli esaminati, tranne uno, non escludono i casi con patologie otologiche o anomalie anatomiche delle strutture dell'orecchio medio e interno che possono aumentare il rischio di complicanze, in particolare della fuoriuscita di liquido cerebrospinale.</p> <p>Infatti, per quanto riguarda la complicità di perdita di liquido cerebrospinale, essa è descritta come più</p>

Tutti gli studi sono prospettici o retrospettivi di coorte con due o più gruppi a confronto in funzione dell'età all'impianto. La principale debolezza metodologica di questi studi è il mancato aggiustamento in fase di analisi per i fattori prognostici di confondimento: solo 3 studi aggiustano per i principali fattori di confondimento. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda l'appendice 2.

Gli studi includono un totale di 465 bambini che hanno ricevuto l'impianto entro i 12 mesi e 1222 bambini che hanno ricevuto l'impianto dopo i 12 mesi di età. Tutti gli studi tranne uno includono bambini con sordità congenita per qualunque causa; uno studio (Ozieblo 2020) include solo bambini con varianti patogene nel locus DFNB1. Cinque studi includono solo bambini senza altre disabilità o fattori di rischio di esiti audiometrici o di comunicazione scadenti (es: ritardo cognitivo, autismo) (Guo 2020, Holt 2008, Leigh 2013, Ozieblo 2020, Tajudeen 2010). Tre studi includono anche pazienti con fattori a rischio di outcomes scadenti ma l'analisi statistica è aggiustata per questi fattori di confondimento in uno studio (Mitchell 2019) e nel secondo i soggetti ad alto rischio sono esclusi dall'analisi degli esiti di beneficio (Dettman 2007). Nel terzo studio (Hoff 2019) sono esclusi dall'analisi di efficacia i bambini a rischio di ricevere inadeguata stimolazione elettrica per ragioni anatomiche, ma non i bambini con deficit cognitivi e l'analisi non aggiusta per questo fattore di confondimento. I rimanenti studi non riportano questa informazione. L'età all'impianto dei bambini impiantati entro i 12 mesi varia da 2 a 12 mesi di età; nei bambini impiantati dopo i 12 mesi varia da 12 a 48 mesi. Il tempo trascorso dall'attivazione degli impianti alla valutazione degli esiti varia da 9 mesi a 8 anni. Per una descrizione dettagliata delle caratteristiche degli studi e dei risultati si veda l'appendice 3.

frequente nel gruppo di bambini sotto i 12 mesi in un'unica pubblicazione osservazionale (Hoff 2019), nella quale però sono inclusi casi con malformazioni labirintiche (16% in CT scan) che come noto presentano un alto rischio di perdita di liquido cefalorachidiano.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)	Effetto relativo (95% CI)	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Commenti
Complicanze anestesilogiche	<p>N= 380 partecipanti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicanze maggiori (Hoff 2019, Lesinski-Schiedat 2004, Colletti 2012): nessuna in tutti gli studi in entrambe i gruppi. • Ammissione in terapia intensiva pediatrica (Hoff 	-	(3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	 Bassa	

	<p>2019, Lesinski-Schiedat 2004):</p> <p>< 12 mesi: 3/66 (4.5%) >12 mesi: 3/269 (1.1%)</p>				
<p>Complicanze chirurgiche peri e post operatorie</p>	<p>N = 421 partecipanti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complicanze maggiori (Colletti 2012): nessuna in nessun gruppo. • Complicanze cutanee (Coletti 2012, Hoff 2019, Lesinski-Schiedat 2004): <p>< 12 mesi: 1/78 (1.2%) >12 mesi: 3/293 (1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otite media, mastoidite (Colletti 2012, Dettman 2007): <p>< 12 mesi: 1/44 (2.3%) >12 mesi: 3/54 (5.5%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perdita di liquido cerebrospinale (Hoff 2019): <p>< 12 months: 4/39 (10.2%) ≥ 12 months: 3/180 (1.7%)</p>	-	(4 studi osservazionali) ^{1,2,3,4}	 <p>Bassa</p>	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesinski-Schiedat, A., Ilg, 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; Dec 2004. 2. Colletti, L., Mandalà, M., Colletti, V.. Cochlear implants in children younger than 6 months. Otolaryngol Head Neck Surg; Jul 2012. 3. Hoff, S., Ryan, M., Thomas, D., Tournis, E., Kenny, H., Hajduk, J., Young, N. M.. Safety and Effectiveness of Cochlear Implantation of Young Children, Including Those With Complicating Conditions. Otol Neurotol; Apr 2019. 4. Dettman, S. J., Pinder, D., Briggs, R. J., Dowell, R. C., Leigh, J. R.. Communication development in children who receive the cochlear implant younger than 12 months: risks versus benefits. Ear Hear; Apr 2007. <p>a. Per una descrizione dettagliata dei risultati si rimanda all'allegato 3.</p>	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>la certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p>	<p>I membri del panel sulla base della loro esperienza clinica, ritengono che i genitori, valutati i sensibili vantaggi dovuti a un intervento precoce, superano la preoccupazione relativa ai problemi e alle complicanze dell'intervento. La consapevolezza dei risultati attesi</p>

<ul style="list-style-type: none"> ○ No important uncertainty or variability 	<p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>sostiene la famiglia nell'affrontare le ansie per la procedura chirurgica e il processo riabilitativo successivo</p>
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?"</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ● Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 9 aprile 2023. Sono stati individuati 296 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p>	<p>In generale il costo dell'impianto cocleare nei bambini congeniti con sordità profonda è uguale in entrambi i gruppi di impiantati prima e dopo i 12 mesi di età per quanto riguarda la procedura diagnostica, la valutazione prechirurgica, l'intervento e il fitting postchirurgico. Il panel ritiene che nei casi impiantati prima dell'anno l'intervento riabilitativo e assistenziale è più intenso e richiede maggiore specializzazione professionale da parte dei centri che lo effettuano, ma tende a semplificarsi negli anni successivi, non appena il beneficio dell'impianto può consentire al bambino di allinearsi alla traiettoria evolutiva linguistica e degli apprendimenti dei suoi pari normoudenti. Il panel ritiene dunque che L'intervento in epoca precoce possa</p>

Voce	Costi
Valutazione preoperatoria	
Otologia	35,00 euro
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro
Risonanza magnetica	90,00 euro
TC orecchie senza contrasto (Orecchio medio e interno, roccia petrosa, mastoidei, base cranica)	130,00 euro
Impianto e sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia	1.800,00 euro
Impianto e sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia	2.400,00 euro
Eventuale riparazione o rilocazione di presbi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro
Valutazione post-operatoria	
Mappaggio per impianto cocleare binaurale	64,00
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro

permettere di ridurre l'intervento riabilitativo a lungo termine; già negli anni dell'inserimento scolastico spesso senza insegnante di sostegno. I bambini impiantati tardivamente possono presentare per tutto l'arco dell'età evolutiva un gap rispetto alle abilità linguistiche e curricolari attese per età, che può richiedere una continua attenzione da parte dei servizi di riabilitazione e l'integrazione con insegnanti di sostegno durante gli anni della scolarità.

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Nessuno studio incluso.</p>	
--	--------------------------------	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 45 articoli.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>In base alla loro esperienza clinica i membri del panel ritengono che il risultato atteso per l'intervento precoce sia di uno sviluppo linguistico maggiormente in linea con linea con l'età e che a lungo termine può portare un minore utilizzo di risorse sanitarie di supporto e riabilitative negli anni successivi. Per questi motivi il panel considera il rapporto costo/efficacia sia probabilmente a favore dell'intervento prima dei 12 mesi.</p>

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduced <input type="radio"/> Probably reduced <input checked="" type="radio"/> Probably no impact <input type="radio"/> Probably increased <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Uno studio è stato incluso (Omar 2021)</p> <p>Lo studio di Omar 2021 è una revisione sistematica qualitativa che aveva come obiettivo determinare le disparità sociodemografiche l'accesso ai servizi sanitari e l'uso di impianti cocleari (IC) pediatrici tra i candidati e i destinatari di IC in tutto il mondo.</p> <p>Sono stati cercati studi nei database PubMed, Scopus, Web of Science ed Embase che indagassero l'associazione di fattori sociodemografici come razza, reddito o stato assicurativo sanitario con misure di accesso all'IC pediatrico, come l'età all'IC o il tasso di IC.</p> <p>Sono stati inclusi 39 studi che consideravano 6.623 bambini destinatari di IC. Gli studi identificati sono stati pubblicati tra 1993 e 2020, di cui 21 condotti negli Stati Uniti e il resto in altri 13 paesi.</p> <p>I risultati mostrano una disparità nell'erogazione dell'assistenza sanitaria pediatrica: il reddito familiare più basso era la variabile più fortemente correlata con fare l'IC in età più avanzata (Stati Uniti, Cina, Iran, Australia e India).</p> <p>Inoltre, due studi hanno riscontrato un'associazione significativa tra l'età all'IC e vivere in una zona rurale.</p>	<p>I bambini con sordità bilaterale profonda hanno percorsi preferenziali e non vi sono differenze di accesso e tempi di attesa nel territorio nazionale</p>
---	--	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ritiene che l'intervento sia probabilmente accettabile anche se ci sono genitori che sono molto preoccupati per le complicanze.</p>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di</p>	<p>Bisogna considerare aspetti come la competenza del centro, team multidisciplinare e presenza di un equipe</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know 	ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso.	di anestesiologia pediatrica. Queste risorse sono disponibili nel territorio nazionale.
---	---	---

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i bambini con ipoacusia bilaterale profonda congenita e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive), il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare prima dei 12 mesi rispetto l'impianto cocleare dopo i 12 mesi (Raccomandazione "condizionata a favore", con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Subgroup considerations

La implementazione dell'intervento nei bambini di età inferiore ai 12 mesi deve essere legata al giudizio del team multidisciplinare esperto in diagnosi di sordità infantile in cui vi sia una componente anestesiologicala pediatrica dedicata e un chirurgo con comprovata esperienza in ambito di implantologia cocleare pediatrica.

La raccomandazione si applica ai cosiddetti "well baby": bambini con sordità profonda bilaterale in assenza di altre comorbidità.

Si lascia alla valutazione individuale dell'equipe l'opportunità di effettuare un impianto precoce in bambini con malformazioni o altre comorbidità associate, nei bambini prematuri, nei bambini sindromici, nei bambini con ritardo di sviluppo neuromotorio per i quali il team multidisciplinare valuta i rischi anestesiologicali (bambini con malformazioni cardiache, condizioni di rischio, prematurità, ecc.), la prognosi funzionale comunicativa con impianto rispetto ad altre soluzioni riabilitative con lingua dei segni o comunicazione aumentativa (per es. bambini con deficit cognitivo grave, disturbo pervasivo dello sviluppo, ecc.), la prognosi funzionale uditiva con impianto rispetto ad altre soluzioni protesiche in caso di malformazioni labirintiche che limitano l'applicabilità dell'elettrodo cocleare, la valutazione del rischio di complicanze chirurgiche intraoperatorie (perdita di liquido cefalorachidiano, malposizionamento dell'elettrodo) e postchirurgiche (meningite, infezione) in caso di malformazioni labirintiche.

Il panel ritiene viceversa un'indicazione a ricorrere con urgenza all'impianto I casi di ossificazione cocleare incipiente (es. Post meningitica)

Implementation considerations

il centro deve disporre di un team multidisciplinare esperto nella diagnosi di sordità infantile che possa valutare la fattibilità dell'intervento nei diversi casi, di un team anestesiologicalo pediatrico e di un'equipe chirurgica con comprovata esperienza nella chirurgia pediatrica.

Monitoring and evaluation

Il Panel ritiene che il centro che effettua l'atto chirurgico debba essere in grado di offrire un programma cadenzato di follow-up chirurgico, tecnico, audiologico e foniatrico/logopedico per accompagnare il paziente attraverso il raggiungimento e mantenimento del risultato funzionale con presa in carico permanente.

Research priorities

Le priorità di ricerca sull'impianto cocleare in età inferiore ai 12 mesi riguardano il miglioramento della tecnologia a disposizione con miniaturizzazione del device, miglioramento del comfort di utilizzo, implementazione del remote check dell'impianto per ridurre gli spostamenti del paziente

REFERENCES SUMMARY

- Bond, M., Elston, J., Mealing, S., Anderson, R., Weiner, G., Taylor, R. S., Liu, Z., Stein, K.. Effectiveness of multi-channel unilateral cochlear implants for profoundly deaf children: a systematic review. *Clin Otolaryngol*; Jun 2009.
- Bruijnzeel, H., Ziylan, F., Stegeman, I., Topsakal, V., Grolman, W.. A Systematic Review to Define the Speech and Language Benefit of Early (12 Months) Pediatric Cochlear Implantation. *Audiol Neurootol*; 2016.
- Cheng, A. K., Grant, G. D., Niparko, J. K.. Meta-analysis of pediatric cochlear implant literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*; Apr 1999.
- Ching, T. Y., Dillon, H., Day, J., Crowe, K., Close, L., Chisholm, K., Hopkins, T.. Early language outcomes of children with cochlear implants: interim findings of the NAL study on longitudinal outcomes of children with hearing impairment. *Cochlear Implants Int*; 2009.
- Colletti, L., Mandalà, M., Colletti, V.. Cochlear implants in children younger than 6 months. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Jul 2012.
- Dettman, S. J., Pinder, D., Briggs, R. J., Dowell, R. C., Leigh, J. R.. Communication development in children who receive the cochlear implant younger than 12 months: risks versus benefits. *Ear Hear*; Apr 2007.
- Forli, F., Arslan, E., Bellelli, S., Burdo, S., Mancini, P., Martini, A., Miccoli, M., Quaranta, N., Berrettini, S.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in paediatric patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Guo, Q., Lyu, J., Kong, Y., Xu, T., Dong, R., Qi, B., Wang, S., Chen, X.. The development of auditory performance and speech perception in CI children after long-period follow up. *Am J Otolaryngol*; Jul-Aug 2020.
- Hoff, S., Ryan, M., Thomas, D., Tournis, E., Kenny, H., Hajduk, J., Young, N. M.. Safety and Effectiveness of Cochlear Implantation of Young Children, Including Those With Complicating Conditions. *Otol Neurotol*; Apr 2019.
- Holman, M. A., Carlson, M. L., Driscoll, C. L., Grim, K. J., Petersson, R. S., Sladen, D. P., Flick, R. P.. Cochlear implantation in children 12 months of age and younger. *Otol Neurotol*; Feb 2013.
- Holt, R. F., Svirsky, M. A.. An exploratory look at pediatric cochlear implantation: is earliest always best?. *Ear Hear*; Aug 2008.
- Leigh, J., Dettman, S., Dowell, R., Briggs, R.. Communication development in children who receive a cochlear implant by 12 months of age. *Otol Neurotol*; Apr 2013.
- 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*; Dec 2004.
- McDaniel, J., Gifford, R. H.. Prelinguistic Vocal Development in Children With Cochlear Implants: A Systematic Review. *Ear Hear*; Sep/Oct 2020.
- Mitchell, R. M., Christianson, E., Ramirez, R., Onchiri, F. M., Horn, D. L., Pontis, L., Miller, C., Norton, S., Sie, K. C. Y.. Auditory comprehension outcomes in children who receive a cochlear implant before 12 months of age. *Laryngoscope*; Mar 2020.
- Omar, M., Qatanani, A., Kaleem, S. Z., McKinnon, B. J.. Sociodemographic Disparities in Pediatric Cochlear Implantation Access and Use: A Systematic Review. *Laryngoscope*; Mar 2022.
- Oziębło, D., Obrycka, A., Lorens, A., Skarżyński, H., Ołdak, M.. Cochlear Implantation Outcome in Children with DFNB1 locus Pathogenic Variants. *J Clin Med*; Jan 15 2020.
- Sbeih, F., Bouzاهر, M. H., Appachi, S., Schwartz, S., Cohen, M. S., Carvalho, D., Yoon, P., Liu, Y. C., Anne, S.. Safety of Cochlear Implantation in Children 12 Months or Younger: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Dec 2022.
- Tajudeen, B. A., Waltzman, S. B., Jethanamest, D., Svirsky, M. A.. Speech perception in congenitally deaf children receiving cochlear implants in the first year of life. *Otol Neurotol*; Oct 2010.
- Vlastarakos, P. V., Candiloros, D., Papacharalampous, G., Tavoulari, E., Kampessis, G., Mochloulis, G., Nikolopoulos, T. P.. Diagnostic challenges and safety considerations in cochlear implantation under the age of 12 months. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Feb 2010.
- Vlastarakos, P. V., Proikas, K., Papacharalampous, G., Exadaktylou, I., Mochloulis, G., Nikolopoulos, T. P.. Cochlear implantation under the first year of age--the outcomes. A critical systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Feb 2010.
- Wu, S. S., Sbeih, F., Anne, S., Cohen, M. S., Schwartz, S., Liu, Y. C., Appachi, S.. Auditory Outcomes in Children Who Undergo Cochlear Implantation Before 12 Months of Age: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 7 2023.

Appendici EtD Q6

1. Elenco studi esclusi e motivi di esclusione Q6

Referenza	Motivo di esclusione
1. Amin N, Sethukumar P, Pai I, Rajput K, Nash R. Systematic review of cochlear implantation in CHARGE syndrome. <i>Cochlear Implants Int.</i> 2019 Sep;20(5):266-280.	No participants
2. Benchetrit L, Jabbour N, Appachi S, Liu YC, Cohen MS, Anne S. Cochlear Implantation in Pediatric Patients With Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review. <i>Laryngoscope.</i> 2022 Jul;132(7):1459-1472.	No objective
3. Bo D, Huang Y, Wang B, Lu P, Chen WX, Xu ZM. Auditory and Speech Outcomes of Cochlear Implantation in Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2023 Apr;132(4):371-380. doi: 10.1177/00034894221092201. Epub 2022 May 2.	No objective
4. Bond M, Mealing S, Anderson R, Elston J, Weiner G, Taylor RS, Hoyle M, Liu Z, Price A, Stein K. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. <i>Health Technol Assess.</i> 2009 Sep;13(44):1-330. doi: 10.3310/hta13440.	no participants
5. Chaudhry D, Chaudhry A, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology.</i> 2020;16(3):411-31.	no participants
6. Chen Y, Wong LLN. Speech perception in Mandarin-speaking children with cochlear implants: A systematic review. <i>International journal of audiology.</i> 2017;56(sup2):S7-s16.	no participants
7. de Kleijn JL, van Kalmthout LWM, van der Vossen MJB, Vonck BMD, Topsakal V, Bruijnzeel H. Identification of Pure-Tone Audiologic Thresholds for Pediatric Cochlear Implant Candidacy: A Systematic Review. <i>JAMA otolaryngology-- head & neck surgery.</i> 2018;144(7):630-8.	no objective
8. Ekman B, Laureano J, Balasuriya B, Mahairas A, Bush ML. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. <i>The Laryngoscope.</i> 2023;133(2):218-26.	no participants
9. Eze N, Ofo E, Jiang D, O'Connor AF. Systematic review of cochlear implantation in children with developmental disability. <i>Otology & neurotology : official publication of the American</i>	no objective

Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. 2013;34(8):1385-93.	
10. Farhood Z, Nguyen SA, Miller SC, Holcomb MA, Meyer TA, Rizk HG. Cochlear Implantation in Inner Ear Malformations: Systematic Review of Speech Perception Outcomes and Intraoperative Findings. <i>Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i> . 2017;156(5):783-93.	no participants
11. Fernandes NF, Morettin M, Yamaguti EH, Costa OA, Bevilacqua MC. Performance of hearing skills in children with auditory neuropathy spectrum disorder using cochlear implant: a systematic review. <i>Brazilian journal of otorhinolaryngology</i> . 2015;81(1):85-96.	no participants
12. Gerdson M, Jorissen C, Pustjens DCF, Hof JR, Van Rompaey V, Van De Berg R, et al. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. <i>Frontiers in pediatrics</i> . 2022;10:949730.	no participants
13. Hänsel T, Gauger U, Bernhard N, Behzadi N, Romo Ventura ME, Hofmann V, et al. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. <i>The Laryngoscope</i> . 2018;128(9):2110-23.	no participants
14. Hoffman MF, Cejas I, Quittner AL. Health-Related Quality of Life Instruments for Children With Cochlear Implants: Development of Child and Parent-Proxy Measures. <i>Ear and hearing</i> . 2019;40(3):592-604.	no participants
15. Humphriss R, Hall A, Maddocks J, Macleod J, Sawaya K, Midgley E. Does cochlear implantation improve speech recognition in children with auditory neuropathy spectrum disorder? A systematic review. <i>International journal of audiology</i> . 2013;52(7):442-54.	no participants
16. Hunter JB, O'Connell BP, Wanna GB. Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Complications following Cochlear Implantation in Canal Wall Down Mastoid Cavities. <i>Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i> . 2016;155(4):555-63.	no comparison
17. Kraaijenga VJC, Derksen TC, Stegeman I, Smit AL. The effect of side of implantation on unilateral cochlear implant performance in patients with prelingual and postlingual sensorineural hearing loss: A systematic review. <i>Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery</i> . 2018;43(2):440-9.	no intervention
18. Kraaijenga VJC, Van Houwelingen F, Van der Horst SF, Visscher J, Huisman JML, Hollman EJ, et al. Cochlear implant performance in children deafened by congenital cytomegalovirus-A systematic review. <i>Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery</i> . 2018;43(5):1283-95.	no comparison

19. Lammers MJ, Venekamp RP, Grolman W, van der Heijden GJ. Bilateral cochlear implantation in children and the impact of the inter-implant interval. <i>The Laryngoscope</i> . 2014;124(4):993-9.	no participants
20. Lammers MJ, van der Heijden GJ, Pourier VE, Grolman W. Bilateral cochlear implantation in children: a systematic review and best-evidence synthesis. <i>The Laryngoscope</i> . 2014;124(7):1694-9.	no comparison
21. Li J, Mayr R, Zhao F. Speech production in Mandarin-speaking children with cochlear implants: a systematic review. <i>International journal of audiology</i> . 2022;61(9):711-9.	no participants
22. Lin FR, Niparko JK. Measuring health-related quality of life after pediatric cochlear implantation: a systematic review. <i>International journal of pediatric otorhinolaryngology</i> . 2006;70(10):1695-706.	no participants
23. Liu H, Yao X, Kong W, Zhang L, Si J, Ding X, et al. Cochlear Reimplantation Rate and Cause: a 22-Year, Single-Center Experience, and a Meta-Analysis and Systematic Review. <i>Ear and hearing</i> . 2023;44(1):43-52.	no outcome
24. López-Torrijo M, Mengual-Andrés S, Estellés-Ferrer R. Clinical and logopaedic results of simultaneous and sequential bilateral implants in children with severe and/or profound bilateral sensorineural hearing loss: A literature review. <i>International journal of pediatric otorhinolaryngology</i> . 2015;79(6):786-92.	no comparison
25. Long GC, Umat C, Din NC. Socio-Emotional Development of Children with Cochlear Implant: A Systematic Review. <i>The Malaysian journal of medical sciences : MJMS</i> . 2021;28(5):10-33.	no participants
26. Mathew R, Bryan J, Chaudhry D, Chaudhry A, Kuhn I, Tysome J, et al. Cochlear Implantation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Pooled Analysis. <i>Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology</i> . 2022;43(1):e1-e13.	no participants
27. Morettin M, Santos MJ, Stefanini MR, Antonio Fde L, Bevilacqua MC, Cardoso MR. Measures of quality of life in children with cochlear implant: systematic review. <i>Brazilian journal of otorhinolaryngology</i> . 2013;79(3):375-81.	no participants
28. Hansen MU, Rye Rasmussen E, Cayé-Thomasen P, Mey K. Cochlear Implantation in Children with Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review of Surgical Implications and Outcomes. <i>Ear and hearing</i> . 2023;44(3):440-7.	no participants
29. Myers K, Nicholson N. Cochlear Implant Behavioral Outcomes for Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Mini-Systematic Review. <i>American journal of audiology</i> . 2021;30(3):777-89.	no participants
30. Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. <i>Acta oto-laryngologica</i> . 2017;137(7):730-42.	no participants

31. Pakdaman MN, Herrmann BS, Curtin HD, Van Beek-King J, Lee DJ. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. <i>Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i> . 2012;146(2):180-90.	no participants
32. Richard C, Kjeldsen C, Findlen U, Gehred A, Maitre NL. Hearing Loss Diagnosis and Early Hearing-Related Interventions in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. <i>Journal of child neurology</i> . 2021;36(10):919-29.	no outcome
33. Roush P, Frymark T, Venediktov R, Wang B. Audiologic management of auditory neuropathy spectrum disorder in children: a systematic review of the literature. <i>American journal of audiology</i> . 2011;20(2):159-70.	no participants
34. Schafer EC, Amlani AM, Seibold A, Shattuck PL. A meta-analytic comparison of binaural benefits between bilateral cochlear implants and bimodal stimulation. <i>Journal of the American Academy of Audiology</i> . 2007;18(9):760-76.	no participants
35. Silva MP, Comerlatto Junior AA, Bevilacqua MC, Lopes-Herrera SA. Instruments to assess the oral language of children fitted with a cochlear implant: a systematic review. <i>Journal of applied oral science : revista FOB</i> . 2011;19(6):549-53.	no outcome
36. Silva JM, Campos PD, Moret ALM. Influencing variables in the quality of life of children with cochlear implants: a systematic review. <i>CoDAS</i> . 2021;33(1):e20190153.	no participants
37. Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology</i> . 2020;16(3):395-410.	no participants
38. Smith JD, El-Kashlan N, Darr OAF, Thorne MC. Systematic Review of Outcomes After Cochlear Implantation in Children With X-Linked Deafness-2. <i>Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery</i> . 2021;164(1):19-26.	no participants
39. Sparreboom M, van Schoonhoven J, van Zanten BG, Scholten RJ, Mylanus EA, Grolman W, et al. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in children: a systematic review. <i>Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology</i> . 2010;31(7):1062-71.	no comparison
40. Yong M, Young E, Lea J, Foggin H, Zaia E, Kozak FK, et al. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. <i>Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale</i> . 2019;48(1):22.	no participants

2. Qualità metodologica degli studi inclusi Q6

Qualità metodologica degli studi di coorte (scala New Castle-Ottawa*)

Studio (autore, anno)	Selezione dei partecipanti				Confrontabilità delle coorti	Esiti			punteggio totale
	<i>rappresentatività della coorte degli esposti</i>	<i>selezione della coorte dei non esposti</i>	<i>accertamento dell'esposizione</i>	<i>dimostrazione che l'esito di interesse non era presente all'inizio dello studio</i>		<i>valutazione degli esiti</i>	<i>follow up di durata adeguata</i>	<i>percentuali di soggetti analizzati al follow up adeguata</i>	
Ching 2009	probabilmente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	non descritto	NA	controllo per confondenti non effettuato	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	sì *	tutti i soggetti analizzati*	5/7
Colletti 2012	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	sì *	tutti i soggetti analizzati*	6/7
Dettman 2007	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	sì *	tutti i soggetti analizzati*	6/7
Guo 2020	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	self report (questionario ai genitori)	sì *	tutti i soggetti analizzati*	5/7
Holf 2019	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	self report (questionario ai genitori)	sì *	soggetti persi al FU bassa up:10%*	5/7
Holman 2013	probabilmente rappresentativo*	non descritto	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	sì *	non valutati al FU 43%	4/7
Holt 2008	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	studio controlla per genere, livello socio economico, modalità di comunicazione, better-ear pure-tone average *	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	sì *	tutti i soggetti analizzati*	7/7
Leigh 2013	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	sì *	tutti i soggetti analizzati*	6/7

Studio (autore, anno)	Selezione dei partecipanti				Confrontabilità delle coorti	Esiti			punteggio totale
	rappresentatività della coorte degli esposti	selezione della coorte dei non esposti	accertamento dell'esposizione	dimostrazione che l'esito di interesse non era presente all'inizio dello studio		valutazione degli esiti	follow up di durata adeguata	percentuali di soggetti analizzati al follow up adeguata	
Lesinski-Schiedat 2004	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	self report (questionario ai genitori) nel gruppo <12; test valutati nel gruppo <12, non in cieco	sì *	soggetti persi al FU: 70% nel gruppo <12 mesi, 50% nel gruppo > 12 mesi	4/7
Mitchell 2019	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	studio controlla per tempo dall'impianto, n. di impianti, sesso, pre-CI PLS-AC score, categorie di rischio di outcome peggiore a causa di caratteristiche anatomiche o deficit cognitivi*	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	sì *	tutti i soggetti analizzati*	7/7
Ozieblo 2020	gruppo selezionato di soggetti	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	controllo per confondenti non effettuato	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	no	soggetti persi al FU bassa up:8-9% *	4/7
Tajudeen 2010	veramente rappresentativo*	proveniente dalla stessa comunità*	cartelle cliniche *	NA	studio controlla per età, uso bilateral, BPTA*	strumenti validati. Valutatore non in cieco*	si *	tutti i soggetti analizzati*	7/7

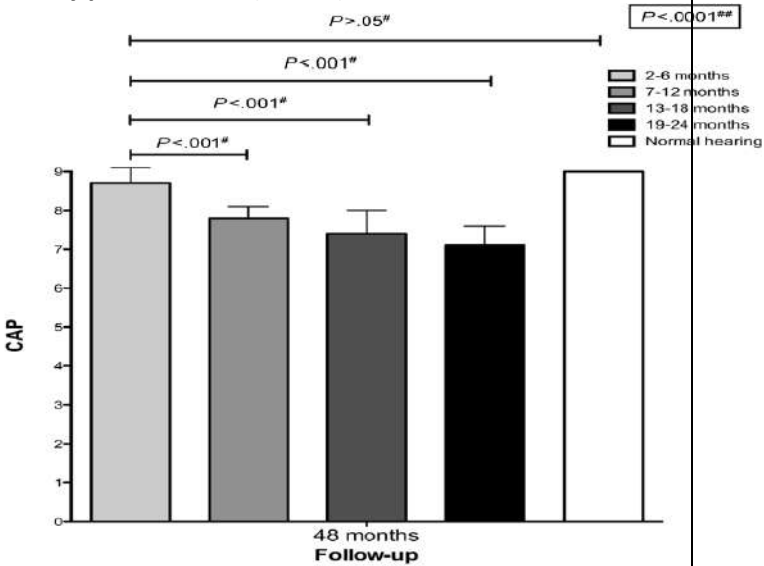
Confondenti: severità della sordità al baseline; livello socio-culturale della famiglia, impianto unilaterale/bilaterale, ritardo cognitivo, eziologia

*Wells G., Shea B., O'Connell D., et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2011.

3. Caratteristiche studi inclusi Q6

Study ID	study design	Participant s with CI before 12 months	Participant s with CI after 12 months	CI bilateral/unilateral	Country	follow up	Outcomes

Ching 2009	Prospective cohort study Inclusion/exclusion of children with comorbidity/risk factor of poor audiological/communication outcomes NR	n=16 (< 12 months) Mean age at implantation: NR	n=23 (≥ 12 months) Mean age at implantation: NR	NR	Australia	6,12 months after CI fitting	<p>Outcomes compared at different follow up time since CI fitting</p> <p>auditory comprehension (Preschool Language Scale, fourth edition (PLS-4)) 6 months FU < 12 months: mean: 93.8 (SD 23.5) ≥ 12 months: mean 63.9 (SD 15.9) 12 months FU: < 12 months: mean: 86.6 (SD 13.1) ≥ 12 months: mean 66.5 (SD 15.9) <u>rate of growth of auditory comprehension</u> < 12 months: mean: 1.25 (SD 1.07) ≥ 12 months: mean 0.89 (SD 0.63)</p> <p>expressive communication (Preschool Language Scale, fourth edition (PLS-4)) 6 months FU < 12 months: mean: 96.1 (SD 18.8) ≥ 12 months: mean 70.0 (SD 15.3) 12 months FU: < 12 months: mean: 98.0 (SD 10.9) ≥ 12 months: mean 72.9 (SD 18.0) <u>rate of growth of expressive communication</u> < 12 months: mean: 1.06 (SD 0.83) ≥ 12 months: mean 0.80 (SD 0.45)</p> <p>On average, children who received a cochlear implant before 12 months of age developed skills of auditory comprehension and expressive communication at six and 12 months after implantation the same as their normal-hearing peers. On the other hand, children who received cochlear implants at a later age performed at two standard deviations below the normative mean.</p>
------------	---	--	--	----	-----------	------------------------------	---

							On average, children who received an implant before 12 months of age developed language at a rate that is comparable with normal-hearing children of the same age.
Colletti 2012	Prospective cohort study Inclusion/exclusion of children with comorbidity/risk factor of poor audiological/communication outcomes NR	n=21 (≤ 12 months) 2-6 months (n=12) Mean age at implantation; 3.9 (SD 1.8) months 7-12 months (n=9) Mean age at implantation; 9.8 (SD 2.5) months	n=24 (> 12 months) 13-18 months (n=11) Mean age at implantation; 15.1 (SD 2.9) months 19-24 months (n=13) Mean age at implantation; 22.3 (SD 1.9) months	NR	Italy	48 months of age	<p>Outcomes compared at different follow up of chronological age</p> <p>For all outcomes performance of the youngest group did not differ significantly from the normal-hearing group. In the other groups performance decreased progressively at increasing age of implantation. Statistical test for difference between ≤ 12 months and > 12 months not performed.</p> <p>Auditory performance (CAP II)</p>  <p>Figure 1. Mean Category of Auditory Performance II (CAP II) scores at the 48-month follow-up in the 4 groups of children</p> <p>World comprehension (TVL)</p>

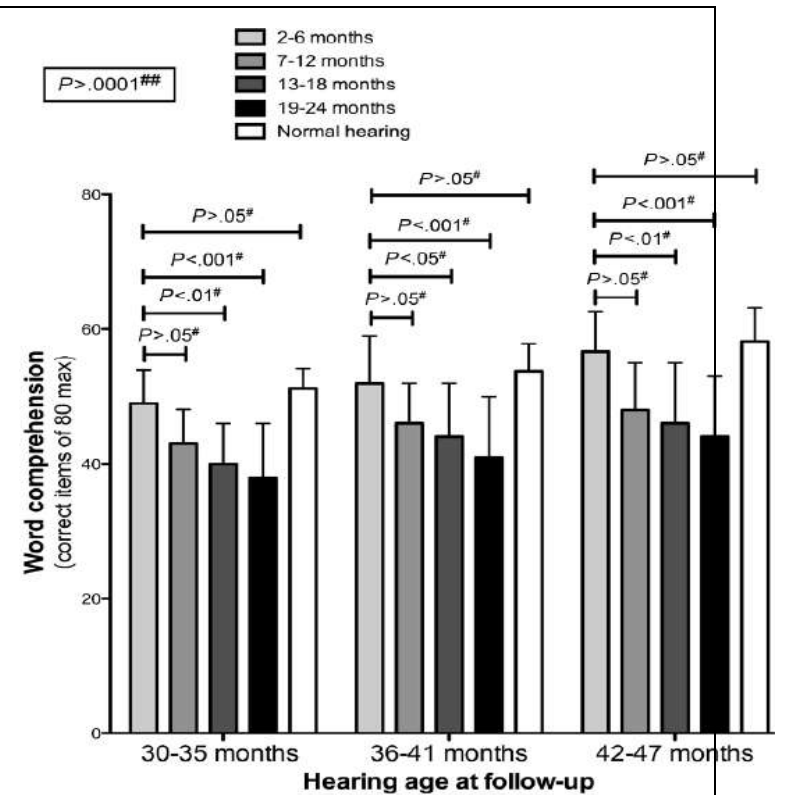


Figure 2. Average results for the word comprehension subscale of the TVL (Test di Valutazione del Linguaggio, livello pre-scolare) over time for the 4 implant groups. [#]Tukey post hoc test. ^{##}Analysis of variance test.

Sentence comprehension (TVL)

--	--	--	--	--	--	--

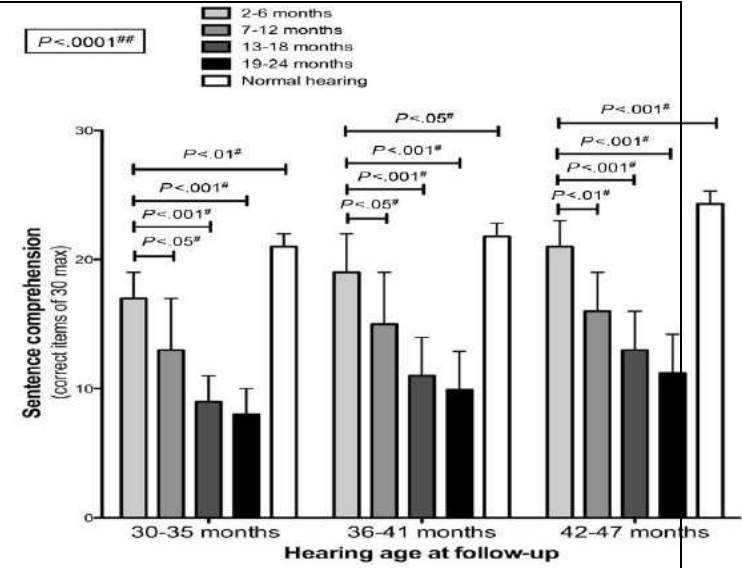


Figure 3. Average results for the sentence comprehension sub-scale of the TVL (Test di Valutazione del Linguaggio, livello pre-scolare) over time for the 4 implant groups. #Tukey post hoc test.

Sentence repetition task (TVL)

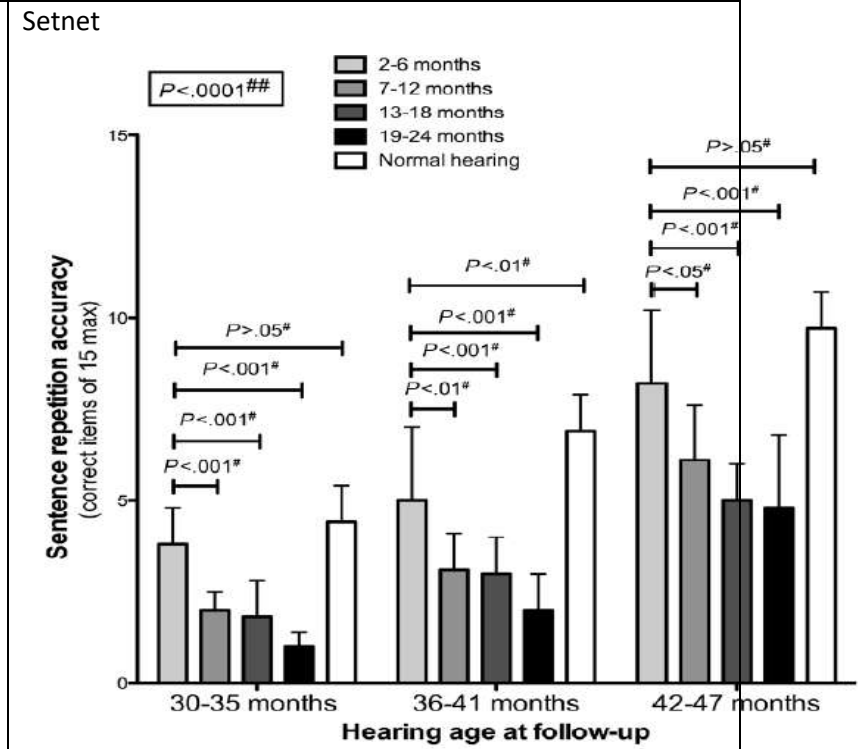


Figure 4. Average results for the sentence repetition subscale of the TVL (Test di Valutazione del Linguaggio, livello pre-scolare) over time for the 4 implant groups. $^{\#}$ Tukey post hoc test. $^{###}$ Analysis of variance test.

Receptive vocabulary (PPVT-R)

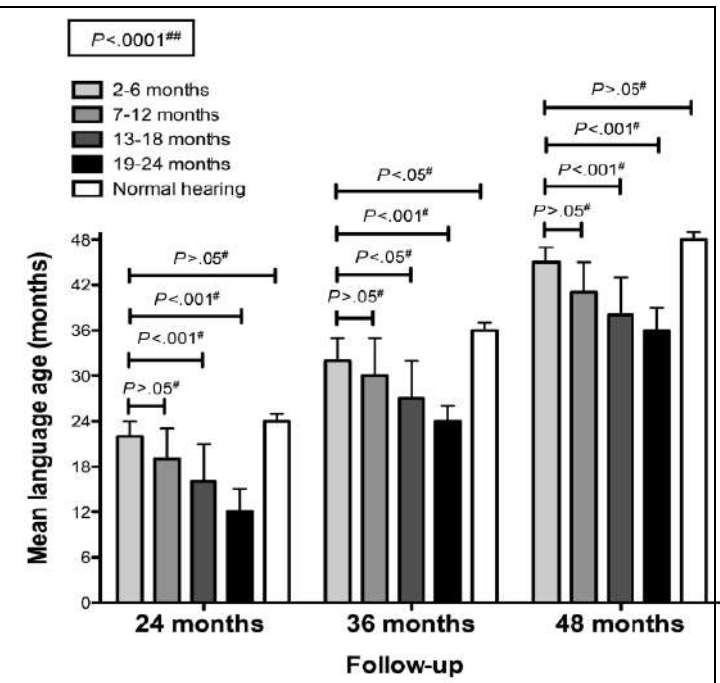


Figure 5. Receptive language growth (Peabody Picture Vocabulary Test–Revised) score over time (months) in the 4 groups of children. $^{\#}$ Tukey post hoc test. $^{##}$ Analysis of variance test.

Speech production (Fanzago test)

						<p>Figure 6. Average results for speech production with the Fanzago test over time for the 4 implant groups. #Tukey post hoc test. ##Analysis of variance test.</p> <p>Anesthesiological or surgical complications Major anesthesiological or surgical complications such as cardiac arrest, facial palsy, or flap breakdown: none Major perioperative complications: none Minor perioperative complication: ≤ 12 months: 1/12 (8.3%) : wound seroma > 12 months: 2/24 (8.3%): wound seroma, wound infection Minor postoperative complication: ≤ 12 months: none > 12 months: otitis media in the implanted ear: 3/24 (12.5%)</p>	
Dettman 2007	retrospective cohort study	n=11 (< 12 months) Mean age at	n= 30 (≥ 12 months) Mean age at	NR	Australia	up to 4 years of age	<p>Subject with any cognitive delay excluded from the analysis</p> <p>Outcomes compared at different chronological age</p>

	One child in group < 12 months CI with severe global delay (after meningitis), and eight children in group ≥ 12 months CI with mild, moderate, or severe cognitive delay	implantation: 0.88 years (SD; 0.15) Subjects with at least 2 assessment by RI-TLS	implantation: 1.6 years (SD 0.24). Subjects with at least 2 assessment by RI-TLS				<p>language comprehension (RI-TLS -Rossetti, 1990). Average rate of growth < 12 months: 1.12 (SD 0.265) ≥ 12 months: 0.78 (SD 0.521) p: < 0.011</p> <p>language expression (RI-TLS -Rossetti, 1990). Average rate of growth < 12 months: 1.01 (SD 0.215) ≥ 12 months: 0.78 (SD 0.443) p: < 0.011</p> <p>Postoperative complications < 12 months: 1(mastoiditis) ≥ 12 months: 3 (explantation) one for infection after trauma (fall from a child's seat) at 4 months post-implantation, one due to an unknown cause of device failure at 9 months postimplantation, and one due to device failure (after a blow to the head) at 3 years post-implantation</p> <p>The mean rates of receptive and expressive language growth for children receiving implants before the age of 12 months were significantly greater than the rates achieved by children receiving implants between 12 and 24 months and matched growth rates achieved by normally hearing peers.</p>
Guo 2020	cohort study (retrospective/prospective NR) None of children had inner ear malformation or other physical and mental diseases	n= 109 (< 12 months) mean age at implant: 9.99 ± 1.61 months	n= 435 (≥ 12 months) 12-23 months: n=284 mean age at implant: 18.37 ± 3.41 months	NR	China	1, 3, 6, 12, 24, 36, 48- 60 months	<p>Outcomes compared at different follow up time since implantation auditory performance (CAP parent questionnaire) mean scores not significantly different between group 1 and group 2 at any test points (p>0.05) Significant difference between group 1 and group 3 at pre-surgery and 3, 12 months postsurgery (P ≤ 0.05)</p> <p>Outcome compared at different chronological ages</p>

24-36
months: n=
151
mean age
at implant:
30.11 ±
3.43
months

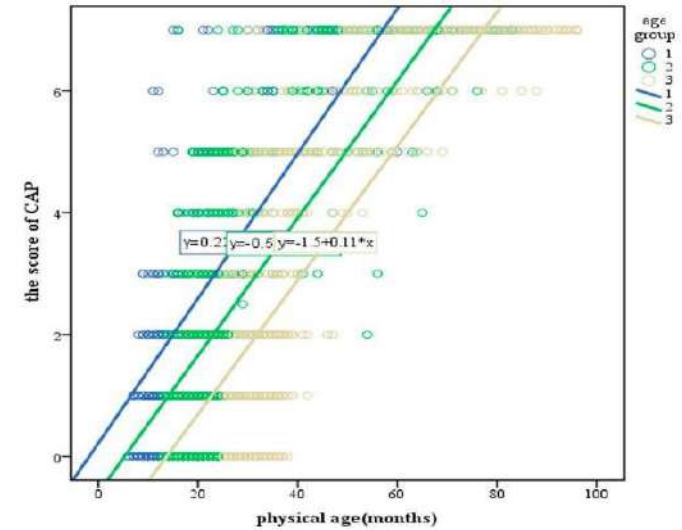


Fig. 3. The development of CAP in different groups based on the physical ages.

speech intelligibility rating (SIR parent questionnaire)
mean scores not significantly different between group 1
and 2 at any test session except for 12 months ($P \leq 0.05$)
Significant difference between group 1 and 3 at 3, 12
months post-surgery ($P \leq 0.05$).

Outcome compared at different chronological ages

							<p>Fig. 4. The development of SIR in different groups based on the physical ages.</p> <p>At the same physical age, the children in group 1 acquired higher scores in SIR and CAP than the other two groups, similarly, the children in group 2 acquired higher scores than group 3.</p>
Hoff 2019	retrospective cohort study N=14 children at significant risk to receive inadequate electrical stimulation due to less than full electrode insertion or cochlear nerve deficiency (CND) excluded from analysis	n=39 (< 12 months) mean age at implant: 9.4 months (range 5.9–11.8)	n=180 (≥ 12 months) mean age at implant: 23.4 months (range: 12.1–36.8)	bilateral < 12 months: 94.9% ≥ 12 months: 70.5%	US	mean: 5.8 yrs of age	<p>N=14 children at significant risk to receive inadequate electrical stimulation due to less than full electrode insertion or cochlear nerve deficiency (CND) were excluded from analysis of performance outcome measures. Children with syndromes and complex medical histories associated with language delays and at risk for cognitive deficits were not excluded.</p> <p>Anesthesiological complications</p> <p>No major anesthetic morbidity (cardiac arrest, neurologic injury, or death) occurred. None of the children had difficult airways requiring more than three attempts at intubation or advanced airway management techniques,</p>

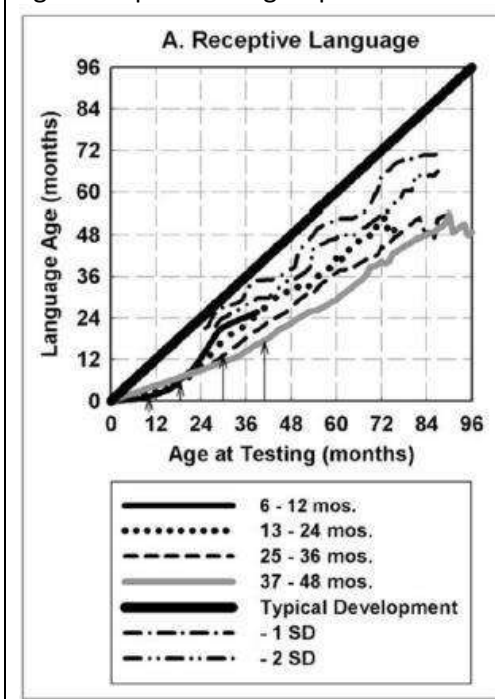
	of performance outcome measures. Children with syndromes and complex medical histories associated with language delays and at risk for cognitive deficits not excluded						<p>and no episodes of laryngospasm requiring neuromuscular blockade or reintubation occurred</p> <p>< 12 months: no episodes of desaturation, bradycardia/hypotension or airway events requiring intervention</p> <p>≥ 12 months: 4 children with anesthesia-related events requiring intervention</p> <p>Admission or PICU admission after surgery</p> <p>< 12 months: 2/39 (5.1%)</p> <p>≥ 12 months: 3/180 (1.7%)</p> <p>Surgical complication</p> <p><u>wound infection:</u></p> <p>< 12 months: 0</p> <p>≥ 12 months: 1 (0.3%)</p> <p><u>Cerebrospinal fluid (CSF) leak:</u></p> <p>< 12 months: 4/39 (10.2%)</p> <p>≥ 12 months: 3/180 (1.7%)</p> <p>Outcome compared at different chronological ages</p> <p>Receptive communication at last FU</p> <p>< 12 months: oral: 88.2%; oral and sign: 11.8%</p> <p>≥ 12 months oral: 52.4%; oral and sign: 43.5%; sign or other: 4.1% p<0.001</p> <p>Expressive communication at last FU</p> <p>< 12 months: oral: 94.1%; oral and sign: 5.9%</p> <p>≥ 12 months oral: 55.9%; oral and sign: 34.7%; sign or other: 9.5% p<0.001</p>
Holman 2013	retrospective cohort study Inclusion/exclusion of children with	n= 26 ≤ 12 months mean age at implant: 9.9 months	n=17 > 12 months mean age at implant: 16.9	bilateral (n=10), unilateral (n=24)	US	52 months of age	<p>Postoperative complications (assessed only in the ≤ 12 months group.</p> <p>No patients required intensive care unit monitoring or escalated medical care in the postoperative setting.</p> <p>Device failure: 1 (2%)</p>

	comorbidity/risk factor of poor audiological/communication outcomes NR	(range 6-12)	months (range 14-24 months)				<p>Channel anomalies 2 (5%) Hematoma 1 (2%) Mastoiditis 1 (2%) Traumatic dehiscence 1 (2%) otitis media:2 (4%) 17 participants included in the efficacy analysis and compared with 17 participants implanted at 13-24 months</p> <p>Outcome compared at different chronological ages</p> <p>Receptive and expressive communication <u>age at which participants reached age-appropriate speech and language skills(PLS4, OWLS)</u> ≤ 12 months: mean 24 months old > 12 months: mean 41 months old (p<0.05).</p>
Holt 2008	prospective cohort study excluded children with other disabilities	n= 6 ≤ 12 months mean age at implant: 10.2 months; SD, range NR (Group 1)	n=90 > 12 months N =32 between 13 and 24 months (mean age at implant: = 18.6 months; SD, range NR (group 2) N = 37 between 25 and 36 months (mean age at implant	not reported	US	8 years	<p>Outcome compared at different chronological ages</p> <p>Word recognition performance (Mr. Potato Head task) Multiple linear regression analysis, Average developmental difference Group 1 vs. 2: -10.539 p: NS Group 1 vs. 3: 15.577 P <0.05 Receptive communication (Receptive Scales of the RDLS, expressed at age equivalent scores) Group 1 vs. 2: 2.499 p: <0.05 Group 1 vs. 3: 7.204 P <0.05 Expressive communication (Expressive Scales of the RDLS, expressed at age equivalent scores) Group 1 vs. 2: 1.727 p: NS Group 1 vs. 3: 4.592P <0.05</p> <p>Developmental Trajectory Analysis : Multiple linear regression analyses showed that the advantage of implanting children before 12 months of age versus waiting until the child is</p>

= 29.9 months; SD, range NR); (group 3)
 N = 21 between 37 and 48 months (mean age at implant = 40.8 months; SD, range NR) (group 4)

between ages 1 and 2 years only is evident in receptive language skill development, not in expressive language and word recognition skill development

Compared to normal hearing subjects, the vast majority of the children had delayed language skills, regardless of the age at which they received their CIs; however, there was a trend for more children in the younger age-at-implantation groups to perform within 2 SDs of the mean of normal-hearing children than for children in the older age-at-implantation groups



Leigh 2013	retrospective cohort study Included only children with normal to borderline cognitive status (no greater than one standard deviation below the mean), no medical condition affecting communication development, no	n=35 ≤ 12 months mean age at implant: NR	n=85 > 12 months mean age at implant: NR. Range: 13-24 months	bilateral: 63% in the ≤ 12 months group, 25% in the 12 months group	Australia	3 years	<p>Word recognition performance (CNC battery). % correct ≤ 12 months: words: 51%, phonemes: 79% > 12 months: -words: 52%, phonemes: 78% p: 0.821 and p:0.786 respectively no significant correlation with age at implant (r=-0.65, p<0.001)</p> <p>Outcome compared at different chronological ages</p> <p>Receptive communication Rossetti Infant Toddler Language Scale (RI-TLS) receptive language delay ≤ 12 months: -0.64 years</p>

	specific language impairment						<p>> 12 months: -1.36 years p<0.001 showed significant negative correlation with age at implant (r=-0.65, p<0.001) <u>Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT) average standard score</u> ≤ 12 months: 91; within the normal range for their hearing peers > 12 months: 81: language delay p:0.033 showed significant negative correlation with age at implant (r=-0.48, p<0.001) Expressive communication (Diagnostic Evaluation of Articulation and Phonology – DEAP) showed significant negative correlation with age at implant (r=-0.43, p: 0.014)</p> <p>Children who received their cochlear implant by 12 months of age demonstrated language growth rates equivalent to their normally hearing peers and achieved age appropriate receptive language scores 3 years postimplant. The children who received their cochlear implant between 13 and 24 months demonstrated a significant language delay at 3 years postimplant.</p>
Lesinski - Schiedat 2004	retrospective cohort study Inclusion/exclusion of children with comorbidity/risk factor of poor audiological/communication outcomes NR	n=27 <12 months mean age at implant: 0.8 years (range 4-11 months)	n=89 ≥12 months mean age at implant: 1.6 years (range 12-24)	unilateral	Germany	2 years	<p>Outcome compared at different chronological ages</p> <p>Word recognition performance (TAPS (Test of Auditory Perception of Speech for children))</p> <p>Word understanding at the age of 2.5 years</p>

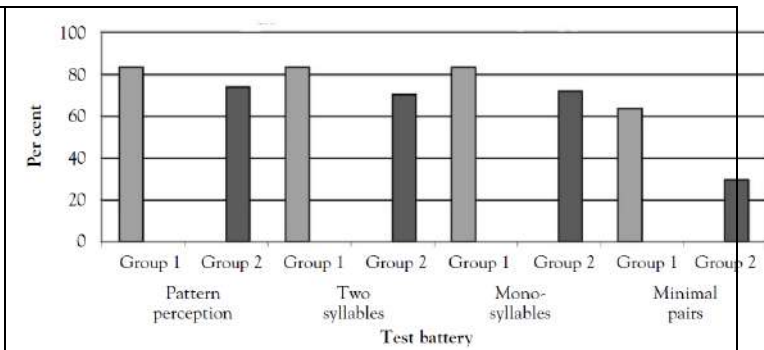


Figure 5: Word understanding (closed set) at the age of 2.5 years.

Pattern perception, monosyllables, disyllables: different of 10% favouring <12 months groups

Minimal pairs recognition:

<12 months: 63%

≥12 months: 29%

Speech understanding at the age of 2.5 years

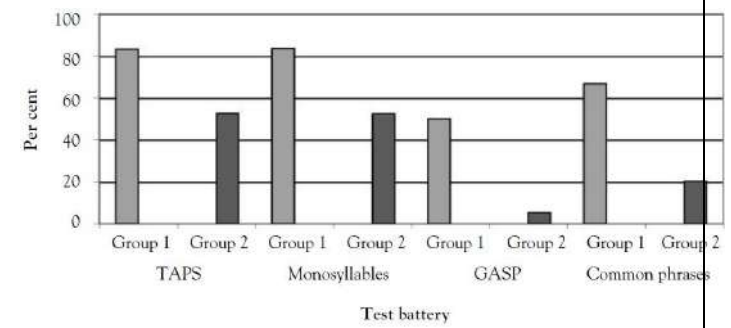


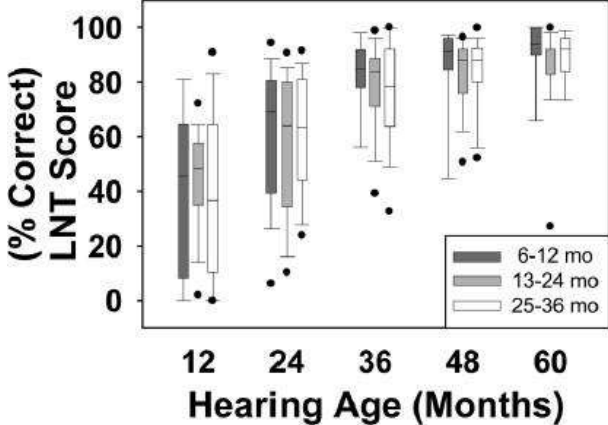
Figure 6: Speech understanding (open set) at the age of 2.5 years.

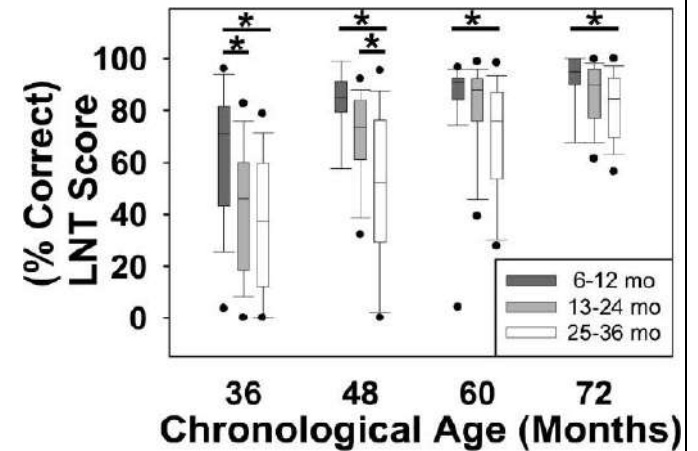
Difference of 30-40% in all tests favouring <12 months group

Anesthesiological complications : none

Surgical complications

							<12 months: The youngest child in group 1 (aged 0.4 years) required 24-hour intensive medical care after the implantation due to severe lack of blood volume <u>Wound complication</u> : none <u>Facial nerve paralysis</u> : none
Mitchell 2019	retrospective cohort study participants with risk factors for auditory development included and addressed in the regression analysis	n=29 <12 months mean age at implantation: 10.26 months (SD 1.29)	n=82 ≥12 months mean age at implantation: 16.33 (SD 3.33) months	unilateral and bilateral	US	2 years	Outcome compared at different time since surgery Receptive communication (PLS-AC subscale: comprehension of spoken language Multivariate regression analysis Ratio of geometric means group ≥12 months vs group <12 months: 0.82 (95%CI 0.74-0.90) in favour of < 12 months
Ozieblo 2020	retrospective cohort study excluded participants with high risk factors for auditory development	n:111 with pathogenic variants in the DFNB1 locus. < 12 months mean age at implant: NR	n=85 with pathogenic variants in the DFNB1 locus. ≥12 months mean age at implant: NR	not reported	Poland	9 months	Outcome compared at different time since surgery Auditory performance LittleEARS questionnaire (LEAQ) scores Results at 9 month FU after CI < 12 months: 27.60(SD 0.59) ≥12 months: 28.38 (SD 0.76) p:NS As at the ninth month test interval, the children implanted very early were younger than the children implanted early by 4.76 months on average. In this context, our findings that early and very early implanted children have equal LEAQ scores after 9 months of CI use indicates that very early implanted children have an auditory development closer to that expected in normally hearing children
Tajudeen 2010	retrospective cohort study excluded participants with additional disabilities	n= 35 ≤12 months mean age at implant: 10.19; SD, range NR months	n= 82 >12 months n= 49 : 13-24 months mean age at implant: 18.28 ; SD,	bilateral≤12: 34% < 12: 21%	US	6 years	Speech perception LNT-easy. When LNT-easy scores were not available for a specific testing date, scores were predicted based on the other speech perception tests given on that testing date. The predictive functions were based on linear regression analyses done using scatterplots of LNT easy scores as a function of one of the other measures: GASP words, MLNT hard words, Common

			<p>range NR months n:33 25-36 months mean age at implant:29. 57 months; SD, range NR</p>			<p>Phrases sentences in quiet, LNT hard words and PBK words score.</p> <p>Comparison at a given chronological age and at difference time since CI implant</p>  <table border="1"> <caption>Approximate data from the box plot</caption> <thead> <tr> <th>Hearing Age (Months)</th> <th>Group</th> <th>Median (% Correct)</th> <th>Q1 (%)</th> <th>Q3 (%)</th> <th>Min (%)</th> <th>Max (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">12</td> <td>6-12 mo</td> <td>45</td> <td>10</td> <td>65</td> <td>0</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>13-24 mo</td> <td>55</td> <td>35</td> <td>65</td> <td>0</td> <td>85</td> </tr> <tr> <td>25-36 mo</td> <td>65</td> <td>45</td> <td>75</td> <td>0</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">24</td> <td>6-12 mo</td> <td>75</td> <td>45</td> <td>85</td> <td>10</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>13-24 mo</td> <td>65</td> <td>45</td> <td>85</td> <td>10</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td>25-36 mo</td> <td>75</td> <td>55</td> <td>85</td> <td>25</td> <td>95</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">36</td> <td>6-12 mo</td> <td>85</td> <td>75</td> <td>95</td> <td>55</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>13-24 mo</td> <td>85</td> <td>75</td> <td>95</td> <td>40</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>25-36 mo</td> <td>85</td> <td>75</td> <td>95</td> <td>55</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">48</td> <td>6-12 mo</td> <td>95</td> <td>85</td> <td>100</td> <td>65</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>13-24 mo</td> <td>95</td> <td>85</td> <td>100</td> <td>55</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>25-36 mo</td> <td>95</td> <td>85</td> <td>100</td> <td>65</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">60</td> <td>6-12 mo</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>100</td> <td>75</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>13-24 mo</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>100</td> <td>75</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>25-36 mo</td> <td>95</td> <td>90</td> <td>100</td> <td>75</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	Hearing Age (Months)	Group	Median (% Correct)	Q1 (%)	Q3 (%)	Min (%)	Max (%)	12	6-12 mo	45	10	65	0	85	13-24 mo	55	35	65	0	85	25-36 mo	65	45	75	0	95	24	6-12 mo	75	45	85	10	95	13-24 mo	65	45	85	10	95	25-36 mo	75	55	85	25	95	36	6-12 mo	85	75	95	55	100	13-24 mo	85	75	95	40	100	25-36 mo	85	75	95	55	100	48	6-12 mo	95	85	100	65	100	13-24 mo	95	85	100	55	100	25-36 mo	95	85	100	65	100	60	6-12 mo	95	90	100	75	100	13-24 mo	95	90	100	75	100	25-36 mo	95	90	100	75	100
Hearing Age (Months)	Group	Median (% Correct)	Q1 (%)	Q3 (%)	Min (%)	Max (%)																																																																																																						
12	6-12 mo	45	10	65	0	85																																																																																																						
	13-24 mo	55	35	65	0	85																																																																																																						
	25-36 mo	65	45	75	0	95																																																																																																						
24	6-12 mo	75	45	85	10	95																																																																																																						
	13-24 mo	65	45	85	10	95																																																																																																						
	25-36 mo	75	55	85	25	95																																																																																																						
36	6-12 mo	85	75	95	55	100																																																																																																						
	13-24 mo	85	75	95	40	100																																																																																																						
	25-36 mo	85	75	95	55	100																																																																																																						
48	6-12 mo	95	85	100	65	100																																																																																																						
	13-24 mo	95	85	100	55	100																																																																																																						
	25-36 mo	95	85	100	65	100																																																																																																						
60	6-12 mo	95	90	100	75	100																																																																																																						
	13-24 mo	95	90	100	75	100																																																																																																						
	25-36 mo	95	90	100	75	100																																																																																																						



Children implanted at 6-12 months significantly outperformed children implanted at 25-36 months when the comparison was done at three years of age, four, five, or six years old

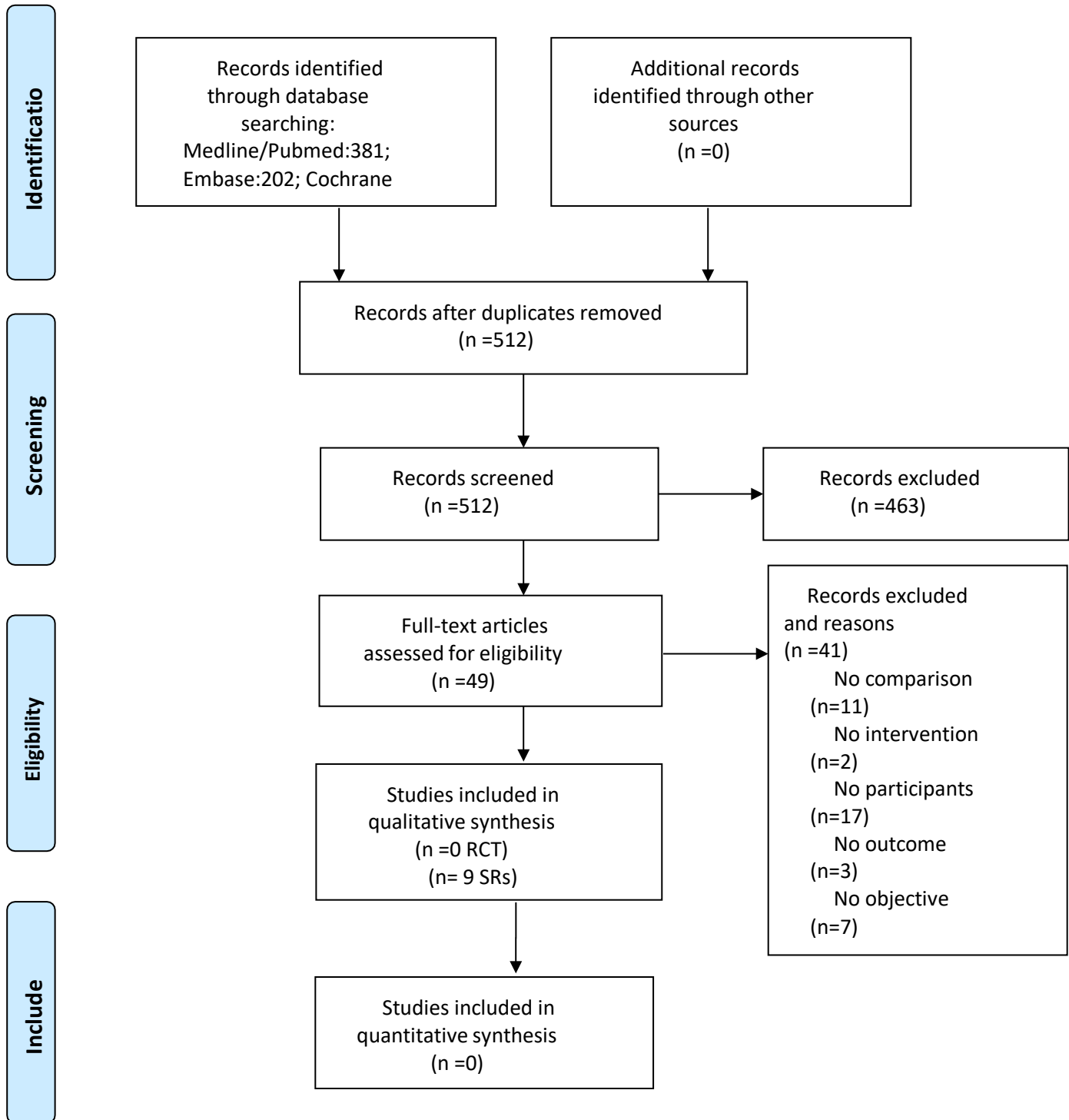
There is a clear advantage for earlier implanted children over later implanted children when compared at the same age, but not when compared at the same time after implantation with regards to speech perception.

Developmental Trajectory Analysis Multiple linear regression adjusting for covariates (gender, bilateral use, BPTA), showed that those implanted within the first year of life still have a statistically significant ($p < 0.001$) mean advantage of 9% LNT-easy word scores over those implanted in the second year and a statistically significant ($p < 0.001$) 16.4% advantage in LNT-easy word scores over those implanted in the third year of life

APPENDICE H
PRISMA FLOW; ETD
Q7



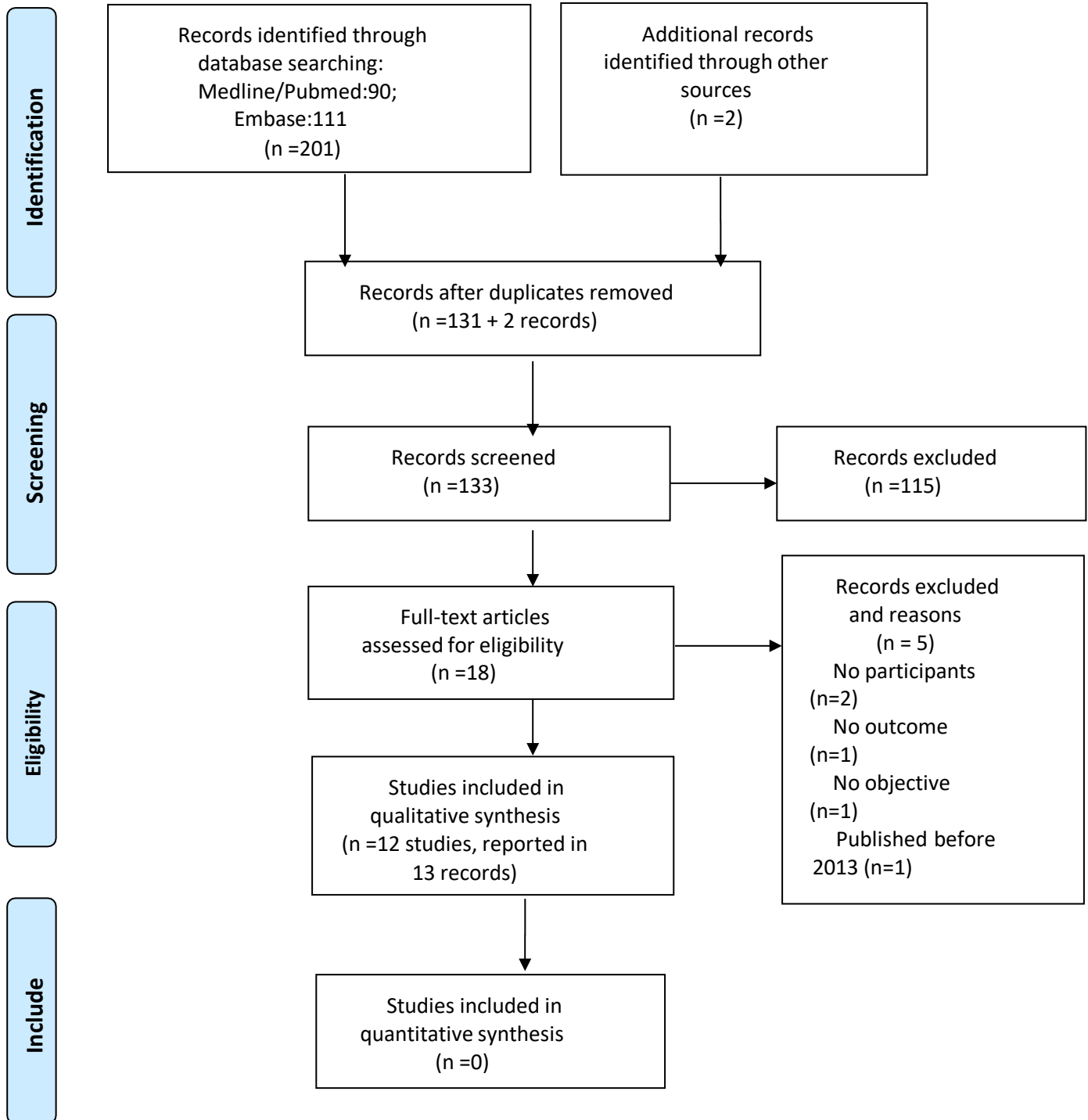
PRISMA Flow Diagram Q7: In un bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) rispetto all'impianto cocleare monolaterale?





PRISMA Flow Diagram Q7

* Ricerca bibliografica studi primari pubblicati tra luglio 2013 al 6 giugno 2023



DOMANDA

Dovrebbe essere utilizzato impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) vs impianto cocleare monilaterale essere utilizzato per bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive)

POPULATION:	bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive)
INTERVENTION:	essere utilizzato impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale)
COMPARISON:	impianto cocleare monilaterale
MAIN OUTCOMES:	Percezione del linguaggio nel silenzio ; Percezione del linguaggio nel rumore ; Localizzazione; Sviluppo del linguaggio ; Benefici soggettivi; Apprendimento scolastico; Funzione vestibolare ; Vertigini post-intervento ; Complicanze cutanee ; Liquorrea.
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>Una perdita uditiva permanente, in età infantile, può avere conseguenze negative che si verificano lungo tutto l'arco di vita di un soggetto e della sua famiglia. La sua identificazione precoce, così come un intervento appropriato che ripristini, qualora possibile, un udito binaurale, sono da considerarsi quindi cruciali per garantire uno sviluppo positivo delle abilità uditive, linguistiche, cognitive, accademiche e socio-emotivo relazionali del bambino, nonché per salvaguardare l'equilibrio ed il benessere familiare.</p> <p>Vi è ormai da molto tempo evidenza consolidata in letteratura che in caso di una perdita uditiva di grado severo-profondo, l'impianto cocleare (IC) sia il gold standard per il ripristino delle capacità uditive, sia in età adulta che pediatrica. Tuttavia, esistono poche e non universalmente condivise linee guida riguardanti i criteri di candidabilità all'IC. Inoltre, la qualità degli studi pubblicati relativi all'argomento è scadente con mancanza di metanalisi e studi randomizzati.</p> <p>Essendo il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) Italiano un sistema pubblico di carattere "universalistico", finanziato dallo Stato stesso, che garantisce l'assistenza sanitaria a tutti i cittadini, anche l'intervento di IC e i successivi controlli ad esso connessi sono a carico del SSN</p>	

	<p>stesso. Essendo una procedura con costi ragguardevoli, è necessario raccogliere le evidenze circa la efficacia e la costo-efficacia dell'intervento di IC bilaterale, in maniera da guidare i processi di selezione dei pazienti per questa procedura.</p> <p>Per comprendere i reali benefici, eventi avversi e la costo-efficacia dell'IC bilaterale rispetto all'IC monolaterale nei soggetti al di sotto dei 18 anni, si è ritenuto necessario formulare il presente quesito.</p>	
Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: In un bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) rispetto all'impianto cocleare monolaterale?</p> <p>I: impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale)</p> <p>C impianto cocleare unilaterale</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Quarantanove revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Per gli esiti desiderabili sono state considerate 4 revisioni sistematiche (Bond 2009, Forli 2001, Lammers 2014, Sparreboom 2010). In seguito alla analisi della sovrapposizione degli studi primari inclusi in queste revisioni (vedi Appendice 2), la revisione di Bond 2009 non è stata ulteriormente considerata in quanto includeva 4 studi tutti inclusi anche nelle altre revisioni. A causa della eterogeneità degli studi primari per disegno, caratteristiche dei partecipanti, misure di esito utilizzate, nessuna revisione effettuò meta-analisi dei risultati. Per evitare di contare più di una volta i risultati degli stessi studi, dalla revisione di Lammers 2014 sono stati estratti i risultati di tutti gli studi, da Sparreboom 2010 sono stati estratti i risultati solo degli studi inclusi che non sono stati inclusi in Lammers 2014, dalla revisione di Forli 2011 sono stati estratti solo i dati degli studi non inclusi in nessuna delle altre revisioni. In totale, le revisioni includono 27 studi (35 articoli) con un totale di 673 partecipanti. L'età media dei partecipanti varia da 1 a 18 anni. Tutte le revisioni includono bambini con sordità per qualunque causa. Nessuna revisione specifica quanti partecipanti avevano disabilità cognitiva.</p> <p>Dal momento che la revisione sistematica più recente ha effettuato la ricerca bibliografica fino a luglio 2013, è stata condotta una ulteriore ricerca bibliografica per cercare gli studi primari da luglio 2013 al 6 giugno 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 131 records; 17 studi, riportati in 18 articoli,</p>	

sono stati acquisiti in full text e 12 studi (13 articoli) sono stati inclusi, con un totale di 569 partecipanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione). Tre studi sono comparativi e confrontano bambini con impianto unilaterale o bilaterale (Garcia 2015, Yıldırım Gokay 2020, Sarant 2014 & 2015). Tutti gli altri studi primari sono serie di casi non controllate; 3 effettuano una valutazione cross sectional confrontando le capacità uditive con un solo o entrambi gli impianti attivati (Almeida 2018, Asp 2015, Galvin 2017); i rimanenti confrontano le capacità uditive prima e dopo il secondo impianto.

Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2022, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto.




È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare (appendice 3). Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

Per una descrizione dettagliata delle revisioni sistematiche si veda appendice 4.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne una (Lammers 2014) la cui qualità è stata giudicata bassa. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 37.5% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato. Complessivamente la qualità del reporting è bassa in tutte le revisioni, anche a causa della elevata eterogeneità degli studi per quanto riguarda la modalità di valutazione degli esiti, che rende estremamente difficoltosa una sintesi dei dati. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda appendice 5.

Per una descrizione dettagliata degli studi primari pubblicati dopo il 2013 si veda appendice 6.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Percezione del linguaggio nel silenzio	<p>Revisioni sistematiche (RS): Lammers 2014, Sparreboom 2010, Forli 2011. Studi primari: Almeida 2018, Asp 2015, Baron 2019, Bianchin 2017, Forli 2023, Reeder 2016, Yıldırım Gokay & Yuçel 2021.</p> <ul style="list-style-type: none"> 16 studi, 552 partecipanti: in favore di bilaterale 10/16, più uno a favore solo a 1 anno di FU, ma non a 2 e 3 anni 	(16 studi osservazionali) ^{1-7, 10, 12, 16}	⊕○○○ Molto bassa ^a

Audiometria	studio primario (Escorihuela García 2015) <ul style="list-style-type: none"> 1 studio, 88 partecipanti: non differenze significative 	(1 studio osservazionale) ⁶	
Percezione del linguaggio nel rumore	RS: Lammers 2014, Sparreboom 2010, Forli 2011. Studi primari: Almeida 2018, Asp 2015, Baron 2019, Bianchin 2017, Cullington 2017, Forli 2023, Galvin 2017, Reeder 2016, Sturm 2020. <ul style="list-style-type: none"> 23 studi, 751 partecipanti: 9/23 in favore di bilaterale; risultati variabili in funzione della fonte del suono e del rumore negli altri studi. 	(23 studi osservazionali) ^{1,8,10-12, 15}	 Molto bassa ^a
Localizzazione	RS: Lammers 2014, Sparreboom 2010, Forli 2011. Studi primari: Asp 2015, Cullington 2017, Reeder 2016. <ul style="list-style-type: none"> 12 studi, 396 partecipanti: 8/12 in favore di bilaterale; in favore di bilaterale solo in alcuni soggetti: 1/9 	(12 studi osservazionali) ^{1,2,3,5,8,12}	 Molto bassa ^a
Sviluppo del linguaggio	RS: Lammers 2014. Studi primari: Yıldırım Gokay & Yuçel 2021; Sarant 2014 e 2015 <ul style="list-style-type: none"> Linguaggio di base: 2 studi, 67 partecipanti: non differenza Capacità espressive e di comprensione: 1 studio, 50 partecipanti: in favore di bilaterale Test of Language Development-Primary (TOLD-P-4): 1 studio, 64 partecipanti: in favore di bilaterale Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-4): 1 studio, 91 partecipanti: in favore di bilaterale Preschool Language Scale (PLS-4) total score: 1 studio, 91 partecipanti: non differenze significative Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF -4) composite score: 1 studio, 91 partecipanti: non differenza 	(5 studi osservazionali) ^{2,13,14,16}	 Molto bassa ^{a,b}

Benefici soggettivi	RS: Sparreboom 2010 <ul style="list-style-type: none"> 2 studi, 46 partecipanti: in favore di bilaterale 	(2 studi osservazionali) ¹	 Molto bassa ^{a,b}
Apprendimento scolastico	Studio primario: Sarant 2015 <ul style="list-style-type: none"> 1 studio, 44 partecipanti Linguaggio orale: in favore di bilaterale Matematica: in favore di bilaterale, soprattutto per bambini impiantati in giovane età Linguaggio scritto: in favore di bilaterale per bambini impiantati in giovane età Lettura: non differenze 	(1 studio osservazionale) ^{1,4}	 Molto bassa ^{a,b}
<p>1. Sparreboom, M., van Schoonhoven, J., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Grolman, W., Maat, B.. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in children: a systematic review. <i>Otol Neurotol</i>; Sep 2010.</p> <p>2. Lammers, M. J., van der Heijden, G. J., Pourier, V. E., Grolman, W.. Bilateral cochlear implantation in children: a systematic review and best-evidence synthesis. <i>Laryngoscope</i>; Jul 2014.</p> <p>3. Forli, F., Arslan, E., Bellelli, S., Burdo, S., Mancini, P., Martini, A., Miccoli, M., Quaranta, N., Berrettini, S.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in paediatric patients. <i>Acta Otorhinolaryngol Ital</i>; Oct 2011.</p> <p>Studi primari:</p> <p>1. Almeida GFL, Martins MF, Costa LBAD, Costa OAD, Martinho de Carvalho AC. Sequential bilateral cochlear implant: results in children and adolescents. <i>Braz J Otorhinolaryngol</i>. 2019 Nov-Dec;85(6):774-779.</p> <p>2. Asp F, Mäki-Torkko E, Karltorp E, Harder H, Hergils L, Eskilsson G, Stenfelt S. A longitudinal study of the bilateral benefit in children with bilateral cochlear implants. <i>Int J Audiol</i>. 2015 Feb;54(2):77-88.</p> <p>3. Baron S, Blanchard M, Parodi M, Rouillon I, Loundon N. Sequential bilateral cochlear implants in children and adolescents: Outcomes and prognostic factors. <i>Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis</i>. 2019 Apr;136(2):69-73.</p> <p>4. Bianchin G, Tribi L, Formigoni P, Russo C, Polizzi V. Sequential pediatric bilateral cochlear implantation: The effect of time interval between implants. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i>. 2017 Nov;102:10-14.</p> <p>5. Cullington HE, Bele D, Brinton JC, Cooper S, Daft M, Harding J, Hatton N, Humphries J, Lutman ME, Maddocks J, Maggs J, Millward K, O'Donoghue G, Patel S, Rajput K, Salmon V, Sear T, Speers A, Wheeler A, Wilson K. United Kingdom national paediatric bilateral project: Results of professional rating scales and parent questionnaires. <i>Cochlear Implants Int</i>. 2017 Jan;18(1):23-35.</p> <p>6. Escorihuela García V, Pitarch Ribas MI, Llópez Carratalá I, Latorre Monteagudo E, Morant Ventura A, Marco Algarra J. Comparative study between unilateral and bilateral cochlear implantation in children of 1 and 2 years of age. <i>Acta Otorrinolaringol Esp</i>. 2016 May-Jun;67(3):148-55.</p> <p>7. Forli F, Bruschini L, Franciosi B, Berrettini S, Lazzarini F. Sequential bilateral cochlear implant: long-term speech perception results in children first implanted at an early age. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i>.</p> <p>8. Galvin KL, Dowell RC, van Hoesel RJ, Mok M. Speech Detection in Noise for Young Bilaterally Implanted Children: Is There Evidence of Binaural Benefit Over the Shadowed Ear Alone? <i>Ear Hear</i>. 2017 Nov/Dec;38(6):e325-e334.</p>			

	<p>9. Reeder RM, Firszt JB, Cadieux JH, Strube MJ. A Longitudinal Study in Children With Sequential Bilateral Cochlear Implants: Time Course for the Second Implanted Ear and Bilateral Performance. <i>J Speech Lang Hear Res.</i> 2017 Jan 1;60(1):276-287.</p> <p>10. Sarant J, Harris D, Bennet L, Bant S. Bilateral versus unilateral cochlear implants in children: a study of spoken language outcomes. <i>Ear Hear.</i> 2014 Jul-Aug;35(4):396-409.</p> <p>11. Sarant JZ, Harris DC, Bennet LA. Academic Outcomes for School-Aged Children With Severe-Profound Hearing Loss and Early Unilateral and Bilateral Cochlear Implants. <i>J Speech Lang Hear Res.</i> 2015 Jun;58(3):1017-32</p> <p>12. Sturm JJ, Kuhlmeiy M, Alexiades G, Hoffman R, Kim AH. Comparison of Speech Performance in Bimodal versus Bilateral Cochlear Implant Users. <i>Laryngoscope.</i> 2021 Apr;131(4):E1322-E1327.</p> <p>13. Yıldırım Gökay N, Yücel E. Bilateral cochlear implantation: an assessment of language sub-skills and phoneme recognition in school-aged children. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2021 Jun;278(6):2093-2100.</p> <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di distorsione: gli studi non aggiustano per i principali fattori di confondimento</p> <p>b. Abbassiamo di un livello per imprecisione della stima: meno di 100 partecipanti.</p>	
--	---	--

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?


GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ● Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: In un bambino (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) è indicato l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) rispetto all'impianto cocleare monolaterale?</p> <p>I: impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale)</p> <p>C impianto cocleare unilaterale</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Quarantanove revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Per gli esiti desiderabili sono state considerate 5 revisioni sistematiche (Bond 2009, Forli 2001, Lammers 2014, Sparreboom 2010, Pakdaman 2012). In seguito alla analisi della sovrapposizione degli studi primari inclusi in queste revisioni (vedi Appendice 2), la revisione di Bond 2009 non è stata ulteriormente considerata in quanto includeva 4 studi tutti inclusi anche nelle altre revisioni. A causa della eterogeneità degli studi primari per disegno, caratteristiche dei partecipanti, misure di esito utilizzate, nessuna revisione effettuò meta-analisi dei risultati. Per evitare di contare più di una volta i risultati degli stessi studi, dalla revisione di Lammers 2014 sono stati estratti i risultati di tutti gli studi, da Sparreboom 2010 sono stati estratti i risultati solo degli studi inclusi che non sono stati inclusi in</p>	

Lammers 2014, dalla revisione di Forli 2011 sono stati estratti solo i dati degli studi non inclusi in nessuna delle altre revisioni. In totale, le revisioni includono 27 studi (35 articoli) con un totale di 673 partecipanti. L'età media dei partecipanti varia da 1 a 18 anni. Tutte le revisioni includono bambini con sordità per qualunque causa. Nessuna revisione specifica quanti partecipanti avevano disabilità cognitiva. Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 4 revisioni (Ekman 2022, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto. È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare (appendice 3). Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

Per una descrizione dettagliata delle revisioni sistematiche si veda appendice 4. La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni tranne una (Lammers 2014) la cui qualità è stata giudicata bassa. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 37.5% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato. Complessivamente la qualità del reporting è bassa in tutte le revisioni, anche a causa della elevata eterogeneità degli studi per quanto riguarda la modalità di valutazione degli esiti, che rende estremamente difficoltosa una sintesi dei dati. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda appendice 5.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Funzione vestibolare	<p>RS: Gerdson 2022, Yong 2018</p> <p>1. Caloric test</p> <p>7 studi, 188 partecipanti</p> <p>Deterioramento significativo: 2/7 studi</p> <p>2. Rotatory chair test</p> <p>3 studi, 96 partecipanti</p> <p>Non alterazioni in tutti gli studi</p> <p>3.(v)HIT</p>	(studi osservazionali) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa

	<p>3 studi, 49 partecipanti</p> <p>Non alterazioni in tutti gli studi</p> <p>4.cVEMP</p> <p>15 studi, 335 partecipanti</p> <p>Deterioramento significativo 6/15 studi</p> <p>5.oVEMP</p> <p>5 studi, 62 partecipanti</p> <p>Deterioramento significativo: 3/5 studi</p>			
Vertigini post-intervento	<p>RS: Hansel 2018</p> <p>24 studi, 5225 partecipanti:</p> <p>0-9 anni: 47/3169 (1.5%)</p> <p>10-19 anni: 6/143 (4.2%)</p>	(24 studi osservazionali) ³	⊕⊕○○ Bassa	
Complicanze cutanee	<p>RS: Ekman 2022 17 studi, 10265 impianti</p> <p>1. Frequenza totale complicanze cutanee: 1.88% (95%CI -0.8-4.53);</p> <p>2. Frequenza infezioni cutanee: 0.78% (95%CI -0.8-2.35);</p> <p>3. Frequenza complicanze cutanee non specificate: 0.32% (95% CI -1–1.69);</p> <p>4. Frequenza ematoma: 0.49% (95% CI -0.4-1.35);</p> <p>5. Frequenza deiscenza della ferita: 0.07% (95% CI -0.1 to 0.26);</p> <p>6. Frequenza sieroma: 0.24 (95%CI 0.05 – 0.4).</p>	(17 studi osservazionali) ⁴	⊕⊕○○ Bassa	

	Liquorrea RS: Pakdaman 2012 <ul style="list-style-type: none"> ● 22 studi, 311 impianti ● Displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno: OR 0.55 (95%CI 0.23-1.99) 	(11 studi osservazionali) ⁵	 Bassa	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D.. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. J Otolaryngol Head Neck Surg; May 22 2019. 2. Gerdson, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. Front Pediatr; 2022. 3. Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. Laryngoscope; Sep 2018. 4. Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. Laryngoscope; Feb 2023. 5. Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg; Feb 2012. 				

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza dell'evidenza è stata giudicata molto bassa in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento, e per imprecisione.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p>	<p>Quanto si evince dallo studio di Bhamjee 2019 rispetto alle incertezze di eseguire un impianto cocleare bilaterale, viene direttamente esperito dai clinici che compongono il panel anche nella pratica clinica: le famiglie e i ragazzi stessi,</p>

uncertainty or variability
o No important uncertainty or variability

Due studi sono stati inclusi (Bhamjee 2019, Peters 2010) .

Lo studio di Bhamjee 2019 è uno studio osservazionale, dove è stata condotta una indagine su sei programmi di impianto cocleare (IC) in Sud Africa (SA). Lo scopo dello studio è quindi quello di determinare le sfide percepite dai genitori relative al processo di impianto cocleare pediatrico e ai servizi di supporto ricevuti in SA.

Il campione dello studio comprendeva 82 genitori di pazienti con IC pediatrico (≤ 18 anni) con almeno 12 mesi di esperienza nell'IC, di cui il 78,05% ($n = 64/82$) erano madri e l'1,95% ($n = 18/82$) erano padri. I genitori dovevano rispondere un questionario autosomministrato, che comprendeva cinque sottosezioni (dati demografici dei genitori; dati demografici dei destinatari di IC pediatrici; processo di IC; servizi educativi e di supporto ricevuti) e includeva domande chiuse e aperte (36 domande in totale). Otto domande incluse nel questionario sono state adattate dal questionario Children with cochlear Implants: Parental Perspectives (CCIPP).

In tabella 1 si presentano le barriere percepite dai genitori che impediscono al bambino di ottenere un secondo impianto.

Barriere all'impianto cocleare bilaterale (n = 24)	% (n)
Costi finanziari e finanziamento della seconda procedura di impianto	91.67 (22)
Costi finanziari e finanziamento della manutenzione del dispositivo	75.00 (18)
Incertezza dei benefici di un secondo impianto per mio figlio	41.67 (10)
Stress di avere mio figlio sottoposto a un secondo intervento chirurgico (ansia chirurgica)	33.33 (8)
Non raccomandato dal team CI	29.17 (7)
Preoccupato per lo svantaggio di distruggere qualsiasi udito residuo	25.00 (6)
Indecisione/incertezza familiare	20.83 (5)
Mancanza di informazioni/supporto da parte del centro CI	12.50 (3)

Lo studio di Peters 2010 è uno studio osservazionale che tramite un sondaggio online ha esaminato l'esperienza dell'impianto e l'opinione degli esperti sulle indicazioni, motivazioni e controindicazioni per la candidatura bilaterale all'IC per quattro gruppi di potenziali candidati bilaterali: bambini impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale, adulti impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale impianto, bambini di nuova diagnosi per impianto simultaneo e adulti di nuova diagnosi per impianto simultaneo.

Il sondaggio comprendeva 59 domande, principalmente a scelta multipla, suddivise in cinque sezioni. La prima sezione riguardava domande generali sull'esperienza complessiva di IC. Le seguenti quattro sezioni ponevano domande relative alle pratiche cliniche e opinioni sulle questioni relative alla candidatura bilaterale di CI per ciascuno dei potenziali gruppi di candidati.

quando abbiano l'età per partecipare al processo decisionale, a volte appaiono incerti sui benefici che l'impianto bilaterale può offrire loro. Le incertezze sono maggiori nelle situazioni di impianto cocleare sequenziale rispetto all'impianto cocleare simultaneo e aumentano all'aumentare del tempo che intercorre tra primo e secondo impianto, nel caso d'impianto bilaterale sequenziale.

Il sondaggio è stato inviato a 35 cliniche CI situate in Europa, Australia, Stati Uniti e Canada che sono state identificate come cliniche IC esperte con esperienza con > 250 utenti di impianti cocleari.

Il 71% (25/35) delle cliniche IC contattate ha completato il sondaggio. Venti (80%) dei rispondenti erano chirurghi dell'orecchio, del naso e della gola e cinque (20%) erano audiologi. Le cliniche si trovavano in Europa (13), Australia (1), Canada (1) e Stati Uniti (10). Le cliniche europee includono Germania (3), Svizzera (2), Spagna (2) e una in Austria, Belgio, Francia, Italia, Norvegia e Regno Unito.

La tabella 2 mostra la percentuale di rispondenti che hanno valutato come alte o molto alte varie motivazioni di genitore/paziente per BIC pediatrico e adulto, simultaneo e sequenziale.

Tabella 2. Percentuale di intervistati che valuta ogni possibile ragione come una motivazione alta o molto alta per prendere in considerazione gli impianti bilaterali da parte dei genitori di bambini sordi

Possible Motivation/Reasons Ratings	Newly Diagnosed Children	Unilaterally Implanted Children
Entering mainstream school	74	85
Adult education	NA	NA
Employment skill needs	NA	NA
Poor speech understanding and language skills development to date/overall for adults	56	74
Difficulties hearing in noisy situations	78	78
Difficulties listening in large rooms or spaces	70	62
Difficulties localizing sounds in the daily environment	82	78
Believe their child will be/they will feel safer with two ears	77	59
Are concerned they are not doing well enough with only one ear	NA	NA
Believe if one CI does not work the other is available to fall back on	74	74
Poor school grades for school-aged children	46	50
One surgery, one anesthetic, one healing process instead of two	56	NA
Parents want the best for their child and believe the best is two CIs	89	82
Two deaf ear diagnosed therefore two implants are requested by	37	44
To make life easier	62	62
To bring them closer to their normal-hearing peers	73	65
To capture the better ear	44	39
Improved quality of life	82	74
To enable learning language to occur as far as possible all the time, known as incidental learning	74	67

NA = not applicable; CI = cochlear implant.

	<p>Le motivazioni più votate erano ottenere un udito migliore nel rumore, nella localizzazione del suono e nella qualità della vita. Ulteriori motivazioni molto apprezzate includono l'inserimento scolastico tradizionale, l'avere un secondo IC come backup e i genitori che desiderano il meglio per i propri figli.</p>	
<p>Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> Favors the comparison <input type="radio"/> Probably favors the comparison <input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison <input checked="" type="radio"/> Probably favors the intervention <input type="radio"/> Favors the intervention <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know </p>		
<p>Resources required How large are the resource requirements (costs)?"</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p> <input type="radio"/> Large costs <input checked="" type="radio"/> Moderate costs <input type="radio"/> Negligible costs and savings <input type="radio"/> Moderate savings <input type="radio"/> Large savings <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know </p>	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 9 aprile 2023. Sono stati individuati 296 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso. Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p>	<p>Il costo elevato del doppio impianto è in parte controbilanciato da una possibile riduzione nel lungo periodo dei costi indiretti legati alle spese sanitarie, di supporto scolastico ed educativo, grazie al beneficio che l'impianto cocleare porta nello sviluppo del linguaggio e negli apprendimenti scolastici.</p>

Voce	Costi
Valutazione procedurale	
Otorinologia	35,00 euro
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro
Risonanza magnetica	90,00 euro
TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio interno, roccia petrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia 1.600,00 euro	1.600,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella coclea) compresi mastoidectomia	2.400,00 euro
Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro
Valutazione post-procedurale	
Mappaggio per impianto cocleare bilaterale	64,00
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Nessuno studio incluso.</p>	
--	--------------------------------	--

Cost effectiveness
Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 45 articoli; tre studi sono stati inclusi (Bond 2009, Perez-Martin 2017, Swami 2021).</p> <p>In Bond 2009 è stato costruito un modello di Markov considerando pazienti con ipoacusia bilaterale grave-profonda e risultati con protesi acustiche insufficienti. È stata considerata la prospettiva del terzo pagatore del sistema sanitario inglese e un orizzonte temporale per tutta la durata della vita. Per le utilities sono state considerate le risposte al questionario HIU3 ottenute da 24 pazienti, mentre per i costi sono stati considerati solo quelli diretti (costi degli impianti, delle complicanze, riabilitazione, ecc) e non i costi indiretti.</p> <p>Nello studio di Perez-Martin 2017 è stato costruito un modello di Markov considerando pazienti con ipoacusia bilaterale grave-profonda e risultati con protesi acustiche insufficienti. È stata considerata la prospettiva del terzo pagatore del sistema sanitario spagnolo e un orizzonte temporale per tutta la durata della vita. Per le utilities sono state considerate le risposte al questionario HIU3 ottenute dallo studio di Lammers et al. del 2011, mentre per i costi sono stati considerati solo quelli diretti (costi degli impianti, delle complicanze, riabilitazione, ecc) e non i costi indiretti.</p> <p>Nello studio di Swami 2021 sono stati considerati pazienti con ipoacusia bilaterale grave-profonda e risultati con protesi acustiche insufficienti. È stata considerata la prospettiva del terzo pagatore e un orizzonte temporale per tutta la durata della vita. Per le utilities sono state considerate le risposte al questionario HIU3 ottenute da 59 pazienti trattati in un unico centro terziario in India, mentre per i costi sono stati considerati solo quelli diretti (costi degli impianti, delle complicanze, riabilitazione, ecc) e non i costi indiretti.</p> <p>Di seguito i risultati principali dei tre studi.</p>	

Autore, anno	Paese Prosp.	Trt vs. Ctrl	Costi base Trt	Costi base Ctrl	Incr. costi	QALY	Incr. QALY	ICER	WTP	Note
Bond, 2009	UK SSN	BCI(sim) vs UCI	80,546 sterline	60,441 sterline	27,105 sterline	16.51	0.67	40,410 Sterline per QALY	£ 30,000 per QALY	Simultaneous bilateral implant becomes cost-effective when a discount of approximately 75% is offered on the cost of the second implant system
Bond, 2009	UK SSN	BCI(seq) vs UCI	93,098 sterline	60,441 sterline	32,657 sterline	16.45	0.60	54,098 Sterline per QALY	£ 30,000 per QALY	Simultaneous bilateral implant becomes cost-effective when a discount of approximately 60% is offered on the cost of the second implant system
Martin, 2017	Spagna SSN	BCI (sim) vs UCI			32,649 Euro		3.163	10,323 euro per QALY	30,000 euro per QALY	BCI cost-effective in all cases
Martin, 2017	Spagna SSN	BCI (seq) vs UCI			37,109 Euro		3.163	11,733 euro per QALY	30,000 euro per QALY	BCI cost-effective in all cases
Swami, 2021	India	BCI vs UCI	31,895 USD	63,409 USD			0.253	1,997 USD per QALY	PIL del 2018 (2,016 USD)	BCI cost-effective

In conclusione,

l'impianto cocleare bilaterale simultaneo o sequenziale risulta costo-efficace rispetto all'impianto cocleare unilaterale in bambini considerati pazienti con ipoacusia bilaterale grave-profonda e risultati con protesi acustiche insufficienti.

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI

- Reduced
- Probably reduced
- Probably no impact
- Probably increased
- Increased
- Varies
- Don't know

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Nessuno studio è stato incluso.

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

In assenza di studi pubblicati e sulla base della propria esperienza clinica, il panel ritiene che la possibilità di accedere all'impianto cocleare bilaterale rispetto al monolaterale non abbia probabilmente impatto sull'equità. Grazie alla regolamentazione del Sistema Sanitario Nazionale, le cure sono generalmente garantite su tutto il territorio italiano e quindi ogni paziente può accedere

		all'impianto cocleare bilaterale qualora ci siano le condizioni cliniche per averne beneficio.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Sono stati inclusi tre studi (Peters 2010, Rak 2019, Samuel 2016).</p> <p>Lo studio di Peters 2010 è uno studio osservazionale che tramite un sondaggio online ha esaminato l'esperienza dell'impianto e l'opinione degli esperti sulle indicazioni, motivazioni e controindicazioni per la candidatura bilaterale all'impianto cocleare (IC) per quattro gruppi di potenziali candidati bilaterali: bambini impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale, adulti impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale,, bambini di nuova diagnosi per impianto simultaneo e adulti di nuova diagnosi per impianto simultaneo.</p> <p>Il sondaggio comprendeva 59 domande, principalmente a scelta multipla, suddivise in cinque sezioni. La prima sezione riguardava domande generali sull'esperienza complessiva di IC. Le seguenti quattro sezioni ponevano domande relative alle pratiche cliniche e opinioni sulle questioni relative alla candidatura IC bilaterale per ciascuno dei gruppi.</p> <p>Il sondaggio è stato inviato a 35 cliniche situate in Europa, Australia, Stati Uniti e Canada che sono state identificate come cliniche IC esperte con esperienza con > 250 utenti di impianti cocleari.</p> <p>Il 71% (25/35) delle cliniche contattate ha completato il sondaggio. Venti (80%) dei rispondenti erano chirurghi dell'orecchio, del naso e della gola e cinque (20%) erano audiologi. Le cliniche si trovavano in Europa (13), Australia (1), Canada (1) e Stati Uniti (10). Le cliniche europee includono Germania (3), Svizzera (2), Spagna (2) e una in Austria, Belgio, Francia, Italia, Norvegia e Regno Unito.</p> <p>La tabella 1 mostra la percentuale di rispondenti che hanno valutato come alte o molto alte varie motivazioni di genitore/paziente per ICB pediatrico e adulto, simultaneo e sequenziale.</p> <p>Le motivazioni più votate erano ottenere un udito migliore nel rumore, nella localizzazione del suono e nella qualità della vita. Ulteriori motivazioni molto apprezzate includono l'inserimento scolastico tradizionale, l'averne un secondo IC come backup e i genitori che desiderano il meglio per i propri figli.</p>	<p>L'esecuzione delle valutazioni durante i follow-up può avere una durata un po' più lunga con impianto bilaterale rispetto al monolaterale, ma non tale da impattare sulla accettabilità.</p> <p>L'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità da parte dei genitori del bambino in quanto due impianti sono più visibili di uno, anche se gli impianti più recenti di dimensione più contenuta sono meno visibili.</p> <p>I membri del panel sottolineano l'importanza del ruolo del medico curante e della modalità con la quale il medico sottolinea o meno l'importanza dell'intervento nel favorire l'accettabilità dell'intervento.</p>

Tabella 1. Percentuale di intervistati che valuta ogni possibile ragione come una motivazione alta o molto alta per prendere in considerazione gli impianti bilaterali da parte dei genitori di bambini sordi

Possible Motivation/Reasons Ratings	Newly Diagnosed Children	Unilaterally Implanted Children
Entering mainstream school	74	85
Adult education	NA	NA
Employment skill needs	NA	NA
Poor speech understanding and language skills development to date/overall for adults	56	74
Difficulties hearing in noisy situations	78	78
Difficulties listening in large rooms or spaces	70	62
Difficulties localizing sounds in the daily environment	82	78
Believe their child will be/they will feel safer with two ears	77	59
Are concerned they are not doing well enough with only one ear	NA	NA
Believe if one CI does not work the other is available to fall back on	74	74
Poor school grades for school-aged children	46	50
One surgery, one anesthetic, one healing process instead of two	56	NA
Parents want the best for their child and believe the best is two CIs	89	82
Two deaf ear diagnosed therefore two implants are requested by	37	44
To make life easier	62	62
To bring them closer to their normal-hearing peers	73	65
To capture the better ear	44	39
Improved quality of life	82	74
To enable learning language to occur as far as possible all the time, known as incidental learning	74	67

NA = not applicable; CI = cochlear implant.

Accettabilità da parte dei clinici

Lo studio di Rak 2019 aveva lo scopo di ottenere una panoramica sulle opinioni e le pratiche delle cliniche membri del gruppo HEARRING in merito all'impianto cocleare bilaterale nei bambini e negli adulti.

Il questionario online è stato creato dal team del Comprehensive Hearing Center, Würzburg (membro del gruppo HEARRING) a maggio 2015. La versione finale del questionario consisteva in 11 domande ed è stato inviato via e-mail a tutte le 27 cliniche HEARRING. Le domande 1-5 chiedevano fatti; le domande 6-11 chiedevano pareri.

Hanno risposto ai questionari 20 esperti.

Di seguito, riportiamo le domande che riguardano l'accettabilità dell'intervento da parte dei clinici.

- Domanda 8: "Quando confronti l'IC bilaterale con l'IC unilaterale, qual è, secondo te, il beneficio maggiore per il paziente?" La migliore comprensione del parlato e la capacità di localizzazione/direzionalità sono viste come i maggiori vantaggi dell'uso dell'IC bilaterale.

	Benefit (<i>n</i> = 19)		
	Largest	Medium	Smallest
Speech comprehension in noise	13	4	2
Directionality	10	8	1
Persistent hearing capability when 1 CI is not available (e.g. broken, damaged, lost)	3	3	13

- Domanda 9: "Qual è la ragione più probabile per una migliore comprensione del parlato degli utenti di IC bilaterali?" L'eliminazione dell'effetto ombra della testa è vista come la ragione più probabile per la migliore comprensione del parlato degli utenti di IC bilaterali. Per quanto riguarda il rilevamento delle differenze interaurali, le differenze di livello di rilevamento sono considerate più vantaggiose rispetto al rilevamento delle differenze di tempo.

	Probability				
	1	2	3	4	Missing
Detection of interaural level differences	5	6	4	1	4
Detection of interaural time differences	2	3	7	3	5
Head shadow effect	10	4	1	2	3
I am not sure	1	1	1	1	16

1 = most probable; 4 less probable

- Domanda 11: "Come classifichereesti quanto segue in termini di propagazione dell'applicazione dell'IC bilaterale?" La comunicazione tra gli IC e le speciali strategie di codifica vocale sono considerate le tecnologie future che più probabilmente miglioreranno i benefici dell'uso bilaterale degli IC.

	1	2	3	Missing
Communication between the 2 CIs	6	8	2	4
Power reduction	2	7	6	5
Special speech coding strategies for bilateral CI	7	3	5	5

1 = important; 3 = less important

Soddisfazione con IC

	<p>Lo studio di Samuel 2016 è uno studio osservazionale che esplora la soddisfazione e la qualità della vita nei bambini impiantati simultaneamente o sequenzialmente. È stata sviluppata una scala che misura la soddisfazione e la qualità della vita dopo l'impianto cocleare bilaterale pediatrico (Brief Assessment of Parental Perception; BAPP).</p> <p>Nello studio sono stati reclutati bambini provenienti da 14 centri implantari del Regno Unito; i dati erano disponibili per 410 bambini. I genitori dei bambini hanno risposto il questionario.</p> <p>In generale, i risultati hanno indicato livelli molto elevati di soddisfazione per i dispositivi.</p> <p>A un anno dall'impianto, 165 su 170 (97,1%) genitori di bambini impiantati contemporaneamente e 222 su 236 (94,1%) genitori di bambini impiantati in sequenza hanno riferito che raccomanderebbero impianti o un impianto sequenziale a famiglie in una situazione simile. Queste cifre sono rimaste costantemente elevate a due anni (simultaneo: 68 su 69 [98,6%]; sequenziale: 172 su 181 [92,9%]) e tre anni dopo l'impianto (simultaneo: 18 su 18 (100%); sequenziale: 32 su 32 (100%). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi (simultanei e sequenziali) in nessuno dei punti temporali (1 anno: $\chi^2(2) = 2,618$, $p = 0,270$; 2 anni: $\chi^2(2) = 2,988$, $p = 0,224$).</p>	
--	---	--

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Due studi sono stati inclusi (Bhamjee 2019, Peters 2010).</p> <p>Lo studio di Bhamjee 2019 è uno studio osservazionale, dove è stata condotta una indagine su sei programmi di impianto cocleare (IC) in Sud Africa (SA). Lo scopo dello studio è quindi quello di determinare le sfide percepite dai genitori relative al processo di impianto cocleare pediatrico e ai servizi di supporto ricevuti in SA.</p> <p>Il campione dello studio comprendeva 82 genitori di pazienti con IC pediatrico (≤ 18 anni) con almeno 12 mesi di esperienza nell'IC, di cui il 78,05% ($n = 64/82$) erano madri e l'1,95% ($n = 18/82$) erano padri. I genitori dovevano rispondere un questionario autosomministrato, che comprendeva cinque sottosezioni (dati demografici dei genitori; dati demografici dei destinatari di IC pediatrici; processo di IC; servizi educativi e di supporto ricevuti) e includeva domande chiuse e aperte (36 domande in totale). Otto domande incluse nel questionario sono state adattate dal questionario Children with cochlear Implants: Parental Perspectives (CCIPP).</p> <p>In tabella 1 si presentano le barriere percepite dai genitori che impediscono al bambino di ottenerne un secondo impianto.</p>	<p>I tempi delle visite possono essere un po' più lunghi con impianto bilaterale, ma non tali da impattare sulla fattibilità</p>

Barriere all'impianto cocleare bilaterale (n = 24)	% (n)
Costi finanziari e finanziamento della seconda procedura di impianto	91.67 (22)
Costi finanziari e finanziamento della manutenzione del dispositivo	75.00 (18)
Incertezza dei benefici di un secondo impianto per mio figlio	41.67 (10)
Stress di avere mio figlio sottoposto a un secondo intervento chirurgico (ansia chirurgica)	33.33 (8)
Non raccomandato dal team CI	29.17 (7)
Preoccupato per lo svantaggio di distruggere qualsiasi udito residuo	25.00 (6)
Indecisione/incertezza familiare	20.83 (5)
Mancanza di informazioni/supporto da parte del centro CI	12.50 (3)

Lo studio di Peters 2010 è uno studio osservazionale che tramite un sondaggio online ha esaminato l'esperienza dell'impianto e l'opinione degli esperti sulle indicazioni, motivazioni e controindicazioni per la candidatura bilaterale all'impianto cocleare per quattro gruppi di potenziali candidati bilaterali: bambini impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale, adulti impiantati unilateralmente per l'impianto sequenziale impianto, bambini di nuova diagnosi per impianto simultaneo e adulti di nuova diagnosi per impianto simultaneo.

Il sondaggio comprendeva 59 domande, principalmente a scelta multipla, suddivise in cinque sezioni. La prima sezione riguardava domande generali sull'esperienza complessiva di IC. Le seguenti quattro sezioni ponevano domande relative alle pratiche cliniche e opinioni sulle questioni relative alla candidatura bilaterale di CI per ciascuno dei potenziali gruppi di candidati.

Il sondaggio è stato inviato a 35 cliniche CI situate in Europa, Australia, Stati Uniti e Canada che sono state identificate come cliniche IC esperte con esperienza con > 250 utenti di impianti cocleari.

Il 71% (25/35) delle cliniche IC contattate ha completato il sondaggio. Venti (80%) dei rispondenti erano chirurghi dell'orecchio, del naso e della gola e cinque (20%) erano audiologi. Le cliniche si trovavano in Europa (13), Australia (1), Canada (1) e Stati Uniti (10). Le cliniche europee includono Germania (3), Svizzera (2), Spagna (2) e una in Austria, Belgio, Francia, Italia, Norvegia e Regno Unito.

I risultati in tabella 2 mostrano la percentuale di rispondenti che considerano una condizione come una controindicazione per IC bilaterale. Le condizioni che hanno avuto una percentuale di risposta più alta sono la mancanza di un ambiente orale/uditivo e/o l'uso

della lingua dei segni come principale modalità di comunicazione. Inoltre, la mancanza di motivazione/supporto dei genitori e il peso corporeo <6 kg erano ulteriori preoccupazioni.

Tabella 2. Percentuale di rispondenti che considerano la condizione elencata come una controindicazione o non eseguono un impianto bilaterale

Possible Contraindications to Bilateral Implant	Newly Diagnosed Children	Unilaterally Implanted Children
Body weight <6 kg	77	73
Additional cognitive or other disabilities	56	59
Lack of parental motivation or support/lack of social or family network	93	93
Hygiene issues	48	56
School-aged child not in oral/aural environment/sign language main mode of	85	84
Family environment not oral/aural	67	67
Unemployed	NA	NA
Vestibular problems in either ear/first ear	56	67
Sudden deafness (>6 mo recovery)/in second	15	8
No local rehabilitation therapist	41	33
Fear of surgery/surgical risks/second ear	62	70
Cochlear anomalies in one ear/nonimplanted ear	56	56
Cochlear anomalies in both ears	54	NA
No hearing aid trial in contralateral ear	NA	67
Long term profound deafness without hearing aid trial	NA	NA
Significant binaural benefit from bimodal	NA	78

*Omitted in error from the survey options.
NA = not applicable.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i bambini (età < 18 anni) con ipoacusia bilaterale grave-profonda (PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB) e risultati con protesi acustiche insufficienti (risultati uditivi e comunicativo-linguistici non adeguati rispetto all'età, al livello di sviluppo e alle abilità cognitive) il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare bilaterale (simultaneo o sequenziale) rispetto all'impianto cocleare unilaterale (Raccomandazione "condizionata a favore", con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Subgroup considerations

La raccomandazione è da considerarsi particolarmente applicabile:

- ai soggetti a rischio di sviluppare ossificazione cocleare (es. sordità post-meningitica, sordità improvvise o da patologie autoimmuni a rischio di ossificazione), prima che si sviluppi l'ossificazione che impedirebbe il successivo corretto posizionamento del filo multielettrodo e/o ne altererebbe il funzionamento;
- ai soggetti sordo-ciechi/sordo-ipo vedenti, che necessitano di un potenziamento dell'ingresso uditivo bilaterale non solo per una migliore percezione del linguaggio verbale senza il supporto visivo a loro impedito dall'assenza e/o alterazione della vista, ma anche per garantire una maggiore incolumità fisica (percezione ed rapida localizzazione di stimoli uditivi segnalanti pericolo) e per incrementare le autonomie personali (migliore localizzazione dei suoni e migliore possibilità di spostamento nello spazio fisico).
- ai pazienti con forme progressive di ipoacusia (es. da acquedotto vestibolare largo, forme da CMV) che possono portare nel tempo ad un calo uditivo nell'orecchio migliore e quindi ad una perdita uditiva non ripristinabile con le tradizionali protesi acustiche.

Per pazienti affetti da neuropatia uditiva, pazienti con lungo intervallo di tempo tra primo e secondo impianto (≥ 6 anni) e/o più lunga deprivazione uditiva (età primo impianto >3 anni), pazienti con malformazioni maggiori dell'orecchio medio e interno, alterazioni del nervo acustico e/o patologie otologiche associate, l'impianto cocleare bilaterale è comunque raccomandato anche se talora i benefici conseguiti possono essere inferiori. In tali casi l'eleggibilità e i possibili benefici dovranno essere attentamente valutati dall'equipe multidisciplinare che ha in carico il soggetto. Rischi e possibili limitazioni dei benefici andranno estesamente discussi con i genitori o i tutori legali del minore.

Implementation considerations

È indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno: ABR; impedenzometria; otoemissioni acustiche evocate; valutazione della soglia audiometrica e del beneficio protesico con metodica adatta all'età e/o al funzionamento cognitivo del bambino (VRA, CPA o esame audiometrico tonale classico); valutazione delle abilità percettive e dell'ascolto funzionale con osservazioni dirette da parte del clinico e attraverso la somministrazione ai caregiver di questionari validati; somministrazione di test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore, quando l'età del bambino e le sue competenze verbali lo consentano. Alla valutazione audiologica deve essere affiancata la somministrazione di test standardizzati per valutare lo sviluppo delle competenze comunicative e linguistiche e, quando necessario un approfondimento clinico, del livello di funzionamento cognitivo, dei prerequisiti per l'apprendimento e degli apprendimenti scolastici.

La valutazione deve essere completata da un'attenta valutazione radiologica, tramite TC e RM, che permetta di indagare lo stato anatomico della coclea e del nervo vestibolo-cocleare ed evidenziare alterazione che potrebbero compromettere la riuscita dell'intervento ed il raggiungimento di outcome uditivi funzionali.

E' indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, neuropsichiatra infantile/psicologo età evolutiva).

Successivamente all'intervento, ai bambini deve essere garantita la possibilità di accedere ai servizi riabilitativi necessari ad ottimizzare il processo di raggiungimento degli outcome prognosticati in fase di selezione e definiti in base al livello di funzionamento cognitivo del bambino, alla sua storia clinica, alla durata della deprivazione uditiva e alla presenza o meno di patologie associate all'ipoacusia.

Monitoring and evaluation

Escludendo l'ABR acustico e le otoemissioni acustiche evocate, non più registrabili dopo l'intervento chirurgico di impianto cocleare, i test previsti in fase di implementazione/selezione del bambino, a cui si aggiungono i test elettrofisiologici che possono essere eseguiti tramite stimolazione elettrica (es. telemetria della risposta neurale, misurazione delle impedenze degli elettrodi) devono essere ripetuti regolarmente nella fase post-intervento, al fine di ottenere informazioni utili alla regolazione degli impianti cocleari. La frequenza dei follow up deve prevedere almeno una valutazione ogni tre mesi nel primo anno dopo l'attivazione degli impianti cocleari, ogni 3/6 mesi nel secondo anno e terzo anno, per passare a controlli annuali quando la regolazione dell'impianto cocleare sia arrivata alla condizione di best fitting e le abilità uditive e comunicativo-linguistiche abbiano raggiunto il livello massimo possibile per il funzionamento cognitivo e la storia clinica del singolo utente.

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Research priorities

La ricerca bibliografica di studi che offrissero evidenza dei benefici e dei rischi dell'impianto cocleare bilaterale nei bambini ha evidenziato bassa qualità delle pubblicazioni e carenza di indagine in alcuni ambiti (benefici dell'IC bilaterale simultaneo vs sequenziale, IC bilaterale nel primo anno di vita, effetti a lungo termine sul linguaggio e sugli apprendimenti scolastici, miglioramento della qualità della vita, eventi avversi IC bilaterale vs monolaterale).

Il panel raccomanda l'implementazione di trial clinici randomizzati controllati, di studi osservazionali corretti per i possibili fattori confondenti e di nuove revisioni sistematiche di migliore qualità metodologica per aggiungere nuova evidenza al beneficio dell'impianto cocleare bilaterale rispetto al monolaterale nel bambino con ipoacusia bilaterale grave/profonda e risultati con protesi acustiche insufficienti.

Il panel raccomanda altresì l'implementazione di studi metodologicamente validi per l'approfondimento delle conoscenze degli ambiti ancora poco indagati.

REFERENCES SUMMARY

- Bhamjee, A., Roux, T. L., Schlemmer, K., Perold, J., Cass, N., Schroeder, K., Schlesinger, D., Ceronio, D., Vinck, B.. Parent-perceived challenges related to the pediatric cochlear implantation process and support services received in South Africa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Nov 2019. Swami, H., Ap, A., Shivanand, S.. Cost-effectiveness of Pediatric Unilateral/Bilateral Cochlear Implant in a Developing Country. *Otol Neurotol*; Jan 2021.
- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R. S., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., Stein, K.. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess*; Sep 2009.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Forli, F., Arslan, E., Bellelli, S., Burdo, S., Mancini, P., Martini, A., Miccoli, M., Quaranta, N., Berrettini, S.. Systematic review of the literature on the clinical effectiveness of the cochlear implant procedure in paediatric patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; Oct 2011.
- Gerdsen, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. *Front Pediatr*; 2022.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Lammers, M. J., van der Heijden, G. J., Pourier, V. E., Grolman, W.. Bilateral cochlear implantation in children: a systematic review and best-evidence synthesis. *Laryngoscope*; Jul 2014.
- Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2012.
- Pérez-Martín, J., Artaso, M. A., Díez, F. J.. Cost-effectiveness of pediatric bilateral cochlear implantation in Spain. *Laryngoscope*; Dec 2017. Rak, K., Völker, J., Schendzielorz, P., Shehata-Dieler, W., Radeloff, A., Hagen, R., Samuel, V., Gamble, C., Cullington, H., Bathgate, F., Bennett, E., Coop, N., Cropper, J., Emond, A., Kentish, R., Edwards, L.. Brief Assessment of Parental Perception (BAPP): Development and validation of a new measure for assessing paediatric outcomes after bilateral cochlear implantation. *Int J Audiol*; Nov 2016.
- Shea, BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA, . AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*; 2017. Peters, B. R., Wyss, J., Manrique, M.. Worldwide trends in bilateral cochlear implantation. *Laryngoscope*; May 2010.
- Sparreboom, M., van Schoonhoven, J., van Zanten, B. G., Scholten, R. J., Mylanus, E. A., Grolman, W., Maat, B.. The effectiveness of bilateral cochlear implants for severe-to-profound deafness in children: a systematic review. *Otol Neurotol*; Sep 2010.
- Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D.. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; May 22 2019.

Appendici EtD Q7

1. Elenco studi esclusi e motivi di esclusione Q7

Revisioni sistematiche

Referenza	Motivo di esclusione
1. Amin N, Sethukumar P, Pai I, Rajput K, Nash R. Systematic review of cochlear implantation in CHARGE syndrome. <i>Cochlear Implants Int.</i> 2019 Sep;20(5):266-280.	No participants
2. Benchetrit L, Jabbour N, Appachi S, Liu YC, Cohen MS, Anne S. Cochlear Implantation in Pediatric Patients With Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review. <i>Laryngoscope.</i> 2022 Jul;132(7):1459-1472.	No objective
3. Bo D, Huang Y, Wang B, Lu P, Chen WX, Xu ZM. Auditory and Speech Outcomes of Cochlear Implantation in Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2023 Apr;132(4):371-380.	No objective
4. Bond M, Mealing S, Anderson R, Elston J, Weiner G, Taylor RS, Hoyle M, Liu Z, Price A, Stein K. The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. <i>Health Technol Assess.</i> 2009 Sep;13(44):1-330.	No intervention
5. Buijnzeel H, Ziylan F, Stegeman I, Topsakal V, Grolman W. A Systematic Review to Define the Speech and Language Benefit of Early (<12 Months) Pediatric Cochlear Implantation. <i>Audiol Neurootol.</i> 2016;21(2):113-26.	No objective
6. Chaudhry D, Chaudhry A, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology.</i> 2020;16(3):411-31.	No participants
7. Chen Y, Wong LLN. Speech perception in Mandarin-speaking children with cochlear implants: A systematic review. <i>International journal of audiology.</i> 2017;56(sup2):S7-s16.	No comparison
8. Eze N, Ofo E, Jiang D, O'Connor AF. Systematic review of cochlear implantation in children with developmental disability. <i>Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology.</i> 2013;34(8):1385-93.	No objective
9. Farhood Z, Nguyen SA, Miller SC, Holcomb MA, Meyer TA, Rizk HG. Cochlear Implantation in Inner Ear Malformations: Systematic Review of Speech Perception Outcomes and	No participants

Intraoperative Findings. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2017;156(5):783-93.	
10. Fernandes NF, Morettin M, Yamaguti EH, Costa OA, Bevilacqua MC. Performance of hearing skills in children with auditory neuropathy spectrum disorder using cochlear implant: a systematic review. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2015;81(1):85-96.	No participants
11. Cheng AK, Grant GD, Niparko JK. Meta-analysis of pediatric cochlear implant literature. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl. 1999 Apr;177:124-8.	No objective
12. Hoffman MF, Cejas I, Quittner AL. Health-Related Quality of Life Instruments for Children With Cochlear Implants: Development of Child and Parent-Proxy Measures. Ear and hearing. 2019;40(3):592-604.	No comparison
13. Humphriss R, Hall A, Maddocks J, Macleod J, Sawaya K, Midgley E. Does cochlear implantation improve speech recognition in children with auditory neuropathy spectrum disorder? A systematic review. International journal of audiology. 2013;52(7):442-54.	No comparison
14. Hunter JB, O'Connell BP, Wanna GB. Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Complications following Cochlear Implantation in Canal Wall Down Mastoid Cavities. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2016;155(4):555-63.	No comparison
15. de Kleijn JL, van Kalmthout LWM, van der Vossen MJB, Vonck BMD, Topsakal V, Bruijnzeel H. Identification of Pure-Tone Audiologic Thresholds for Pediatric Cochlear Implant Candidacy: A Systematic Review. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery. 2018;144(7):630-8.	No objective
16. Kraaijenga VJC, Derksen TC, Stegeman I, Smit AL. The effect of side of implantation on unilateral cochlear implant performance in patients with prelingual and postlingual sensorineural hearing loss: A systematic review. Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. 2018;43(2):440-9.	No intervention
17. Kraaijenga VJC, Van Houwelingen F, Van der Horst SF, Visscher J, Huisman JML, Hollman EJ, et al. Cochlear implant performance in children deafened by congenital cytomegalovirus-A systematic review. Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. 2018;43(5):1283-95.	No comparison
18. Lammers MJ, van der Heijden GJ, Pourier VE, Grolman W. Bilateral cochlear implantation in children: a systematic review and best-evidence synthesis. The Laryngoscope. 2014;124(7):1694-9.	No comparison

19. Li J, Mayr R, Zhao F. Speech production in Mandarin-speaking children with cochlear implants: a systematic review. <i>International journal of audiology</i> . 2022;61(9):711-9.	No participants
20. Lin FR, Niparko JK. Measuring health-related quality of life after pediatric cochlear implantation: a systematic review. <i>International journal of pediatric otorhinolaryngology</i> . 2006;70(10):1695-706.	No participants
21. Liu H, Yao X, Kong W, Zhang L, Si J, Ding X, et al. Cochlear Reimplantation Rate and Cause: a 22-Year, Single-Center Experience, and a Meta-Analysis and Systematic Review. <i>Ear and hearing</i> . 2023;44(1):43-52.	No outcome
22. López-Torrijo M, Mengual-Andrés S, Estellés-Ferrer R. Clinical and logopaedic results of simultaneous and sequential bilateral implants in children with severe and/or profound bilateral sensorineural hearing loss: A literature review. <i>International journal of pediatric otorhinolaryngology</i> . 2015;79(6):786-92.	No comparison
23. Long GC, Umat C, Din NC. Socio-Emotional Development of Children with Cochlear Implant: A Systematic Review. <i>The Malaysian journal of medical sciences : MJMS</i> . 2021;28(5):10-33.	No participants
24. Mathew R, Bryan J, Chaudhry D, Chaudhry A, Kuhn I, Tysome J, et al. Cochlear Implantation in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Pooled Analysis. <i>Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology</i> . 2022;43(1):e1-e13.	No participants
25. McDaniel J, Gifford RH. Prelinguistic Vocal Development in Children With Cochlear Implants: A Systematic Review. <i>Ear Hear</i> . 2020 Sep/Oct;41(5):1064-1076.	No comparison
26. Morettin M, Santos MJ, Stefanini MR, Antonio Fde L, Bevilacqua MC, Cardoso MR. Measures of quality of life in children with cochlear implant: systematic review. <i>Brazilian journal of otorhinolaryngology</i> . 2013;79(3):375-81.	No participants
27. Myers K, Nicholson N. Cochlear Implant Behavioral Outcomes for Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Mini-Systematic Review. <i>American journal of audiology</i> . 2021;30(3):777-89.	No participants
28. Hansen MU, Rye Rasmussen E, Cayé-Thomasen P, Mey K. Cochlear Implantation in Children with Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review of Surgical Implications and Outcomes. <i>Ear and hearing</i> . 2023;44(3):440-7.	No participants
29. Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. <i>Acta Otolaryngol</i> . 2017 Jul;137(7):730-742.	No participants

30. Pakdaman MN, Herrmann BS, Curtin HD, Van Beek-King J, Lee DJ. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2012 Feb;146(2):180-90.	No participants
31. Richard C, Kjeldsen C, Findlen U, Gehred A, Maitre NL. Hearing Loss Diagnosis and Early Hearing-Related Interventions in Infants With or at High Risk for Cerebral Palsy: A Systematic Review. <i>Journal of child neurology.</i> 2021;36(10):919-29.	No outcome
32. Roush P, Frymark T, Venediktov R, Wang B. Audiologic management of auditory neuropathy spectrum disorder in children: a systematic review of the literature. <i>American journal of audiology.</i> 2011;20(2):159-70.	No participants
33. Schafer EC, Amlani AM, Seibold A, Shattuck PL. A meta-analytic comparison of binaural benefits between bilateral cochlear implants and bimodal stimulation. <i>Journal of the American Academy of Audiology.</i> 2007;18(9):760-76.	No participants
34. Silva MP, Comerlato Junior AA, Bevilacqua MC, Lopes-Herrera SA. Instruments to assess the oral language of children fitted with a cochlear implant: a systematic review. <i>Journal of applied oral science : revista FOB.</i> 2011;19(6):549-53.	No outcome
35. Silva JM, Campos PD, Moret ALM. Influencing variables in the quality of life of children with cochlear implants: a systematic review. <i>CoDAS.</i> 2021;33(1):e20190153.	No participants
36. Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology.</i> 2020;16(3):395-410.	No participants
37. Smith JD, El-Kashlan N, Darr OAF, Thorne MC. Systematic Review of Outcomes After Cochlear Implantation in Children With X-Linked Deafness-2. <i>Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.</i> 2021;164(1):19-26.	No participants
38. Vlastarakos PV, Proikas K, Papacharalampous G, Exadaktylou I, Mochloulis G, Nikolopoulos TP. Cochlear implantation under the first year of age--the outcomes. A critical systematic review and meta-analysis. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2010 Feb;74(2):119-26.	No comparison
39. Vlastarakos PV, Candiloros D, Papacharalampous G, Tavoulari E, Kampessis G, Mochloulis G, Nikolopoulos TP. Diagnostic challenges and safety considerations in cochlear implantation under the age of 12 months. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2010 Feb;74(2):127-32.	No comparison
40. Wu SS, Sbeih F, Anne S, Cohen MS, Schwartz S, Liu YC, Appachi S. Auditory Outcomes in Children Who Undergo Cochlear Implantation Before 12 Months of Age: A Systematic Review. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2023 Feb 7.	No comparison

41. Sbeih F, Bouzaher MH, Appachi S, Schwartz S, Cohen MS, Carvalho D, Yoon P, Liu YC, Anne S. Safety of Cochlear Implantation in Children 12 Months or Younger: Systematic Review and Meta-analysis. <i>Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2022 Dec;167(6):912-922.	No objective
---	--------------

Studi primari

Referenza	Motivo di esclusione
1. Chang YS, Hong SH, Kim EY, Choi JE, Chung WH, Cho YS, Moon IJ. Benefit and predictive factors for speech perception outcomes in pediatric bilateral cochlear implant recipients. <i>Braz J Otorhinolaryngol.</i> 2019 Sep-Oct;85(5):571-577.	No participants
2. Dhondt C, Maes L, Vanaudenaerde S, Martens S, Rombaut L, Van Hecke R, Valette R, Swinnen F, Dhooge I. Changes in Vestibular Function Following Pediatric Cochlear Implantation: a Prospective Study. <i>Ear Hear.</i> 2022 Mar/Apr;43(2):620-630.	No outcome
3. Moeller MP, Stille LJ, Hughes ML, Lusk RP. Perceived improvements and challenges following sequential bilateral cochlear implantation in children and adults. <i>Cochlear Implants Int.</i> 2018 Mar;19(2):72-87.	No objective
4. Wie OB. Language development in children after receiving bilateral cochlear implants between 5 and 18 months. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2010 Nov;74(11):1258-66.	Published before 2013
5. Yin X, Gu H, Kong W, Li G, Zheng Y. Early prelingual auditory and language development in children with simultaneous bilateral and unilateral cochlear implants. <i>Front Pediatr.</i> 2022 Nov 3;10:999689.	No participants

2. Overlapping studi primari efficacia

References	Bond 2009	Forli 2011	Lammers 2014	Spareboom 2010
	no. tutti studi già inclusi in altre	estrarre solo per i 5 studi non presenti in	includere	

			Nessun altra		
1.	Baudonck N, Van Lierde K, D'Haeseleer E, Dhooge I. A comparison of the perceptual evaluation of speech production between bilaterally implanted children, unilaterally implanted children, children using hearing aids, and normal-hearing children. <i>Int J Audiol</i> 2011;50:912–919.			x	
2.	Beijen JW, Snik AF, Mylanus EA. Sound localization ability of young children with bilateral cochlear implants. <i>Otol Neurotol</i> 2007;28:479-85		x	x	
3.	Boons T, Brokx JPL, Frijns JHM, et al. Effect of pediatric bilateral cochlear implantation on language development. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2012;166:28–34			x	
4.	Eustaquio ME, Berryhill W, Wolfe JA, Saunders JE. Balance in children with bilateral cochlear implants. <i>Otol Neurotol</i> 2010;32:424–427			x	
5.	Galvin KL, Hughes KC, Mok M. Can adolescents and young adults with prelingual hearing loss benefit from a second, sequential cochlear implant? <i>Int J Audiol</i> 2010;49:368-77		x		
6.	Galvin KL, Mok M, Dowell RC, et al. Speech detection and localization results and clinical outcomes for children receiving sequential bilateral cochlear implants before four years of age. <i>Int J Audiol</i> 2008;47:636-46.		x		x
7.	Galvin KL, Mok M, Dowell RC. Perceptual benefit and functional outcomes for children using sequential bilateral cochlear implants. <i>Ear Hearing</i> 2007;28;470-82.		x		x
8.	Galvin KL, Mok M, Dowell RC, et al. 12-month post-operative results for older children using sequential bilateral implants. <i>Ear Hear</i> 2007;28;19S-21		x		
9.	Gordon KA, Papsin BC. Benefits of short interimplant delays in children receiving bilateral cochlear implants. <i>Otol Neurotol</i> 2009;30:319-31.		x		x
10.	Grieco-Calub TM, Litovsky RY. Spatial acuity in 2-to-3-year-old children with normal acoustic hearing, unilateral cochlear implants, and bilateral cochlear implants. <i>Ear Hear</i> 2012;33:561–572			x	
	Grieco-Calub TM, Saffran JR, Litovsky RY. Spoken word recognition in toddlers who use cochlear implants. <i>J Speech Lang Hear Res</i> 2009;52: 1390–1400. Same population ad Grieco 2012			x	
	Grieco-Calub TM, Litovsky RY, Werner LA. Using the observer-based psychophysical procedure to assess localization acuity in toddlers who use bilateral cochlear implants. <i>Otol Neurotol</i> 2008;29:235–239 Identical study population Grieco-Calub 2012			x	x
11.	Kuhn-Inacker H, Shehata-Dieler W, Muller J, Helms J. Bilateral cochlear implants: a way to optimize auditory perception abilities in deaf children? <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> 2004;68:1257–66	x			x

12.	Litovsky RY, Johnstone PM, Godar S, Agrawal S, Parkinson A, Peters R, et al. Bilateral cochlear implants in children: localization acuity measured with minimum audible angle. Ear Hear 2006;27:43–59. Part Identical study population Litovsky 2006a	x	x	x	x
	Litovsky RY, Johnstone PM, Godar SP. Benefits of bilateral cochlear implants and/or hearing aids in children. Int J Audiol 2006;45(Suppl. 1):S78–91.	x	x	x	x
13.	Lovett RE, Kitterick PT, Hewitt CE, et al. Bilateral or unilateral cochlear implantation for deaf children: an observational study. Arch Dis Child 2010;95:107-12		x	x	
14.	Mok M, Galvin KL, Dowell RC, et al. Speech perception benefit for children with a cochlear implant and a hearing aid in opposite ears and children with bilateral cochlear implants. Audiol Neurotol 2010;15:44-56. Identical study population Mok 2007		x	x	
	Mok M, Galvin KL, Dowell RC, McKay CM. Spatial unmasking and binaural advantage for children with normal hearing, a cochlear implant and a hearing aid, and bilateral implants. Audiol Neurotol 2007;12:295–306.			x	x
15.	Murphy J, Summerfield AQ, O’Donoghue GM, Moore DR. Spatial hearing of normally hearing and cochlear implanted children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011;75:489–494			x	
16.	Nittrouer S, Caldwell-Tarr A, Tarr E, Lowenstein JH, Rice C, Moberly AC. Improving speech-in-noise recognition for children with hearing loss: potential effects of language abilities, binaural summation, and head shadow. Int J Audiol 2013;52:513–525 same population of Nittrouer 2009			x	
	Nittrouer S, Caldwell A, Lowenstein JH, Tarr E, Holloman C. Emergent literacy in kindergartners with cochlear implants. Ear Hear 2012;33:683–697. same population of Nittrouer 2009			x	
	Nittrouer S, Chapman C. The effects of Bilateral electric and bimodal electric-acoustic stimulation on language development. Trends Amplif 2009;13:190–205			x	
17.	Peters BR, Litovsky R, Parkinson A, Lake J. Importance of age and postimplantation experience on speech perception measures in children with sequential bilateral cochlear implants. Otol Neurotol 2007;29:649–57.	x	x		x
18.	Schafer EC, Thibodeau LM. Speech recognition in noise in children with cochlear implants while listening in bilateral, bimodal and FM-systems arrangements. Am J Audiol 2006;15:114-26.		x	x	x
19.	Scherf FW, van Deun L, van Wieringen A, et al. Functional outcome of sequential bilateral cochlear implantation in young children:36 months postoperative results. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73 723-30		x		x
20.	Scherf F, Van Deun L, van Wieringen A, et al. Subjective benefits of sequential bilateral cochlear implantation in young children after 18 months of implant use. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2009;71:112-21. Same population of Scherf 2007		x		

	Scherf F, van Deun L, van Wieringen A, et al. Hearing benefits of second-side cochlear implantation in two groups of children. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> 2007;71:1855-63.		x		
	Scherf F, Van Deun L, van Wieringen A, Wouters J, Desloovere C, Dhooge I, Offeciers E, Deggouj N, De Raeve L, Wuyts FL, Van de Heyning P. Three-year postimplantation auditory outcomes in children with sequential bilateral cochlear implantation. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol</i> . 2009 May;118(5):336-44..same population of Scherf 2009		x		
21.	Sparreboom M, Leeuw AR, Snik AFM, Mylanus EAM. Sequential bilateral cochlear implantation in children: Parents' Perspective and device use. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> 2012;76:339-344 Identical study population Sparreboom 2010			x	
	Sparreboom M, Snik AFM, Mylanus EAM. Sequential bilateral cochlear implantation in children quality of life. <i>Arch Otolaryngol Head Neck Surg</i> 2012;138:134-141. Identical study population Sparreboom 2010			x	
22.	Sparreboom M, Snik AFM, Mylanus EAM. Sequential bilateral cochlear implantation in children: development of the primary auditory abilities of bilateral stimulation. <i>Audiol Neurotol</i> 2010;16:203-213			x	
23.	Steffens T, Lesinski-Schiedat A, Strutz J, et al. The benefits of sequential bilateral cochlear implantation for hearing-impaired children. <i>Acta Otolaryngol</i> 2008;128:164Y76				x
24.	Tait M, Nikolopoulos TP, De Raeve L, et al. Bilateral versus unilateral cochlear implantation in young children. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> 2010;74:206-211			x	
25.	Van Deun L. Earlier intervention leads to better sound localization in children with bilateral cochlear implants. <i>Audiol Neurotol</i> 2010;15:7-17.		x		
26.	Wolfe J, Baker S, Caraway T, et al. 1-year postactivation results for sequentially implanted bilateral cochlear implant users. <i>Otol Neurotol</i> 2007;28:589-96		x		x
27.	Zeitler DM, Kessler MA, Terushkin V, et al. Speech perception benefits of sequential bilateral cochlear implantation in children and adults: a retrospective analysis. <i>Otol Neurotol</i> 2008;29:314-25		x		

3. Overlapping studi primari (funzione vestibolare)

	primary studies	Gerdson 2022	Yong 2019
1.	Ajalloueyan et al. 2017	x	x
2.	Bogle 2010		x

3.	Devroede et al. 2016	x	x
4.	Dhondt et al 2019	x	
5.	Guan et al. 2018	x	
6.	Gupta and Raj 2018	x	x
7.	Hazzaa 2017		x
8.	Imai et al. 2019	x	
9.	Jacot et al 2009	x	
10.	Jin et al. 2006	x	x
11.	De Keghel et al 2015	x	x
12.	Li and Gong 2020	x	
13.	Licamelli et al 2009	x	x
14.	Psillas, 2014	x	x
15.	Thierry et al 2015	x	x
16.	Xu et al 2014	x	x

4. Caratteristiche Revisioni Sistematiche incluse Q7

Study ID	Included studies and bibliographic search	participants	Intervention (simultaneous/ sequential ; unilateral/bilateral)	comparator	Follow up	Outcomes and results	Risk of bias/methodological quality
Ekman 2022	Clinical trials, retrospective or prospective cohort studies, case-control, or case series Excluded case report Pubmed, Web of Science, Cochrane	total n of implants: 10265 not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for	unilateral, bilateral (n. not reported)	NA	NA	Total wound complication rate 1.88% (95%CI -0.8-4.53) Wound infection rate: 0.78% (95%CI -0.8-2.35) unspecified wound complication rate: 0.32% (95% CI -1-1.69), hematoma rate: 0.49% (95% CI -0.4-1.35),	Quality of the review: critically low RoB primary studies overall good quality of case series. Cohort study did not adjust for confounding

	Library up to February 2020 17 studies included (16 case series, one cohort study)	the outcomes considered age: NR				wound dehiscence rate: 0.07% (95% CI -0.1 to 0.26), seroma rate: 0.24 (95%CI 0.05 – 0.4)	
Hansel 2018	experimental and observational studies. Case report excluded PubMed, Cochrane Library, EMBASE up to July 2016 24 studies included	n.5225 participants who received CI not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age range: 28-82 years	unilateral/bilateral (n. not reported)	pre implantation	NR	Post-operative vertigo after CI 0-9 years: 47/3169 (1.5%) 10-19 years: 6/143 (4.2%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies assessed by a wrong tool
Lammers 2014	observational controlled studies PubMed, Embase, and Web of Science up to July 2013 14 studies included (21 articles)	375 participants. median age at which the children received their first and second implant was 1.8 and 4.9 years, respectively; age range at	n.71 simultaneous; n.304 sequential	unilateral	NR	Authors conclusions: The overall results of the best-evidence synthesis shows that there is weak or insufficient evidence in favour of bilateral implantation. Speech perception in quiet 3 studies, 105 participants: no difference Speech perception in noise	Quality of the review: low Risk of bias of primary studies: only 1 study adjusted for confounding factors:

		the 2 nd implant: 0.6 – 15.8 years				<p>5 studies, 173 participants 2/5 favour bilateral</p> <p>Sound localization 4 studies, 117 participants: all favour bilateral</p> <p>Language development - Basic language 2 studies, 67 participants: no difference</p> <p>Language development - Language expression and comprehension 1 study, 50 participants: favours bilateral</p> <p>Quality of life - Generic questionnaires 3 studies, 99 participants: no difference</p> <p>Quality of life - Disease specific questionnaires 3 studies, 99 participants: favours bilateral</p>	
Sparreboom 2010	any study design. All but two of the studies made comparisons between BiCIs and UCI by switching one of the devices on or off, MEDLINE and Embase,	193 participants Mean age range: 1-13 years	sequential: 11 studies simultaneous: 2 studies	unilateral	NR	<p>Authors conclusions: No robust conclusions could be drawn about the clinical effectiveness of BiCIs from the present body of evidence. However, within the LoE, it seemed that BiCIs were better than UCI in certain listening situations, such as the perception of speech in quiet and when</p>	<p>Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: all but two studies made comparisons between BiCIs and UCI by switching one of the devices on or off; not specified whether the studies adjusted for correlation coefficient;</p>

	<p>between October 2006 and June 2009</p> <p>13 studies included</p>					<p>the speech and noise were spatially separated.</p> <p>Extracted data only for 8 studies not included in Hammers 2014</p> <p>Speech perception in quiet 3 studies, 106 participants: favour bilateral</p> <p>Speech perception in noise 7 studies, 158 participants: mixed results according to the source of sound and noise</p> <p>Sound localization 3 studies, 40 participants 2/3 favours bilateral</p> <p>Subjective benefits 2 studies, 46 participants in favour of bilateral</p>	<p>however, all were judged at high risk of bias</p>
Forli 2011	<p>any study design . Case reports, letters, commentaries and non-English studies excluded. PubMed Medline and Cochrane Systematic Review Database from 2009 to 31 May 2010</p>	<p>105 participants age range 5-18</p>	<p>sequential (Galvin 2007, Galvin 2010. Van Deun , Zeitler</p>	<p>unilateral</p>	<p>4-12 months</p>	<p>Authors conclusions: the studies demonstrate that compared to unilateral CI, bilateral CI offers advantages in terms of hearing in noise, sound localization and during hearing in a silent environment.</p> <p>Extracted data only for 5 studies not included in other systematic reviews</p>	<p>Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: assessed but results not reported</p>

	18 studies included (all but one case series with evaluation performed with one or two CI activated)					<p>Localization: 2 studies, 36 participants. 1 study: no difference; in favour of bilateral for some children in the other study</p> <p>Verbal discrimination in noise: 2 studies, 23 participants; benefits only in some children in one study; benefit only in subjects with 2nd implant before 6 years of age in the 2nd study</p> <p>Speech perception in quiet: 3 studies, 69 participants; all studies in favour of bilateral</p>	
Gerdson 2022	<p>Studies with vestibular function evaluated before and after surgery, written in English or Dutch Pubmed, Embase and Cochrane; dates of the search not reported</p> <p>14 studies included</p>	313 participants mean age at implantation: range 1-18 years	unilateral/bilateral (n. not reported)	NA	ranged from 3 weeks to 3 years	<p>Authors conclusions: Cochlear implantation leads to a decrease in vestibular function in a proportion of the patient population.</p> <p>Caloric test 7 studies, 188 participants significant deterioration: 2/7 studies</p> <p>Rotatory chair test 3 studies, 96 participants no significant alteration in all</p> <p>(v)HIT 3 studies, 49 participants</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>Risk of bias of primary studies: assessed with the wrong tool (criteria for RCTs applied to uncontrolled observational studies)</p>

						<p>no significant alteration in all</p> <p>cVEMP 13 studies, 290 participants measured in heterogeneous way across studies significant deterioration 4/13</p> <p>oVEMP 5 studies, 62 participants significant deterioration: 3/5</p>	
Yong 2019	<p>Prospective or retrospective cohort studies reporting both pre- and post-operative vestibular testing Embase, Medline between 1980 and August 2017. Only articles published in English were included. Grey literature and unpublished sources</p> <p>11 studies included</p>	226 participants	<p>unilateral: 8 studies; bilateral: 1 study NR: 1 study both: 1 study</p>	NA	4 weeks-1.4 years	<p>Authors conclusions: Pediatric patients experience a statistically significant change in vestibular function post-implantation as measured by VEMPs</p> <p>For VEMP, Caloric test, (v)HIT extracted data only for the 2 studies with 45 participants not included in Gerden 2022 For symptoms extracted data from all studies</p> <p>cVEMP Study 1: pre: abnormal: 0 participants post: abnormal: 20%</p>	<p>Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: all but one studies “taken steps to mitigate bias”</p>

						<p>Study 2 pre: abnormal or absent: 55%</p> <p>post: abnormal or absent: 80%</p> <p>Symptoms 4 studies, 72 participants</p> <p>Study 1 Significant drop in gross motor performance, recovering toward age 2</p> <p>Study 2: Data not reliable collected, but no significant difference found.</p> <p>Study 3 Post-op dizziness in 33% (3) who had post-op vestibular dysfunction, which subsequently recovered.</p> <p>Study 4 No dizziness, vertigo, instability, or nystagmus noted post-op</p>	
Pakdaman 2012	retrospective and prospective studies describing outcome data on CIs among pediatric patients with inner ear dysplasia.	311 cochlear implants	unilateral	NA	NA	<p>CSF leak mild/moderate dysplasia versus severe dysplasia 11 studies, n. participants: NR OR 0.55 (95%CI 0.23-1.99)</p>	<p>Quality of the review: critically low</p> <p>Risk of bias of primary studies: not assessed</p>

MEDLINE from 1982 to June 2009							
22 studies included							

5. Qualità metodologica delle revisioni sistematiche

Author, year	1. research questions and inclusion criteria include the components of PICO	2. explicit statement that methods were established a priori (protocol)	3. selection criteria of study design explained	4. comprehensive literature search strategy	5. study selection in duplicate	6. data extraction in duplicate	7. list of excluded studies and reasons provided	8. description of included studies in adequate detail	9. appropriate methods to assess risk of bias	10. sources of funding of primary studies	11- appropriate methods for meta-analyses	12. If MA performed, did potential impact of RoB on the results assessed	13. RoB of studies accounted for when interpreting / discussing results	14. explanation and discussion of heterogeneity	15. If MA performed, publication bias assessed	16. conflict of interest reported	Overall quality
Ekman 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	p yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	critically low
Forli 2011	yes	no	yes	P yes	yes	yes	no	yes	no	no	no MA	no MA	no	no	no MA	no	critically low
Lammers 2014	yes	no	yes	P yes	yes	yes	no	no	no	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	critically low

Hansel 2018	yes	yes	yes	P YES	no	yes	no	yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Sparreboom 2010	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	no	critically low
Gerdsen 2022	yes	no	yes	no	yes	no	no	no	no	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	critically low
Yong 2019	yes	yes but not available	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	no	yes	critically low
Pakdam an 2012	yes	no	yes	no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low

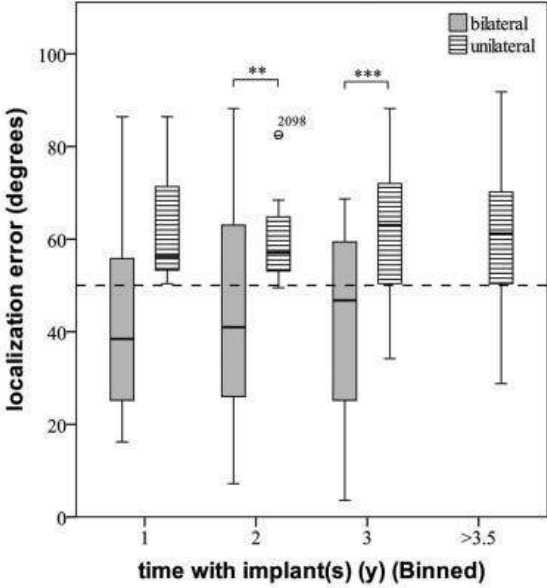
6. Caratteristiche studi primari dopo 2014

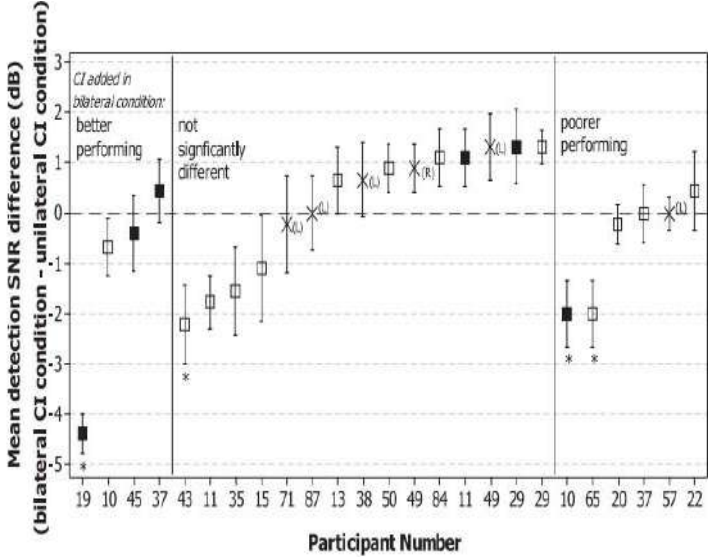
Study ID	study design	characteristics of participants	follow up	sequential /simultaneous	outcomes and results
Almeida 2018	case series, cross sectional evaluation with one or both CI activated	n.14 age range: 10-16 years 1 st at mean age of 29 months	NR	sequential mean interval between surgery: 91 months	Speech perception in silence P= 0.011 in favour of bilateral Speech perception in noise P. 0.002 in favour of bilateral Percent correct answers

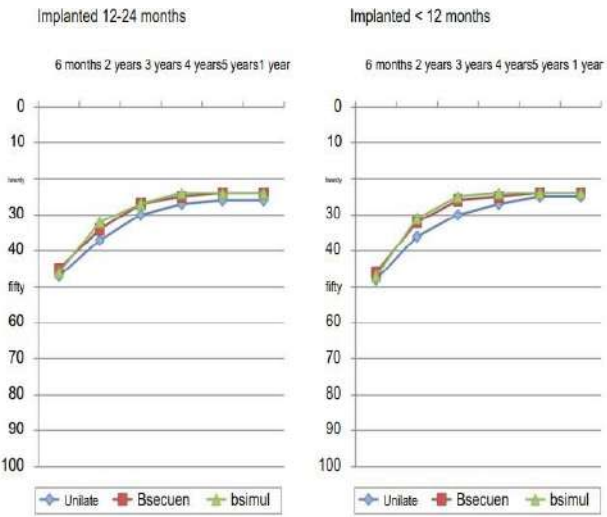
					<p>Figure 1 Percentage of correct answers in speech perception tests in silence and in noise in the three assessed conditions: 1st CI, 2nd CI and bilateral CI.</p>
Asp 2015	case series, cross sectional evaluation with one or both CI activated	n.78 used BiCIs at least six month (mean (SD) age 7.8 (1.9) years (range: 5.1 – 11.9); 8.8 (1.9) years (range: 6.0 – 13.1), and 9.8 (1.8) years (range: 7.0 – 14.0) at the three annual test occasions, respectively)	3 years	85% sequential 15% simultaneous	<p>Speech perception in silence bilateral benefit (difference in performance between BiCIs and the best functioning UCI) Mean speech recognition score (%) 1 year FU bilateral: 87% (SD 16) unilateral: 82% (SD 19) bilateral benefit: 5% p<0.001 2 years FU bilateral: 89% (SD 13) unilateral: 88% (SD 12) bilateral benefit: 1% p: NS 3 years FU bilateral: 84% (SD 14) unilateral: 81% (SD 17) bilateral benefit: 3% p: NS</p> <p>Speech perception in noise bilateral benefit (difference in performance between BiCIs and the best functioning UCI) Mean speech recognition score (%) 1 year FU bilateral: 61% (SD 20)</p>

					<p>unilateral: 48% (SD 17) bilateral benefit: 13% p < 0.0001</p> <p>2 years FU bilateral: 66% (SD 17) unilateral: 54% (SD 18) bilateral benefit: 12% p < 0.0001</p> <p>3 years FU bilateral: 62% (SD 16) unilateral: 54% (SD 16) bilateral benefit: 8% p < 0.0001</p> <p>Sound localization (Error Index: EI = 0 corresponded to perfect localization accuracy, while EI = 1 was equal to random performance)</p> <p>1 year FU bilateral: 0.38 (SD 0.33) unilateral: 0.96 (SD 0.21) bilateral benefit: 0.58 p < 0.0001</p> <p>2 years FU bilateral: 0.40 (SD 0.33) unilateral: 1.01 (SD 0.18) bilateral benefit: 0.61 p < 0.0001</p> <p>3 years FU bilateral: 0.53 (SD 0.26) unilateral: 0.94 (SD 0.26) bilateral benefit: 0.41 p < 0.0001</p>
Baron 2019	case series retrospective	n. 109 participants mean Age at CI 2: 7.2 years (range 1.2–23.6 5)	before BCI and 3, 12 and 24 months after BCI	sequential	<p>Speech perception in quiet</p> <p>3 months : % participants improved: 66.6% 12 months: % participants improved: 61.2% 24 months: % participants improved: 60% P<0.05</p> <p>Speech perception in noise</p> <p>3 months : % participants improved: P = 0.55 (data not shown) 12 months: % participants improved: P = 0.4 (data not shown) 24 months: % participants improved: P = 0.05 (data not shown)</p>

Bianchin 2017	case series retrospective	n 25 participants mean age at 2 nd CI: 2.78 ± 0.49; 7.92 ± 3.25; 12.44 ± 2.99	3, 6 and 12 months after the 2 nd CI	sequential) with a short (1-3 yrs), medium (4-6 yrs) and long (7-12 yrs) range interval	<p>word recognition in quiet (words recognition score)</p> <p>unilateral: 90.4% ±7.89 bilateral 3 months: 68.5% ±7.23 bilateral 6 months : 83.6% ±7.23 bilateral 12 months: 95% ±8.66 p 1 year vs unilateral: 0.01</p> <p>word recognition in noise (words recognition score)</p> <p>unilateral: 82.8 ± 9.79 bilateral 6 months: 90.4% ±7.89 bilateral 12 months : 92 ± 6.45 p 1 year vs unilateral: 0.02</p>
Cullington 2017	case series retrospective	n 101 participants simultaneous : median age of 2.1 years at CI (range 0.2 – 17) sequential: median age of 2.6 years at 1 st CI (range 0.4 – 17) median age of 8.2 years at 2 nd CI (range 1.2 – 18)	before BIBCI and 1,2,3 years after the 2 nd CI	465 simultaneous 536 sequential	<p>Speech perception in noise (Automated toy discrimination test and Adaptive BKB sentences)</p> <p>no significant difference in the between group comparison; moderate but significant improvement in the intragroup comparison (before and after the second implant)</p> <p>Localization (localization error)</p> <p>2 years: medium effect size: r= 0.54, p:0.008 in favour of bilateral 3 years: medium effect size: r= 0.49, p:0.000 in favour of bilateral</p>

					 <p>Figure 15 Localization error in bilaterally and unilaterally implanted children (Bilateral $n = 44, 41, 25$; unilateral $n = 3, 8, 25, 193$).</p>
Forli 2023	case series retrospective	n. 22 participants mean age at 1 st CI: 19.3 months (from 10 to 48) mean age at 2 nd CI: 80.4 months (from 28 to 140).	2 years after 2 nd CI	sequential	<p>speech perception in quiet (mean disyllabic word recognition score) CI1 95.5% (from 70% to 100%) CI2 73.1% (from 0 to 100%) CIBI 98.3% (from 90 to 100%) no significant difference p: ns</p> <p>speech perception in noise <u>mean disyllabic word recognition score</u> CI1 84.8% (from 50% to 100%) CI2 59.3% (from 0% to 100%) BICI 90.7% (from 60% to 100%) in favour of BICI p: 0.05</p> <p><u>speech reception threshold (SRT)</u> CI1 3.9 (from -0.5 to 14.4) CI2: 16.7 (from 0.2 to 60) BICI: 2.0 (from -2.1 to 9.6) in favour of BICI p: 0.005 The mean b-SRTgain : -1.9 (from -8.20 to 0)</p>

Galvin 2017	case series, cross sectional evaluation with one or both CI activated	n. 20 participants with receipt of BICI before the age of 4 years and approximately 24 months bilateral CI experience	age range at test 2-5 years	sequential	<p>Speech perception in noise (SNR) no significant difference $p: 0.305$</p>  <p>Fig. 3. Mean ($n = 9$; $n = 5$ for P19 and P45) detection SNR difference in dB between the bilateral CI condition and the unilateral CI condition with the same noise source for each implant for each of 5 participants (P10, P11, P29, P37, and P49) and for 1 implant only for the remaining 15 participants. Error bars represent ± 1 SE. Crosses represent simultaneously implanted participants; the CI added in the bilateral condition is indicated in parentheses. Squares represent sequentially implanted participants; closed squares indicate that CI1 was the CI added in the bilateral condition and open squares indicate that CI2 was the CI added in the bilateral conditions. Asterisks indicate a significant difference in detection SNR between the unilateral and bilateral CI conditions ($p < 0.05$). CI indicates cochlear implant; SNR, signal to noise ratio.</p>
-------------	---	---	-----------------------------	------------	--

<p>Garcia 2015</p>	<p>retrospective comparative studies</p>	<p>n.88 participants. mean implantation age: 11.9 (± 0.8) months in those operated on in the first year and 18 (± 2.6) months in those operated on in the second year of life.</p>	<p>up to 5 years since activation</p>	<p>bilateral: n:32 (simultaneous: n:13, sequential: 19) unilateral: n: 56</p>	<p>Audiometria (soglia tonale (audiometry)) no differences in the annual scores, despite the fact that patients with bilateral implants, both sequential and simultaneous, manage to reach 40 points at 3 years postimplantation, while unilaterals achieve it at 4 years postimplantation. However, these differences are not statistically significant.</p>  <p>Figure 2 Average hearing thresholds obtained in children with a single implant versus those implanted bilaterally, sequentially and simultaneously, in the 5 years after surgery, comparing those who received the implant in the first year of life and those who they were implanted throughout the second year.</p> <p>Nottingham hearing performance scale, which evaluates 8 categories, where the first corresponds to a complete ignorance of environmental sounds, despite a correct prosthetic adaptation, and where the last corresponds to the child's ability to maintain a telephone conversation with an unknown interlocutor and on an unfamiliar topic: no difference</p>
--------------------	--	--	---------------------------------------	---	--

					<p>Figure 4 Nottingham test scores between those implanted in the first year and those implanted during the second year, comparing results obtained with sequential and simultaneous unilateral and bilateral implantation.</p>
Yıldırım Gökay & Yücel, 2021	cross sectional comparative study	n 64 participants mean age 7 years (range 5-8). mean age at surgery. 1.5 years	NA	bilateral: 30 unilateral: 34	<p>Language development Test of Language Development-Primary (TOLD-P-4):</p> <p>grammar bilateral: 5.53 (SD1.22) unilateral: 5.53 (SD1.22) p:0.007</p> <p>semantics bilateral: 5.66 (SD 0.99) unilateral: 4.29 (SD 0.97) P: 0.000</p> <p>oral language: bilateral: 6.96 (SD 1.37) unilateral: 4.00 (SD 0.73) P: 0.000</p> <p>Audiometry (Phoneme Recognition Test (PRT)) bilateral: average score: 40.63±5.04 unilateral: average score: 36.44±6.32 p: 0.005</p>

<p>Reeder 2016</p>	<p>prospective case series</p>	<p>n.24 participants mean ear 1st and 2nd surgeries: 5.11 and 14.25 years</p>	<p>before and up to 2 years after 2nd CI</p>	<p>sequential</p>	<p>speech recognition in quiet significantly better bilateral scores than either ear alone for sentence in quiet ($p < .05$)</p> <p>speech recognition in noise significantly better bilateral scores than either ear alone ($p < .05$)</p> <p>Figure 2. Group mean speech recognition scores for words in quiet, words in noise, and sentences in quiet are shown as percent correct in Panel A and for sentences in noise as dB SNR in Panel B. Scores represent the latest test interval for the three CI conditions: CI1 (white bars), CI2 (gray bars), and bilateral CIs (black bars). Error bars represent 1 SE. Asterisk(s) indicate significant differences: *$p < .05$, **$p < .01$, ***$p < .001$.</p> <p>Panel A: Percent Correct</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>Words in Quiet (n=24)</th> <th>Words in Noise (n=24)</th> <th>Sentences in Quiet (n=23)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CI1 (white)</td> <td>~75</td> <td>~42</td> <td>~92</td> </tr> <tr> <td>CI2 (gray)</td> <td>~30</td> <td>~12</td> <td>~38</td> </tr> <tr> <td>Bilateral (black)</td> <td>~80</td> <td>~48</td> <td>~95</td> </tr> </tbody> </table> <p>Panel B: SNR (dB)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Condition</th> <th>BKB-SIN (n=23)</th> <th>R-Space (n=15)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CI1 (white)</td> <td>~10</td> <td>~9</td> </tr> <tr> <td>CI2 (gray)</td> <td>~20</td> <td>~19</td> </tr> <tr> <td>Bilateral (black)</td> <td>~8</td> <td>~6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Lower is better (indicated by downward arrow in Panel B)</p>	Condition	Words in Quiet (n=24)	Words in Noise (n=24)	Sentences in Quiet (n=23)	CI1 (white)	~75	~42	~92	CI2 (gray)	~30	~12	~38	Bilateral (black)	~80	~48	~95	Condition	BKB-SIN (n=23)	R-Space (n=15)	CI1 (white)	~10	~9	CI2 (gray)	~20	~19	Bilateral (black)	~8	~6
Condition	Words in Quiet (n=24)	Words in Noise (n=24)	Sentences in Quiet (n=23)																														
CI1 (white)	~75	~42	~92																														
CI2 (gray)	~30	~12	~38																														
Bilateral (black)	~80	~48	~95																														
Condition	BKB-SIN (n=23)	R-Space (n=15)																															
CI1 (white)	~10	~9																															
CI2 (gray)	~20	~19																															
Bilateral (black)	~8	~6																															

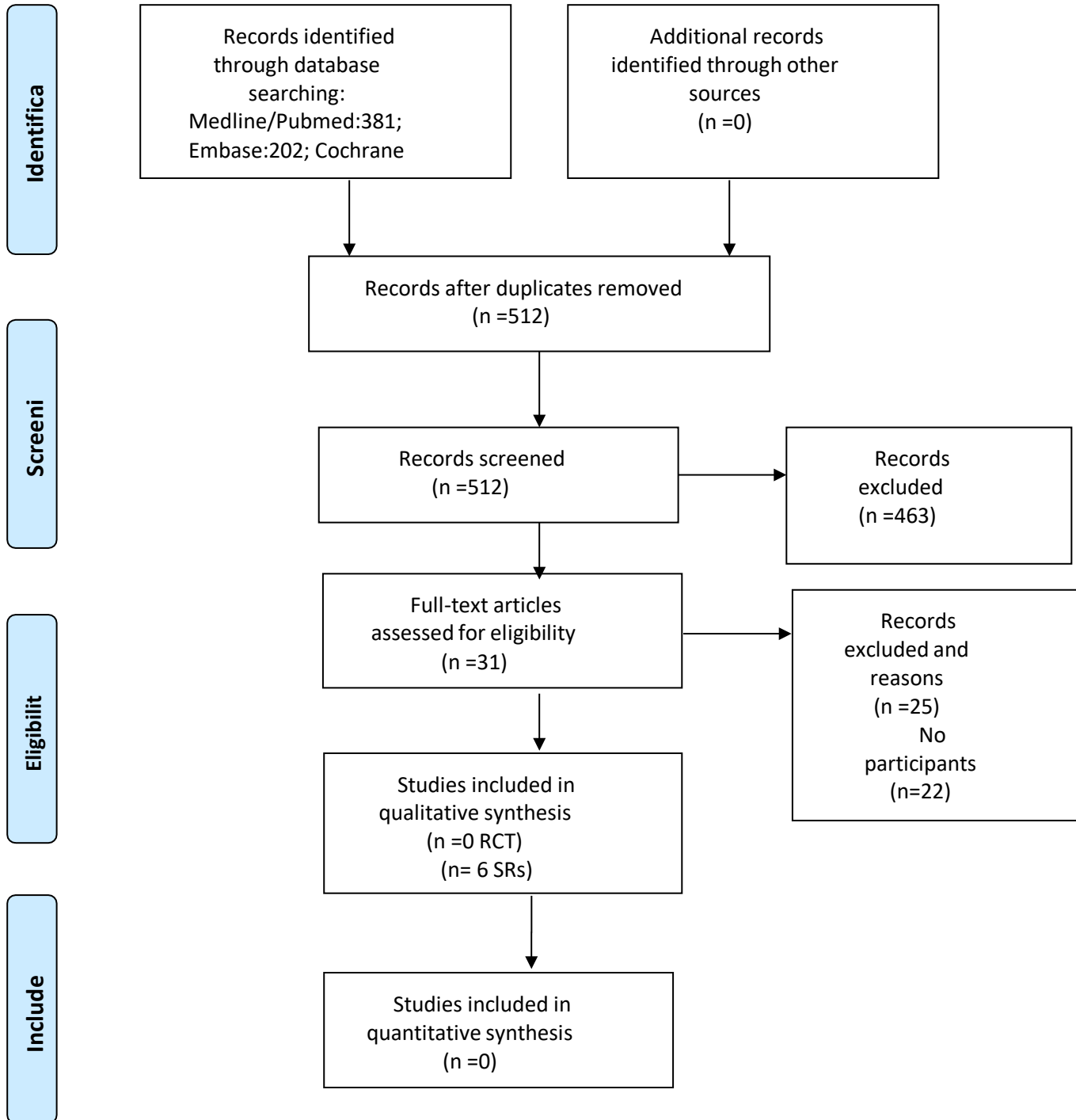
					<p>localization no significant difference compared to CI1</p> <p>A bar chart labeled 'A' showing RMS Error (Degrees) on the y-axis (0 to 70) for three CI conditions: CI1 (white bar, ~46), CI2 (gray bar, ~57), and Bilateral (black bar, ~41). A dashed horizontal line at approximately 58 degrees represents chance performance. Significance markers (***) are placed above the CI1 and Bilateral bars. A downward-pointing arrow on the right side of the chart is labeled 'Lower is better'. The x-axis is labeled 'CI Condition (n = 15)'.</p>
Sturm 2020	retrospective case series	n.24 participants mean age 5.4 years (range 0.9-15)	sequential	before and 1 year after 2 nd CI	<p>Speech perception in noise increase in speech perception scores after receiving the second implant of 16.6 (SD14.6) (P < .001) 24.3 (SD30.2)(P = .0075) and 15.4 (21.3 (P = .018) at 50 dBHL, 35 dBHL, and 50 dBHL + 5 SNR, respectively</p>
Sarant 2014, Sarant 2015	comparative cross sectional study	n. 91 participants first CI by 3.5 years of age and second CI, if bilaterally implanted, by 6 years of age All with normal	bilateral: n.67 unilateral: n:24 subsample for academic outcomes : bilateral: n:34	mean time of device use: 5 years age at assessment: 5-8	<p><u>Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-4)</u> bilateral: 94.57 (SD 17.17) unilateral: 85.21 (SD 11.98) difference: 9.36 p:0.0004</p> <p><u>Preschool Language Scale (PLS-4) total score</u> bilateral: 89.59 (SD21.36) unilateral:78.87 (SD19.25) difference: 10.72 p: 0.07</p> <p><u>Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF -4) composite score</u> bilateral: 93.42 (SD 22.88) unilateral: 87.78 (SD 16.48) difference: 4.65 p: 0.512</p> <p>Academic outcomes (WIAT-II) (assessed on a subsample of 44 participants)</p>

		<p>cognitive abilities</p> <p>Mean age: 8.7 years</p>	<p>unilateral: n: 10</p>	<p>Regression analysis adjusting for covariates</p> <p>Oral Language, The presence of bilateral CIs predicted a significantly higher average Oral Language test score compared to unilateral CI; p: 0.004</p> <p>Mathematics, The regression found a significant positive marginal effect of a bilateral CI on Mathematics scores, with largest effects for younger bilateral implantation; p = 0.029</p> <p>Written Language, The marginal effect of bilateral CIs relative to CIs was smaller for Written Language than for Oral Language or Mathematics. Nevertheless, earlier bilateral implantation was a significant positive predictor for Written Language outcomes; P:0.048</p> <p>Reading: Reading was the only area of the four assessed in this study where a significant difference between children with unilateral and bilateral CIs was not seen.</p>
--	--	---	--------------------------	---

APPENDICE I
PRISMA FLOW; ETD
Q8

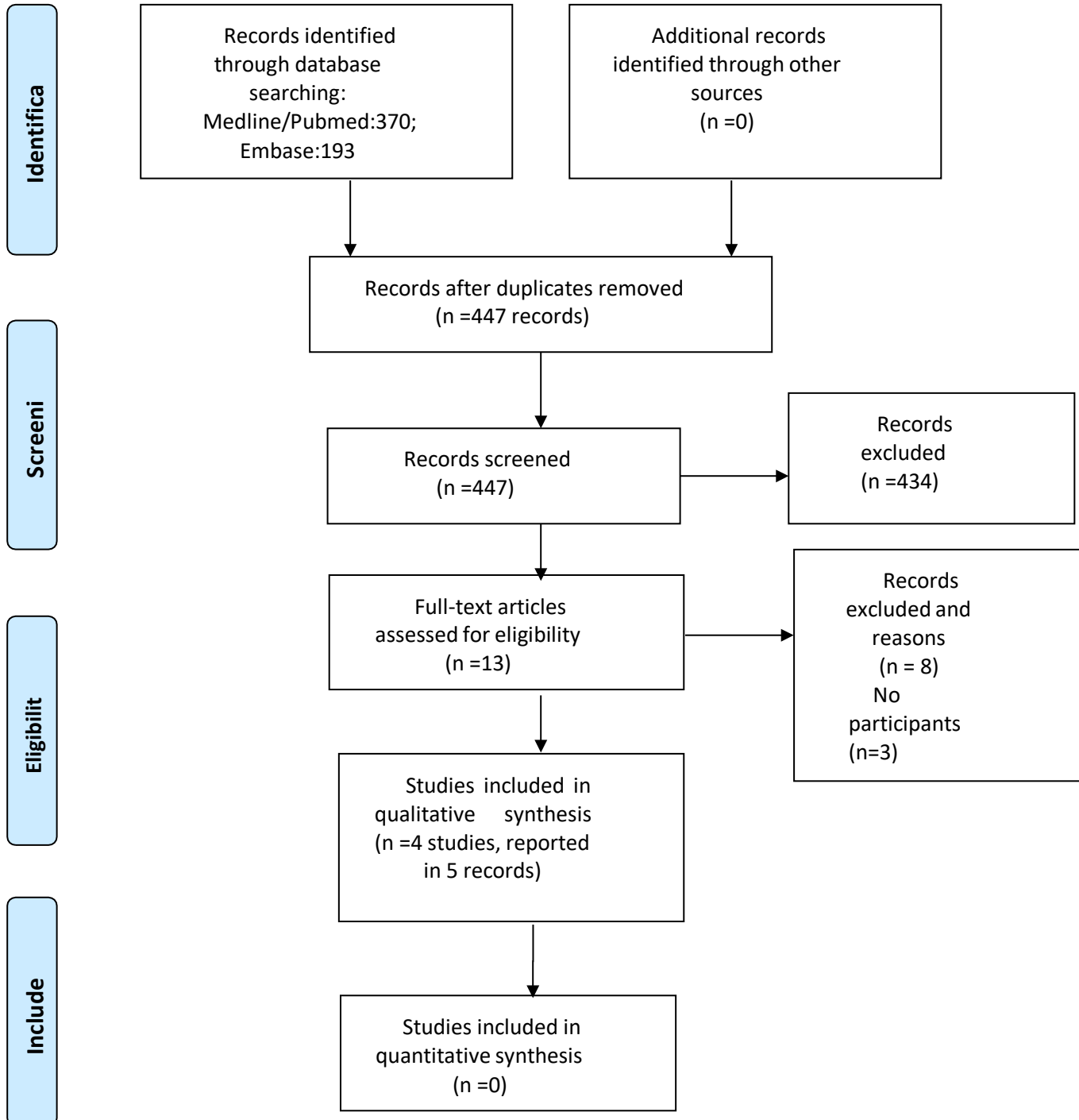


PRISMA Flow Diagram Q8: In un bambino (età < 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?





PRISMA Flow Diagram Q8: studi primari da giugno 2015 al 6 giugno 2023



DOMANDA

Dovrebbe essere utilizzato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore vs protesi acustiche o nessun intervento essere utilizzato per bambino (età < 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche

POPULATION:	bambino (età < 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche
INTERVENTION:	essere utilizzato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore
COMPARISON:	protesi acustiche o nessun intervento
MAIN OUTCOMES:	Percezione del linguaggio nel silenzio ; Percezione del linguaggio nel rumore; Localizzazione; Sviluppo del linguaggio ; Funzione vestibolare ; Vertigini post-intervento ; Complicanze cutanee ; Liquorrea;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Il quesito è importante poiché permette di valutare le possibilità di ripristino della binauralità attraverso l'intervento di impianto cocleare in caso di ipoacusia asimmetrica, con scarso beneficio protesico nell'orecchio con udito peggiore e buon recupero uditivo nell'orecchio con udito migliore. L'ascolto binaurale è fondamentale per la localizzazione dei suoni, per una migliore percezione dei fonemi che formano il linguaggio verbale, per l'incremento della sensazione di loudness e per un migliore ascolto nel rumore. In assenza di un intervento efficace e tempestivo che ripristini la binauralità, i bambini con perdita uditiva asimmetrica e nessun beneficio dalla protesizzazione acustica tradizionale nell'orecchio peggiore sono a rischio di manifestare nel tempo alterazioni dello sviluppo cognitivo, dell'acquisizione del linguaggio, delle capacità attentive, della memoria e dell'apprendimento scolastico,	

	con importanti ripercussioni sulla qualità della vita e costi per la società che deve farsi carico di organizzare percorsi riabilitativi e di supporto scolastico per questi bambini.	
Desirable Effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: bambino (età < 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: protesi acustiche/Nessun intervento</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Trentuno revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Per gli esiti desiderabili è stata inclusa 1 revisione sistematica (Peters 2015). La revisione considerata include 1 serie di casi con un totale di 5 partecipanti di età fra i 10 e i 19 anni.</p> <p>Dal momento che la revisione sistematica più recente ha effettuato la ricerca bibliografica fino a giugno 2015, è stata condotta una ulteriore ricerca bibliografica per cercare gli studi primari da giugno 2015 al 6 giugno 2023. sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 447 records; 13 studi sono stati acquisiti in full text 4 studi, riportati in 5 articoli, sono stati inclusi (Gratacap 2015, Malhotra 2022, Perkins 2020, Sadacharam 2016, Schaefer 2018) (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p>	<p>Gli studi sui benefici dell'impianto cocleare nell'orecchio peggiore in caso di bambino con ipoacusia asimmetrica e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche sono numericamente ridotti, e includono un numero limitato di soggetti, ma tra loro abbastanza concordi nel registrare i vantaggi dell'impianto cocleare associato alla protesi controlaterale rispetto all'utilizzo delle sole protesi acustiche. I dati ottenibili da tali lavori insieme all'esperienza clinica vengono quindi considerati dal panel moderatamente a favore dell'intervento.</p>

Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2023, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto.

È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare (Appendice 2). Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

Per una descrizione dettagliata delle revisioni sistematiche si veda appendice 3.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2. Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 33.3 % delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato. Complessivamente la qualità del reporting è bassa in tutte le revisioni, anche a causa della elevata eterogeneità degli studi per quanto riguarda la modalità di valutazione degli esiti, che rende estremamente difficoltosa una sintesi dei dati. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda appendice 4.

Per una descrizione dettagliata degli studi primari inclusi dopo il mese di giugno 2015 si veda appendice 5.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Percezione del linguaggio nel silenzio	<p>3 studi primari Gratacap 2015, Perkins 2020, Schaefer 2018.</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 studi, 115 partecipanti. In favore di CI: 3/3 studi (valutata la significatività statistica della differenza pre-post intervento solo in 2 studi) 	(3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa ^a
Percezione del linguaggio nel rumore	<p>Revisione sistematica (RS): Peters 2016</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 studio, 5 partecipanti. 	(1 studio osservazionale) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

	<ul style="list-style-type: none"> ● CI +HA verso HA a favore di CI+HA in 3/5 partecipanti 		
Localizzazione	RS: Peters 2016 <ul style="list-style-type: none"> ● 1 studi, 5 partecipanti ● In favore di CI in 3/5 partecipanti 	(1 studio osservazionale) ⁴	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
Sviluppo del linguaggio	2 studi primari: Malhotra 2022, Schaefer 2018 <ul style="list-style-type: none"> ● 2 studi, 71 partecipanti ● In favore di CI: 2/2 studi (non valutata la significatività statistica della differenza pre-post intervento) 	(2 studi osservazionali) ^{2,5}	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}
<ol style="list-style-type: none"> 1. Gratacap, M., Thierry, B., Rouillon, I., Marlin, S., Garabedian, N., Loundon, N.. Pediatric cochlear implantation in residual hearing candidates. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol</i>; Jun 2015. 2. Schaefer, S. M., de Kruijf, M., Henderson, L., Metryka, A., O'Driscoll, M., Bruce, I. A.. Improved speech and language development after unilateral cochlear implantation in children with a potentially useable contralateral ear. <i>Cochlear Implants Int</i>; Jan 2019. 3. Perkins, E. L., Nguyen, M., Woodard, J., O'Connell, B. P., Dedmon, M. M., Brown, K. D.. Treating the Individual Ear in Children: Results of Cochlear Implantation in Children With Asymmetric Sensory Hearing Loss. <i>Otol Neurotol</i>; Jul 2020. 4. Peters, J. P., Ramakers, G. G., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation in children with unilateral hearing loss: A systematic review. <i>Laryngoscope</i>; Mar 2016. 5. Malhotra, P. S., Densky, J., Melachuri, M., Melachuri, S., Onwuka, A., Winner, K., Lucius, S., Findlen, U.. The impact of cochlear implantation on speech and language outcomes in children with asymmetric sensorineural hearing loss. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i>; Jan 2022. <p>a. Abbassiamo di un livello per rischio di bias in quanto la maggior parte degli studi non aggiusta per i principali fattori di confondimento.</p> <p>b. Abbassiamo di un livello per imprecisione: il numero dei partecipanti è inferiore a 100.</p>			

Undesirable Effects		
How substantial are the undesirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ● Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: bambino (età < 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz ≥ 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA ≥30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche</p> <p>I: impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: protesi acustiche/Nessun intervento</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Trentuno revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato. Per gli esiti desiderabili è stata inclusa 1 revisione sistematica (Peters 2015). La revisione considerata include 1 serie di casi con un totale di 5 partecipanti di età fra i 10 e i 19 anni. Dal momento che la revisione sistematica più recente ha effettuato la ricerca bibliografica fino a giugno 2015, è stata condotta una ulteriore ricerca bibliografica per cercare gli studi primari da giugno 2015 al 6 giugno 2023. sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua. Dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 447 records; 13 studi sono stati acquisiti in full text 4 studi, riportati in 5 articoli, sono stati inclusi (Gratacap 2015, Malhotra 2022, Perkins 2020, Sadacharam 2016, Schaefer 2018) (Appendice 1: degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2023, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto. È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare (Appendice 2). Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la</p>	

frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti. Per una descrizione dettagliata delle revisioni sistematiche si veda appendice 3.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR. Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 33.3 % delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato. Complessivamente la qualità del reporting è bassa in tutte le revisioni, anche a causa della elevata eterogeneità degli studi per quanto riguarda la modalità di valutazione degli esiti, che rende estremamente difficoltosa una sintesi dei dati. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda appendice 4.

Per una descrizione dettagliata degli studi primari inclusi dopo il mese di giugno 2015 si veda appendice 5.

Esiti	Impatto	Ne dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Funzione vestibolare	<p>2 RS: Gerdson 2022, Yong 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.Caloric test 7 studi, 188 partecipanti. Deterioramento significativo: 2/7 studi • 2.Rotatory chair test 3 studi, 96 partecipanti. Non alterazioni in tutti gli studi • 3.(v)HIT 3 studi, 49 partecipanti. Non alterazioni in tutti gli studi • 4.cVEMP 15 studi, 335 partecipanti. Deterioramento significativo 6/15 studi • 5.oVEMP 5 studi, 62 partecipanti. Deterioramento significativo: 3/5 studi 	(0 studi osservazionali) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa
Vertigini post-intervento	<p>1 RS: Hansel 2018; 24 studi, 5225 partecipanti</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-9 anni: 47/3169 (1.5%) 10-19 anni: 6/143 (4.2%) 	(24 studi osservazionali) ³	⊕⊕○○ Bassa

	<p>Complicanze cutanee</p>	<p>(17 studi osservazionali)⁴</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa</p>	
	<p>Liquorrea</p>	<p>(11 studi osservazionali)⁵</p>	<p>⊕⊕○○ Bassa</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D.. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. J Otolaryngol Head Neck Surg; May 2019. 2. Gerdsen, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. Front Pediatr; 2022. 3. Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. Laryngoscope; Sep 2018. 4. Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. Laryngoscope; Feb 2023. 5. Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg; Feb 2012. 				
<p>Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>				
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>			<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>

<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza dell'evidenza degli esiti desiderabili è stata giudicata MOLTO BASSA in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento, e per imprecisione.</p> <p>La certezza dell'evidenza degli esiti indesiderabili è stata giudicata BASSA in quanto deriva da studi osservazionali.</p>	
--	--	--

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>I genitori dei bambini con ipoacusia asimmetrica e i bambini stessi, quando abbiano raggiunto un'età tale da poter contribuire al processo decisionale, possono esperire incertezze rispetto all'intervento d'impianto cocleare nell'orecchio peggiore, legate alla discreta percezione uditiva che comunque offre la protesi acustica nell'orecchio migliore, alla visibilità del processore verbale dell'impianto cocleare e ai timori per la procedura chirurgica e il successivo percorso riabilitativo. Un ulteriore elemento d'incertezza può essere rappresentato dalla consapevolezza di dover gestire, successivamente all'intervento, possibili difficoltà nell'organizzazione dei controlli e nelle regolazioni dei due diversi device uditivi, perchè la gestione dell'impianto cocleare è ospedaliera, mentre la gestione della protesi acustica è privata/esterna.</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know 		
--	--	--

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?"

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 9 aprile 2023. Sono stati individuati 296 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso. Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che il costo elevato dell'impianto cocleare nell'orecchio peggiore nei bambini con ipoacusia asimmetrica è in parte controbilanciato da una possibile riduzione nel lungo periodo dei costi indiretti legati alle spese sanitarie, di supporto scolastico ed educativo, grazie al beneficio che l'impianto cocleare porta nello sviluppo del linguaggio e negli apprendimenti scolastici.</p>

Voce	Costi
Valutazione procedurale	
Diagnosi	35,00 euro
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro
Risonanza magnetica	90,00 euro
TC orecchio senza contrasto (Orecchio medio e interno, roccia petrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella cochea) compresa mastoidectomia	1.600,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella cochea) compresa mastoidectomia	2.400,00 euro
Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro
Valutazione post-procedurale	
Mappaggio per impianto cocleare bilaterale	64,00
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	<p>Nessuno studio incluso</p>	
--	-------------------------------	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 45 articoli; nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che, visto che il beneficio costo efficacia a favore dell'intervento è già dimostrato nell'adulto con questa condizione e considerando che nel bambino la situazione di disabilità è di gran lunga più grave, ci si possa aspettare che il rapporto di costo efficacia sia ancora più vantaggioso a favore dell'intervento.</p>

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia</p>	<p>Le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio italiano.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Increased <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Uno studio è stato incluso (Cheung 2023).</p> <p>Lo studio (Cheung 2023) analizza le problematiche dovute alla distanza percorsa dai pazienti per raggiungere i centri abilitati alla diagnosi e cura dei problemi uditivi e se esiste una differenza di opportunità di cura a causa della situazione economica e culturale dei soggetti. Per tale scopo sono stati analizzati i dati di 201 bambini e 623 adulti attraverso due indici: IRSAD per la situazione socioeconomica e IEO per quella culturale e educativa. Entrambi questi indici hanno evidenziato il fatto che i ceti meno abbienti e culturalmente più modesti avevano decisamente più problemi a raggiungere i centri per la diagnosi e la cura dei problemi uditivi. In conclusione, quindi, il problema della distanza per l'accesso all'IC in Australia è importante. È necessario, quindi, prestare maggiore attenzione soprattutto per coloro che appartengono a gruppi socioeconomici e educativi più bassi, per garantire l'equità di accesso tra i diversi contesti socioeconomici e di livello educativo.</p>	
---	---	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che l'accettazione può essere condizionata dall'incertezza dei risultati e sul percorso post impianto, nonché dalla paura di perdere l'udito residuo.</p> <p>Inoltre, anche l'aspetto estetico potrebbe influenzare l'accettabilità da parte dei genitori del bambino in quanto l'impianto è più visibile rispetto alla protesi acustica, anche se gli impianti più recenti di dimensione più contenuta sono meno visibili.</p> <p>Un counseling preoperatorio approfondito sui rischi e benefici risulta essere un fattore chiave per favorire l'accettabilità del dispositivo.</p>

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p>	<p>Il panel ha ritenuto che non ci siano problemi di fattibilità sul territorio nazionale.</p>

<ul style="list-style-type: none"> o Varies o Don't know 	Nessuno studio è stato incluso.	
--	---------------------------------	--

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i bambini (età < 18 anni) con ipoacusia asimmetrica (orecchio peggiore con ipoacusia grave-profonda ovvero PTA* 0,5-1-2-4 KHz \geq 75 dB, orecchio migliore con PTA* >30 dB e <75 dB e differenza interaurale PTA \geq 30 dB) e scadenti performance/risultati insoddisfacenti con protesi acustiche il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore rispetto a nessun intervento/protesi acustiche (Raccomandazione "condizionata a favore", con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Subgroup considerations

La raccomandazione è da considerarsi particolarmente applicabile:

- ai soggetti a rischio di sviluppare ossificazione cocleare (es. sordità post-meningitica, sordità improvvise o da patologie autoimmuni a rischio di ossificazione), prima che si sviluppi l'ossificazione che impedirebbe il successivo corretto posizionamento del filo multielettrodo e/o ne altererebbe il funzionamento;
- ai soggetti sordo-ciechi/sordo-ipo vedenti, che necessitano di un potenziamento dell'ingresso uditivo bilaterale non solo per una migliore percezione del linguaggio verbale senza il supporto visivo a loro impedito dall'assenza e/o alterazione della vista, ma anche per garantire una maggiore incolumità fisica (percezione ed rapida localizzazione di stimoli uditivi segnalanti pericolo) e per incrementare le autonomie personali (migliore localizzazione dei suoni e migliore possibilità di spostamento nello spazio fisico);
- ai pazienti con forme progressive di ipoacusia (es. da acquedotto vestibolare largo, forme da CMV) che possono portare nel tempo ad un calo uditivo nell'orecchio migliore e quindi ad una perdita uditiva non ripristinabile con le tradizionali protesi acustiche.

Per pazienti affetti da neuropatia uditiva, pazienti con malformazioni maggiori dell'orecchio medio e interno, alterazioni del nervo vestibolo-cocleare e/o patologie otologiche associate, pazienti con lunga deprivazione uditiva nell'orecchio peggiore (\geq 6 anni) l'impianto cocleare è comunque suggerito anche se talora i benefici conseguiti possono essere inferiori. In tali casi l'eleggibilità e i possibili benefici dovranno essere attentamente valutati dall'equipe multidisciplinare che ha in carico il soggetto. Rischi e possibili limitazioni dei benefici andranno estesamente discussi con i genitori o i tutori legali del minore.

Implementation considerations

E' indicato che la valutazione audiologica pre-impianto cocleare dei pazienti sia effettuata mediante almeno: ABR; impedenzometria; otoemissioni acustiche evocate; valutazione della soglia audiometrica e del beneficio protesico con metodica adatta all'età e/o al funzionamento cognitivo del bambino (VRA, CPA o esame audiometrico tonale classico); valutazione delle abilità percettive e dell'ascolto funzionale con osservazioni dirette da parte del clinico e attraverso la somministrazione ai caregiver di questionari validati; somministrazione di test di percezione verbale nel silenzio e nel rumore, quando l'età del bambino e le sue competenze verbali lo consentano. Alla valutazione audiologica deve essere affiancata la somministrazione di test standardizzati per valutare lo sviluppo delle competenze comunicative e linguistiche e, quando necessario un approfondimento clinico, del livello di funzionamento cognitivo, dei prerequisiti per l'apprendimento e degli apprendimenti scolastici.

La valutazione deve essere completata da un'attenta valutazione radiologica, tramite TC e RM, che permetta di indagare lo stato anatomico della coclea e del nervo vestibolo-cocleare ed evidenziare alterazione che potrebbero compromettere la riuscita dell'intervento ed il raggiungimento di outcome uditivi funzionali.

E' indicato che la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo, neuropsichiatra infantile/psicologo età evolutiva).

Successivamente all'intervento, ai bambini deve essere garantita la possibilità di accedere ai servizi riabilitativi necessari ad ottimizzare il processo di raggiungimento degli outcome prognosticati in fase di selezione e definiti in base al livello di funzionamento cognitivo del bambino, alla sua storia clinica, alla durata della privazione uditiva e alla presenza o meno di patologie associate all'ipoacusia.

Monitoring and evaluation

I test previsti in fase di implementazione/selezione del bambino, a cui si aggiungono i test elettrofisiologici che possono essere eseguiti tramite stimolazione elettrica (es. telemetria della risposta neurale, misurazione delle impedenze degli elettrodi) devono essere ripetuti regolarmente nella fase post-intervento, al fine di ottenere informazioni utili alla regolazione degli impianti cocleari. La frequenza dei follow up deve prevedere almeno una valutazione ogni tre mesi nel primo anno dopo l'attivazione degli impianti cocleari, ogni 3/6 mesi nel secondo anno e terzo anno, per passare a controlli annuali quando la regolazione dell'impianto cocleare sia arrivata alla condizione di best fitting e le abilità uditive e comunicativo-linguistiche abbiano raggiunto il livello massimo possibile per il funzionamento cognitivo e la storia clinica del singolo utente.

E' indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Research priorities

La ricerca bibliografica di studi che offrissero evidenza dei benefici e dei rischi dell'impianto cocleare nell'orecchio peggiore in bambini con ipoacusia asimmetrica e protesi acustica nell'orecchio migliore ha evidenziato bassa qualità delle pubblicazioni e carenza di indagine in alcuni ambiti (percezione nel rumore e localizzazione, IC nel primo anno di vita, effetti a lungo termine sul linguaggio e sugli apprendimenti scolastici, miglioramento della qualità della vita).

Il panel raccomanda l'implementazione di trial clinici randomizzati controllati, di studi osservazionali corretti per i possibili fattori confondenti e di nuove revisioni sistematiche di migliore qualità metodologica per sopperire alla carenza di evidenza.

Il panel raccomanda altresì l'implementazione di studi metodologicamente validi per l'approfondimento delle conoscenze degli ambiti ancora poco indagati.

REFERENCES SUMMARY

- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gerdsen, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. *Front Pediatr*; 2022.
- Gratacap, M., Thierry, B., Rouillon, I., Marlin, S., Garabedian, N., Loundon, N.. Pediatric cochlear implantation in residual hearing candidates. *Ann Otol Rhinol Laryngol*; Jun 2015.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Malhotra, P. S., Densky, J., Melachuri, M., Melachuri, S., Onwuka, A., Winner, K., Lucius, S., Findlen, U.. The impact of cochlear implantation on speech and language outcomes in children with asymmetric sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; Jan 2022.
- Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2012.
- Perkins, E. L., Nguyen, M., Woodard, J., O'Connell, B. P., Dedmon, M. M., Brown, K. D.. Treating the Individual Ear in Children: Results of Cochlear Implantation in Children With Asymmetric Sensory Hearing Loss. *Otol Neurotol*; Jul 2020.
- Peters, J. P., Ramakers, G. G., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation in children with unilateral hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*; Mar 2016.
- Sadacharam, M., Warner, L., Henderson, L., Brown, N., Bruce, I. A.. Unilateral cochlear implantation in children with a potentially useable contralateral ear. *Cochlear Implants Int*; Apr 2016.
- Schaefer, S. M., de Kruijff, M., Henderson, L., Metryka, A., O'Driscoll, M., Bruce, I. A.. Improved speech and language development after unilateral cochlear implantation in children with a potentially useable contralateral ear. *Cochlear Implants Int*; Jan 2019.
- Shea, Beverley J, Reeves, Barnaby C, Wells, George, Thuku, Micere, Hamel, Candyce, Moran, Julian, Moher, David, Tugwell, Peter, Welch, Vivian, Kristjansson, Elizabeth, Henry, David A. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. 2017.
- Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D.. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; May 22 2019.

Appendici EtD Q8

1. Elenco studi esclusi e motivi di esclusione Q8

Revisioni sistematiche

Referenza	Motivo di esclusione
1. Alahmadi A, Abdelsamad Y, Salamah M, Alenzi S, Badr KM, Alghamdi S, Alsanosi A. Cochlear implantation in adults and pediatrics with enlarged vestibular aqueduct: a systematic review on the surgical findings and patients' performance. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2022 Dec;279(12):5497-5509.	no participants
2. Amin N, Sethukumar P, Pai I, Rajput K, Nash R. Systematic review of cochlear implantation in CHARGE syndrome. <i>Cochlear Implants Int.</i> 2019 Sep;20(5):266-280.	no participants
3. Benchetrit L, Jabbour N, Appachi S, Liu YC, Cohen MS, Anne S. Cochlear Implantation in Pediatric Patients With Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review. <i>Laryngoscope.</i> 2022 Jul;132(7):1459-1472.	no participants
4. Bo D, Huang Y, Wang B, Lu P, Chen WX, Xu ZM. Auditory and Speech Outcomes of Cochlear Implantation in Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2023 Apr;132(4):371-380.	no participants
5. Brown KD, Dillon MT, Park LR. Benefits of Cochlear Implantation in Childhood Unilateral Hearing Loss (CUHL Trial). <i>Laryngoscope.</i> 2022 Mar;132 Suppl 6(Suppl 6):S1-S18.	no study design; no participants
6. Chaudhry D, Chaudhry A, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology.</i> 2020;16(3):411-31.	no participants
7. Chioffi JSC, Hyppolito MA. Effects of residual hearing on cochlear implant outcomes in children: A systematic-review. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2017 Sep;100:119-127	no participants
8. Fernandes NF, Morettin M, Yamaguti EH, Costa OA, Bevilacqua MC. Performance of hearing skills in children with auditory neuropathy spectrum disorder using cochlear implant: a systematic review. <i>Brazilian journal of otorhinolaryngology.</i> 2015;81(1):85-96.	no participants
9. Hansen MU, Rye Rasmussen E, Cayé-Thomasen P, Mey K. Cochlear Implantation in Children with Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review of Surgical Implications and Outcomes. <i>Ear and hearing.</i> 2023;44(3):440-7.	no participants

10. Humphriss R, Hall A, Maddocks J, Macleod J, Sawaya K, Midgley E. Does cochlear implantation improve speech recognition in children with auditory neuropathy spectrum disorder? A systematic review. <i>International journal of audiology</i> . 2013;52(7):442-54.	no participants
11. Huttunen K, Erixon E, Löfkvist U, Mäki-Torkko E. The impact of permanent early-onset unilateral hearing impairment in children - A systematic review. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 2019 May;120:173-183.	no participants
12. Benchetrit L, Ronner EA, Anne S, Cohen MS. Cochlear Implantation in Children With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2021 Jan 1;147(1):58-69.	no participants
13. Buchman CA, Gifford RH, Haynes DS, Lenarz T, O'Donoghue G, Adunka O, Biever A, Briggs RJ, Carlson ML, Dai P, Driscoll CL, Francis HW, Gantz BJ, Gurgel RK, Hansen MR, Holcomb M, Karltorp E, Kirtane M, Larky J, Mylanus EAM, Roland JT Jr, Saeed SR, Skarzynski H, Skarzynski PH, Syms M, Teagle H, Van de Heyning PH, Vincent C, Wu H, Yamasoba T, Zwolan T. Unilateral Cochlear Implants for Severe, Profound, or Moderate Sloping to Profound Bilateral Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Consensus Statements. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2020 Oct 1;146(10):942-953.	no participants
14. Kraaijenga VJC, Van Houwelingen F, Van der Horst SF, Visscher J, Huisman JML, Hollman EJ, et al. Cochlear implant performance in children deafened by congenital cytomegalovirus-A systematic review. <i>Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery</i> . 2018;43(5):1283-95.	no participants
15. Modest MC, Carlson ML, Wanna GB, Driscoll CL. Cochlear Implantation in Patients With Superficial Siderosis: Seven Cases and Systematic Review of the Literature. <i>Otol Neurotol</i> . 2015 Aug;36(7):1191-6.	no participants
16. Myers K, Nicholson N. Cochlear Implant Behavioral Outcomes for Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Mini-Systematic Review. <i>American journal of audiology</i> . 2021;30(3):777-89.	no participants
17. Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. <i>Acta Otolaryngol</i> . 2017 Jul;137(7):730-742.	no participants
18. Rohlf AK, Friedhoff J, Bohnert A, Breitfuss A, Hess M, Müller F, Strauch A, Röhrs M, Wiesner T. Unilateral hearing loss in children: a retrospective study and a review of the current literature. <i>Eur J Pediatr</i> . 2017 Apr;176(4):475-486.	no study design no participants
19. Roush P, Frymark T, Venediktov R, Wang B. Audiologic management of auditory neuropathy spectrum disorder in children: a systematic review of the literature. <i>American journal of audiology</i> . 2011;20(2):159-70.	no participants

20. Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. The journal of international advanced otology. 2020;16(3):395-410.	no participants
21. Smith JD, El-Kashlan N, Darr OAF, Thorne MC. Systematic Review of Outcomes After Cochlear Implantation in Children With X-Linked Deafness-2. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2021;164(1):19-26.	no participants
22. Tyler GK, Martin TP, Baguley DM. Systematic review of outcome of cochlear implantation in superficial siderosis. Otol Neurotol. 2012 Aug;33(6):976-82.	no participants
23. Della Volpe A, Ippolito V, Roccamatysi D, Garofalo S, De Lucia A, Gambacorta V, Longari F, Ricci G, Di Stadio A. Does Unilateral Hearing Loss Impair Working Memory? An Italian Clinical Study Comparing Patients With and Without Hearing Aids. Front Neurosci. 2020 Sep 8;14:905.	no participants
24. Zia N, Nikookam Y, Muzaffar J, Kullar P, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Mitochondrial Hearing Loss: A Systematic Review and Narrative Synthesis. J Int Adv Otol. 2021 Jan;17(1):72-80.	no participants
25. Thompson NJ, Brown KD, Dillon MT. Cochlear implantation for paediatric and adult cases of unilateral and asymmetric hearing loss. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Oct 1;30(5):303-308.	no study design

Studi primari

Referenza	Motivo di esclusione
1. Greaver L, Eskridge H, Teagle HFB. Considerations for Pediatric Cochlear Implant Recipients With Unilateral or Asymmetric Hearing Loss: Assessment, Device Fitting, and Habilitation. American journal of audiology. 2017;26(2):91-8.	No comparison
2. Lopez EM, Dillon MT, Park LR, Rooth MA, Richter ME, Thompson NJ, et al. Influence of Cochlear Implant Use on Perceived Listening Effort in Adult and Pediatric Cases of Unilateral and Asymmetric Hearing Loss. Otolology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otolology and Neurotology. 2021;42(9):e1234-e41.	No participants
3. Mangabeira-Albernaz PL, Malerbi A. Cochlear Implants in Patients with Fluctuant or Progressive Hearing Loss on the Better Ear. International archives of otorhinolaryngology. 2021;25(1):e129-e34.	No participants

4. Naraine, U; Simoes-Franklin, C; Viani, L; Sheehan, C; Ferguson, O. Cochlear implantation in children with asymmetric hearing loss. BMC Proceedings. 2021;15(0).	No outcome
5. Polonenko MJ, Papsin BC, Gordon KA. Limiting asymmetric hearing improves benefits of bilateral hearing in children using cochlear implants. Scientific reports. 2018;8(1):13201.	No participants
6. Polonenko MJ, Papsin BC, Gordon KA. Delayed access to bilateral input alters cortical organization in children with asymmetric hearing. NeuroImage Clinical. 2018;17:415-25.	No outcome
7. Ramos Macías Á, Borkoski-Barreiro SA, Falcón González JC, Ramos de Miguel Á. AHL, SSD and bimodal CI results in children. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. 2016;133 Suppl 1:S15-20.	No comparison
8. Thompson NJ, Brown KD, Dillon MT. Cochlear implantation for paediatric and adult cases of unilateral and asymmetric hearing loss. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Oct 1;30(5):303-308.	No study design

2. Overlapping degli studi inclusi nelle revisioni sistematiche

	primary studies	Gerdson 2022	Yong 2019
1.	Ajalloueyan et al. 2017	x	x
2.	Bogle 2010		x
3.	Devroede et al. 2016	x	x
4.	Dhondt et al 2019	x	
5.	Guan et al. 2018	x	
6.	Gupta and Raj 2018	x	x
7.	Hazzaa 2017		x
8.	Imai et al. 2019	x	
9.	Jacot et al 2009	x	
10.	Jin et al. 2006	x	x
11.	De Kegel et al 2015	x	x
12.	Li and Gong 2020	x	
13.	Licamelli et al 2009	x	x
14.	Psillas, 2014	x	x
15.	Thierry et al 2015	x	x
16.	Xu et al 2014	x	x

3. Caratteristiche revisioni sistematiche incluse Q8

Study ID	Included studies and bibliographic search	participants	comparator	Follow up	Outcomes and results	Risk of bias/methodological quality
Ekman 2022	<p>Clinical trials, retrospective or prospective cohort studies, case-control, or case series Excluded case report</p> <p>Pubmed, Web of Science, Cochrane Library up to February 2020</p> <p>17 studies included (16 case series, one cohort study)</p>	<p>total n of implants: 10265</p> <p>not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age: NR</p>	NA	NA	<p>Total wound complication rate 1.88% (95%CI -0.8-4.53) Wound infection rate: 0.78% (95%CI -0.8-2.35) unspecified wound complication rate: 0.32% (95% CI -1-1.69), hematoma rate: 0.49% (95% CI -0.4-1.35), wound dehiscence rate: 0.07% (95% CI -0.1 to 0.26), seroma rate: 0.24 (95%CI 0.05 – 0.4)</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies overall good quality of case series. Cohort study did not adjust for confounding</p>
Hansel 2018	<p>experimental and observational studies. Case report excluded</p> <p>PubMed, Cochrane Library, EMBASE up to July 2016</p> <p>24 studies included</p>	<p>n.5225 participants who received CI</p> <p>not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for</p>	pre implantation	NR	<p>Post-operative vertigo after CI 0-9 years: 47/3169 (1.5%) 10-19 years: 6/143 (4.2%)</p>	<p>Quality of the review: critically low RoB primary studies assessed by a wrong tool</p>

		the outcomes considered age range: 28-82 years				
Gerdson 2022	Studies with vestibular function evaluated before and after surgery, written in English or Dutch Pubmed, Embase and Cochrane; dates of the search not reported 14 studies included	313 participants mean age at implantation: range 1-18 years	NA	ranged from 3 weeks to 3 years	Authors conclusions: Cochlear implantation leads to a decrease in vestibular function in a proportion of the patient population. Caloric test 7 studies, 188 participants significant deterioration: 2/7 studies Rotatory chair test 3 studies, 96 participants no significant alteration in all (v)HIT 3 studies, 49 participants no significant alteration in all cVEMP 13 studies, 290 participants measured in heterogeneous way across studies significant deterioration 4/13 oVEMP 5 studies, 62 participants significant deterioration: 3/5	Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: assessed with the wrong tool (criteria for RCTs applied to uncontrolled observational studies)
Yong 2019	Prospective or retrospective cohort studies reporting both pre- and post-operative vestibular testing Embase, Medline between 1980 and August 2017.	226 participants	NA	4 weeks-1.4 years	Authors conclusions: Pediatric patients experience a statistically significant change in vestibular function post-implantation as measured by VEMPs	Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: all but one studies “taken steps to mitigate bias”

	<p>Only articles published in English were included. Grey literature and unpublished sources</p> <p>11 studies included</p>				<p>For VEMP, Caloric test, (v)HIT extracted data only for the 2 studies with 45 participants not included in Gerden 2022 For symptoms extracted data from all studies</p> <p>cVEMP Study 1: pre: abnormal: 0 participants post: abnormal: 20%</p> <p>Study 2 pre: abnormal or absent: 55% post: abnormal or absent: 80%</p> <p>Symptoms 4 studies, 72 participants Study 1 Significant drop in gross motor performance, recovering toward age 2 Study 2: Data not reliable collected, but no significant difference found. Study 3 Post-op dizziness in 33% (3) who had post-op vestibular dysfunction, which subsequently recovered. Study 4 No dizziness, vertigo, instability, or nystagmus noted post-op</p>	
Pakdaman 2012	retrospective and prospective studies describing outcome data on CIs among pediatric patients with inner ear dysplasia.	311 cochlear implants	NA	NA	<p>CSF leak mild/moderate dysplasia versus severe dysplasia 11 studies, n. participants: NR OR 0.55 (95%CI 0.23-1.99)</p>	<p>Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: not assessed</p>

	MEDLINE from 1982 to June 2009					
	22 studies included					
Peters 2015	any study design PubMed, Cochrane, CINAHL, and Embase up to June 29, 2015 1 study included. Cross sectional comparing bimodal vs HA alone	5 participants age range: 10-18 years	hearing aid	NR	Speech perception in noise 1 study, 5 participants results favouring bimodal (CI+HA) in 3/5 participants Sound localization 1 study, 5 participants results favouring bimodal (CI+HA) in 3/5 participants	Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: assessed using wrong criteria

4. Qualità metodologica delle revisioni sistematiche Q8

Author, year	1. research questions and inclusion criteria include the components of PICO	2. explicit statement that methods were established a priori (protocol)	3. selection criteria of study design explained	4. comprehensive literature search strategy	5. study selection in duplicate	6. data extraction in duplicate	7. list of excluded studies and reasons provided	8. description of included studies in adequate detail	9. appropriate methods to assess risk of bias	10. sources of funding of primary studies	11- appropriate methods for meta-analyses	12. If MA performed, did potential impact of RoB on the results assessed	13. RoB of studies accounted for when interpreting / discussing results	14. explanation and discussion of heterogeneity	15. If MA performed, publication bias assessed	16. conflict of interest reported	Overall quality
--------------	---	---	---	---	---------------------------------	---------------------------------	--	---	---	---	---	--	---	---	--	-----------------------------------	-----------------

Ekman 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	p yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	critically low
Hansel 2018	yes	yes	yes	P YES	no	yes	no	yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Gerdse n 2022	yes	no	yes	no	yes	no	no	no	no	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	critically low
Yong 2019	yes	yes but not available	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	no	yes	critically low
Pakdam an 2012	yes	no	yes	no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Peters 2015	yes	no	no	P yes	yes	yes	no	yes	no	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	critically low

5. Caratteristiche degli studi inclusi pubblicati dopo il 2015

Study ID	study design	characteristics of participants	follow up	comparison	outcomes and results
Gratacap 2015	retrospective case series	n.9 median age 8 years range: 3-20 years	12-24 months	pre-post surgery	Speech perception in silence (mean OSW score) pre-operative: 59% 12 months FU:75% 24 months FU:86%
Malhotra 2022	retrospective case series	n, 14 participants.	8-15 months	pre-post surgery	language receptive and expressive abilities (standard score) Goldman Fristoe Test of Articulation 3 (GFTA-3) pre intervention 74.8 ± 21.9 post intervention 86.0 ± 28.9

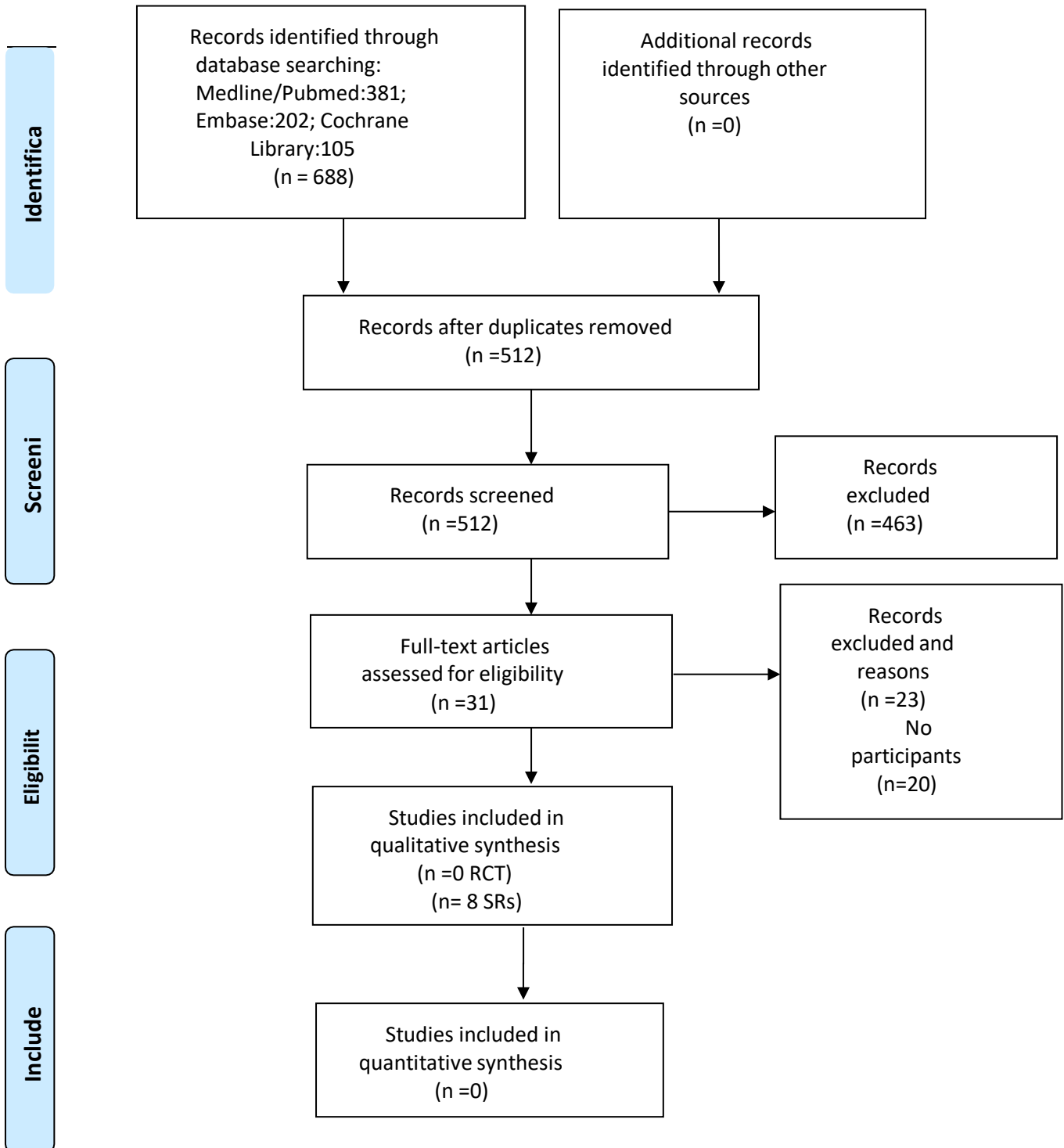
		mean age at CI: 7.9 years (SD: 4.6), children with cognitive impairment or prior cochlear nerve deficiency and auditory neuropathy excluded.			<p>difference 11.2 ± 8.0</p> <p>Receptive One Word Picture Vocabulary (ROWPVT)</p> <p>pre intervention 85.0 ± 16.3</p> <p>post intervention 87.8 ± 19.7</p> <p>difference 2.8 ± 7.9</p> <p>Expressive One Word Picture Vocabulary (EOWPVT)</p> <p>pre intervention 87.8 ± 20.6</p> <p>post intervention 92.3 ± 21.5</p> <p>difference 4.5 ± 2.9</p> <p>Clinical Evaluation of Language Fundamentals P2 (CELF-P2)</p> <p>pre intervention 73.0 ± 16.3</p> <p>post intervention 83.3 ± 28.4</p> <p>difference 10.3 ± 17.9</p> <p>Clinical Evaluation of Language Fundamentals 5 (CELF-5)</p> <p>pre intervention 67.6 ± 15.1</p> <p>post intervention 74.6 ± 18.7</p> <p>difference 7.0 ± 11.3</p>
Perkins 2020	retrospective case series	n 49 participants mean age: 9 ±4 years Exclusion criteria : cochlear nerve deficiency, cochlear malformations more severe than incomplete partition type II (Mondini	12-24 months	pre-post surgery	<p>Speech perception in silence (bimodal condition)</p> <p>Consonant Nucleus Consonant (CNC)</p> <p>pre intervention: 57% (SD 17%)</p> <p>12 months: 76% (SD 18)</p> <p>24 months : 74% (SD: NR) p: NS</p> <p>Phonetically Balanced Kindergarten (PBK)</p> <p>pre intervention: 33% (SD 26)</p> <p>12 months: 76% (SD 19)</p> <p>24 months: 78% (SD 15) p<0.05</p> <p>overall improvement</p> <p>12 months:36% (SD29)</p> <p>24 months:49% (SD 24)</p>

		deformity), developmental delays			
Sadadcharam 2016 & Schaefer 2018	retrospective case series	n 57 participants average age at implantation: 4.9 years (1.1– 14.2 years)	average of 4.8 years	pre-post surgery	Expressive language development (Manchester Spoken Language Development Scale (MSLDS), pre intervention: 5.8 post intervention: 8 Speech perception in silence (CAP) pre intervention: 4.9 post intervention: 7

APPENDICE J
PRISMA FLOW; ETD
Q9



PRISMA Flow Diagram Q9: In un bambino (età < 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤30 dB, è indicato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore?



DOMANDA

Dovrebbe essere utilizzato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore vs protesi acustiche o nessun intervento essere utilizzato per bambino (età < 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤30 dB

POPULATION:	bambino (età < 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤30 dB
INTERVENTION:	essere utilizzato l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore
COMPARISON:	protesi acustiche o nessun intervento
MAIN OUTCOMES:	Percezione del linguaggio nel silenzio ; Percezione del linguaggio nel rumore; Localizzazione; Benefici soggettivi; Funzione vestibolare ; Vertigini post-intervento ; Complicanze cutanee ; Liquorrea;
SETTING:	AMBULATORIALE E OSPEDALIERO
PERSPECTIVE:	SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	Nessuno

VALUTAZIONE

Problem Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know 	Le ipoacusie profonde monolaterali (single sided deafness, SSD) sono causa di difficoltà uditiva in particolari condizioni ambientali. Il soggetto, soprattutto in presenza rumore, non può percepire il parlato dal lato del deficit, non riesce a localizzare la sorgente dei rumori o a identificare chi parla se si trova in un gruppo di persone. Di conseguenza a seconda della qualità dell'ambiente, della difficoltà linguistica del parlato, della posizione rispetto alla sorgente e dell'atteggiamento motivazionale e attentivo la persona con ipoacusia unilaterale ha abilità percettive verbali variabili molto dipendenti dal contesto in cui si trova. Nel bambino fin dalla prima infanzia questa condizione riduce la durata giornaliera di esposizione ottimale al linguaggio parlato, che è la base per un regolare sviluppo del linguaggio e degli apprendimenti. Il bambino nei primi anni di vita è esposto al linguaggio in modo sia diretto che indiretto, ovvero ascolta chi gli si rivolge per comunicare direttamente, ma anche ascolta in modo casuale tutte le conversazioni che non lo riguardano e che si svolgono fra gli adulti vicino a lui (ascolto incidentale).	

	<p>L'ascolto in overhearing pare che costituisca circa l'80-90 % dell'esposizione linguistica in questo range di età. Di conseguenza una riduzione della esposizione al linguaggio può essere causa di un disordine del linguaggio.</p> <p>Inoltre, in età scolare la difficoltà di ascolto si riflette negativamente sulle capacità di apprendimento e sul comportamento di partecipazione e di attenzione dello studente in classe. L'età critica dove si evidenzia un calo del rendimento scolastico è a partire dai 12 anni fino ai 18 nei quali si osserva una globale riduzione del rendimento curricolare e difficoltà nel linguaggio</p>	
--	--	--

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: bambino (età < 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤30 dB</p> <p>I: l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: protesi acustiche/Nessun intervento</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Trentuno revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Per gli esiti desiderabili sono state considerate 3 revisioni sistematiche (Huttunen 2019, Benchetrit 2020, Peters 2015). In seguito alla analisi della sovrapposizione degli studi primari inclusi in queste revisioni (vedi Appendice 2), le revisioni di Huttunen 2019 e Peters 2015 non sono state ulteriormente considerate in quanto includevano 2 studi già inclusi anche in Benchetrit 2020. La revisione considerata include 12 studi con un totale di 119 partecipanti. L'età media dei partecipanti all'impianto varia da 1.2 a 10.9 anni. Tutti gli studi inclusi nella revisione sono serie di casi; la maggior parte non aggiusta per fattori di confondimento. Gli esiti percezione del linguaggio nel silenzio e nel rumore sono valutati in tutti gli studi solo sull'orecchio impiantato, mascherando l'orecchio sano e valutati con</p>	

l'impianto attivato o disattivato. L'esito localizzazione è valutato confrontando le capacità di localizzazione prima e dopo l'intervento.




Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2023, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto.

È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare (appendice 3). Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

Per una descrizione dettagliata delle revisioni sistematiche si veda appendice 4.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 50% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato. Complessivamente la qualità del reporting è bassa in tutte le revisioni, anche a causa della elevata eterogeneità degli studi per quanto riguarda la modalità di valutazione degli esiti, che rende estremamente difficile una sintesi dei dati. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda appendice 5.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Percezione del linguaggio nel silenzio	<p>1 Revisione sistematica (RS): Benchetrit 2020; 6 studi, 42 partecipanti</p> <ul style="list-style-type: none"> Valutato sull'orecchio impiantato, mascherando l'orecchio sano e valutati con l'impianto attivato o disattivato. Partecipanti con miglioramento: 34/42 (81%) 	(6 studi osservazionali) ¹	⊕○○○ Molto bassa ^{a,b}

Percezione del linguaggio nel rumore	<p>1 RS: Benchetrit 2020; 8 studi, 49 partecipanti</p> <ul style="list-style-type: none"> Valutato sull'orecchio impiantato, mascherando l'orecchio sano e valutati con l'impianto attivato o disattivato: suono e rumore da 0° azimut. Partecipanti con miglioramento: 39/49 (79.6%) 	(8 studi osservazionali) ¹	 <p>Molto bassa^{a,b}</p>
Localizzazione	<p>Pre intervento vs post intervento (RS: Benchetrit 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> Errore di localizzazione (RMS): MD-27.78° (95%CI -34.16° to -15.40°); 3 studi, 19 partecipanti Altre misure: partecipanti con miglioramento: 55/62 (88.7%), 3 studi, 62 partecipanti 	(studi osservazionali) ¹	 <p>Molto bassa^{a,b}</p>
Benefici soggettivi	<p><u>SSQ Speech hearing</u> (RS: Benchetrit 2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> Bambini con sordità congenita MD: 1.58 (95%CI 1.00 to 2.16); 3 studi, 32 partecipanti Bambini con sordità acquisita MD: 2.27 (95%CI 1.89 to 2.65); 2 studi, 26 partecipanti <p><u>SSQ Spatial hearing</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bambini con sordità congenita MD: 1.68 (95%CI 0.96 to 2.39); 3 studi, 32 partecipanti Bambini con sordità acquisita MD: 2.95 (95%CI 2.66 to 3.24); 2 studi, 26 partecipanti <p><u>SSQ hearing quality</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bambini con sordità congenita MD: 2.77 (95%CI 1.20 to 4.33); 3 studi, 32 partecipanti 	(studi osservazionali) ¹	 <p>Molto bassa^{a,b}</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Bambini con sordità acquisita MD: 2.94 (95%CI 1.37 to 4.51); 2 studi, 26 partecipanti 	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Benchetrit, L., Ronner, E. A., Anne, S., Cohen, M. S.. Cochlear Implantation in Children With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg; Jan 1 2021. <ol style="list-style-type: none"> a. Abbassiamo di un livello per imprecisione: il numero dei partecipanti è inferiore a 100. b. Abbassiamo di un livello per rischio di bias in quanto la maggior parte degli studi non aggiusta per i principali fattori di confondimento. 	

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> o Trivial o Small o Moderate o Large ● Varies o Don't know 	<p>I criteri di inclusione nella revisione erano:</p> <p>P: bambino (età < 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤30 dB</p> <p>I: l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore</p> <p>C: protesi acustiche Nessun intervento</p> <p>S: studi controllati randomizzati, revisioni sistematiche di studi osservazionali</p> <p>È stata effettuata una ricerca bibliografica fino a 9 aprile 2023 sulle banche dati Medline (Pubmed), Embase, Cochrane Library senza limiti di lingua ma limitando a studi randomizzati (RCT) e revisioni sistematiche. Non è stata effettuata una ricerca bibliografica di studi primari osservazionali ma sono stati considerati solo quelli inclusi nelle revisioni sistematiche. Con la ricerca bibliografica, dopo rimozione dei duplicati, sono stati individuati 512 records. Trentuno revisioni sistematiche sono state acquisite in full text in quanto potenzialmente rilevanti (Appendice 1: Referenze degli studi esclusi e motivi di esclusione).</p> <p>Non è stato individuato nessuno studio randomizzato.</p> <p>Per gli esiti desiderabili sono state considerate 3 revisioni sistematiche (Huttunen 2019, Benchetrit 2020, Peters 2015). In seguito alla analisi della sovrapposizione degli studi primari inclusi in queste revisioni (vedi Appendice 2), le revisioni di Huttunen 2019 e Peters 2015 non sono state ulteriormente considerate in quanto includevano 2 studi già inclusi anche in Benchetrit 2020. La revisione considerata include 12 studi con un totale di 119 partecipanti.</p>	

L'età media dei partecipanti all'impianto varia da 1.2 a 10.9 anni. Tutti gli studi inclusi nella revisione sono serie di casi; la maggior parte non aggiusta per fattori di confondimento. Gli esiti percezione del linguaggio nel silenzio e nel rumore sono valutati in tutti gli studi solo sull'orecchio impiantato, chiudendo l'orecchio sano e valutati con l'impianto attivato o disattivato. L'esito localizzazione è valutato confrontando le capacità di localizzazione prima e dopo l'intervento. Per gli esiti indesiderabili sono state incluse 5 revisioni (Ekman 2023, Hansel 2018, Yong 2019, Gerdson 2022, Pakdaman 2012) che valutavano la frequenza di eventi avversi in soggetti che avessero ricevuto almeno un impianto.

È stata valutata la sovrapposizione degli studi primari fra le due revisioni che valutavano la funzione vestibolare (appendice 3). Le due revisioni includono un totale di 16 studi con 358 partecipanti. La revisione che valuta le complicanze cutanee include 17 studi con un totale di 10265 impianti. La revisione che valuta la frequenza di vertigini insorte dopo l'intervento include 24 studi con un totale di 5225 partecipanti. La revisione che valuta la frequenza di liquorrea in bambini con displasia media-moderata vs displasia severa dell'orecchio interno include 22 studi per un totale di 311 impianti.

Per una descrizione dettagliata delle revisioni sistematiche si veda appendice 4.

La qualità metodologica delle revisioni sistematiche è stata valutata con la checklist AMSTAR 2 (Shea 2017). Complessivamente la qualità metodologica delle revisioni è risultata molto bassa per tutte le revisioni. Le principali debolezze delle revisioni consistevano nella mancata registrazione del protocollo e nella mancata descrizione degli studi esclusi. Solo il 50% delle revisioni ha valutato la qualità metodologica degli studi primari inclusi con un metodo appropriato. Complessivamente la qualità del reporting è bassa in tutte le revisioni, anche a causa della elevata eterogeneità degli studi per quanto riguarda la modalità di valutazione degli esiti, che rende estremamente difficoltosa una sintesi dei dati. Per una descrizione dettagliata della qualità metodologica si veda appendice 5.

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
Funzione vestibolare	<p>2 RS: Gerdson 2022, Yong 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1.Caloric test 7 studi, 188 partecipanti. Deterioramento significativo: 2/7 studi • 2.Rotatory chair test 3 studi, 96 partecipanti. Non alterazioni in tutti gli studi • 3.(v)HIT 3 studi, 49 partecipanti. Non alterazioni in tutti gli studi 	(studi osservazionali) ^{1,2}	⊕⊕○○ Bassa

	<ul style="list-style-type: none"> ● 4.cVEMP 15 studi, 335 partecipanti. Deterioramento significativo 6/15 studi ● 5.oVEMP 5 studi, 62 partecipanti. Deterioramento significativo: 3/5 studi 		
Vertigini post-intervento	<p>1 RS: Hansel 2018; 24 studi, 5225 partecipanti</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 0-9 anni: 47/3169 (1.5%) 10-19 anni: 6/143 (4.2%) 	(24 studi osservazionali) ³	⊕⊕○○ Bassa
Complicanze cutanee	<p>1 RS: Ekman 2023; 17 studi, 10265 impianti</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 1.Frequenza totale complicanze cutanee: 1.88% (95%CI -0.8-4.53) ● 2.Frequenza infezioni cutanee: 0.78% (95%CI -0.8-2.35) ● 3.Frequenza complicanze cutanee non specificate: 0.32% (95% CI -1-1.69) ● 4.Frequenza ematoma: 0.49% (95% CI -0.4-1.35) ● 5.Frequenza deiscenza della ferita: 0.07% (95% CI -0.1 to 0.26) ● 6.Frequenza sieroma: 0.24 (95%CI 0.05 – 0.4) 	(17 studi osservazionali) ⁴	⊕⊕○○ Bassa
Liquorrea	<p>RS: Pakdaman 2012. Partecipanti con displasia dell'orecchio interno media o moderata vs severa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● OR 0.55 (95%CI 0.23-1.99), 11 studi, n partecipanti: NR 	(11 studi osservazionali) ⁵	⊕⊕○○ Bassa
<p>1. Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D.. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. J Otolaryngol Head Neck Surg; May 22 2019.</p>			

	<ol style="list-style-type: none"> 2. Gerdson, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. <i>Front Pediatr</i>; 2022. 3. Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Coordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. <i>Laryngoscope</i>; Sep 2018. 4. Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. <i>Laryngoscope</i>; Feb 2023. 5. Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i>; Feb 2012. 	
--	--	--

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies 	<p>La certezza dell'evidenza degli esiti desiderabili è stata giudicata MOLTO BASSA in quanto deriva da studi osservazionali ed è stata ulteriormente abbassata per rischio di bias in quanto la maggior parte dei quali non aggiusta per i principali fattori di confondimento, e per imprecisione.</p> <p>La certezza dell'evidenza degli esiti indesiderabili è stata giudicata BASSA in quanto deriva da studi osservazionali.</p>	

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>I membri del panel hanno ritenuto che i genitori di bambini con SSD sentono di meno la necessità di andare verso l'intervento, rispetto a quelli di bambini affetti da ipoacusia bilaterale. Date le buone capacità residue di ascolto in ambiente silenzioso, taluni genitori ritengono non necessario eseguire un intervento di IC. Tale scelta può essere legata a timori riguardanti la procedura chirurgica, i percorsi riabilitativi successivi e fattori estetici.</p>

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ● Varies ○ Don't know 		<p>Il panel ritiene che il giudizio è di "varies" dato che ci sono importanti incertezze e variabilità sugli effettivi benefici e timori da parte delle famiglie, gli effetti desiderabili sono stati giudicati di entità moderata e gli effetti indesiderabili di frequenza ed entità variabile</p>
---	--	--

Resources required
How large are the resource requirements (costs)?"

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati Embase e PubMed/Medline fino al 9 aprile 2023. Sono stati individuati 296 record (al netto delle duplicazioni). Nessuno studio è stato incluso.</p> <p>Per quanto riguarda i costi inerenti alla realtà italiana dei trattamenti, si è fatto riferimento al Nomenclatore tariffario anno 2023.</p>	

Voce	Costi
Valutazione procedurale	
Otoscopia	35,00 euro
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro
Risonanza magnetica	90,00 euro
TC orecchie senza contrasto (Orecchio medio e interno, rocchepetrosa, mastoide, base cranica)	135,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale singolo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella cochea) compresa mastoidectomia 1.600,00 euro	1.600,00 euro
Impianto o sostituzione di apparecchio protesico cocleare, canale multiplo (impianto di ricevitore nel cranio ed inserzione di elettrodo nella cochea) compresa mastoidectomia	2.400,00 euro
Eventuale riparazione o rimozione di protesi impiantabile o di apparecchio protesico cocleare	1.200,00 euro
Valutazione post-procedurale	
Mappaggio per impianto cocleare bilaterale	64,00
Esame audiometrico tonale	20,00 euro
Esame audiometrico vocale	20,00 euro
Esame per adattamento protesico	20,00 euro

Certainty of evidence of required resources

What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?

GIUDIZI

RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> ○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies 	Nessuno studio incluso	
--	------------------------	--

Cost effectiveness

Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ No included studies 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023. La strategia di ricerca ha identificato 296 documenti dopo la rimozione dei duplicati.</p> <p>Sono stati letti in full-text 45 articoli; nessuno studio è stato incluso.</p>	<p>Visto il beneficio costo efficacia a favore dell'intervento già dimostrato nell'adulto con questa condizione e considerando che nel bambino la situazione di disabilità è di gran lunga più grave, ci si aspetta che il rapporto di costo efficacia sia ancora più vantaggioso a favore dell'intervento.</p>

Equity

What would be the impact on health equity?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know 	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Uno studio è stato incluso (Cheung 2023).</p> <p>Lo studio (Cheung 2023) analizza le problematiche dovute alla distanza percorsa dai pazienti per raggiungere i centri abilitati alla diagnosi e cura dei problemi uditivi e se esiste una differenza di opportunità di cura a causa della situazione economica e culturale dei soggetti. Per tale scopo sono stati analizzati i dati di 201 bambini e 623 adulti attraverso due indici: IRSAD per la situazione socioeconomica e IEO per quella culturale e educativa. Entrambi questi indici hanno evidenziato il fatto che i ceti meno abbienti e culturalmente più modesti avevano decisamente più problemi a raggiungere i centri per la diagnosi e la cura dei problemi uditivi. In conclusione, quindi, il problema della distanza per l'accesso all'IC in Australia è importante. È necessario, quindi, prestare maggiore attenzione</p>	<p>Lo studio incluso è stato considerato non rilevante perché non rispecchia la realtà italiana riguardo all'organizzazione del sistema sanitario (sistema pubblico) e alla organizzazione/distribuzione dei centri che eseguono impianti cocleari.</p> <p>Le cure sono abbastanza garantite su tutto il territorio italiano.</p>

	soprattutto per coloro che appartengono a gruppi socioeconomici e educativi più bassi, per garantire l'equità di accesso tra i diversi contesti socioeconomici e di livello educativo.	
--	--	--

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input checked="" type="radio"/> Probably yes <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori. Inoltre, abbiamo guardato le revisioni sistematiche incluse per efficacia e sicurezza.</p> <p>È stata inclusa la revisione di Benchetrit2021. Nella revisione 11 studi inclusi riportano informazioni sulla durata della sordità e la frequenza dell'utilizzo dopo un follow up mediano di 1.6 anni. I risultati dimostrano che su 101 bambini il 75% usa il device regolarmente. I rimanenti 21 bambini (20.8%) riportano un uso limitato dell'utilizzo e 5 bambini (4.9%) diventano non utilizzatori. Il mancato utilizzo è stato spiegato dalla mancanza di vantaggi (n = 3), dalla sgradevole stimolazione elettrica (n = 1) e dalla mancanza di un adeguato supporto familiare (n = 1).</p> <p>La durata mediana (IQR) della sordità tra i non utilizzatori è stata statisticamente significativa rispetto alla durata della sordità degli utilizzatori limitati (9,0 [5,8-11,7] anni vs 3,3 [1,2-5,4] anni; differenza mediana, 5,75; 95% CI, 2,45-9,05) e degli utilizzatori regolari (9,0 [5,8-11,7] anni vs 2,2 [1,1-5,3] anni; differenza mediana, 6,84; 95% CI, 4,02-9,58).</p>	

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probably no <input type="radio"/> Probably yes <input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> Varies <input type="radio"/> Don't know	<p>È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura sulle banche dati PubMed/Medline, Embase e Cochrane library dalla data di creazione delle rispettive banche dati fino al 9 aprile 2023, senza alcuna limitazione. La strategia di ricerca ha identificato 568 documenti dopo la rimozione dei duplicati. Sono stati letti in full-text 32 lavori.</p> <p>Nessuno studio è stato incluso.</p>	Non ci sono problemi di fattibilità sul territorio nazionale.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

PROBLEM	GIUDIZI						
	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	GIUDIZI						
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	---	---

CONCLUSIONI

Recommendation

Per i bambini (età < 18 anni) con ipoacusia grave-profonda nell'orecchio peggiore (cosiddetta Single Sided Deafness: SSD) e soglia uditiva nell'orecchio migliore PTA* ≤ 30 dB il panel suggerisce di utilizzare l'impianto cocleare nell'orecchio peggiore rispetto a nessun intervento/protesi acustiche (Raccomandazione "condizionata a favore", con una certezza delle prove molto bassa).

Justification

Subgroup considerations

La raccomandazione si applica ai bambini con sordità profonda unilaterale in assenza di altre comorbidità. Nei casi di bambini che presentano quadri clinici di sordità complicata, non si ritiene applicabile la presente raccomandazione senza le dovute riflessioni ed eccezioni.

In particolare, i bambini affetti da esiti neuro-evolutivi di una prematurità estrema, i casi sindromici con disordini neuropsicologici o motori richiedono un approccio diagnostico e chirurgico che varia da caso a caso e sono soggetti ad una prognosi funzionale estremamente variabile.

Casi con malformazioni labirintiche devono essere valutate caso per caso da un team multidisciplinare.

Dato che fino al 50% dei soggetti con SSD presentano una malformazione anatomica come una ipoplasia/aplasia del nervo cocleare e che tale malformazione si correla ad una elevata percentuale di scarsa efficacia dell'intervento di impianto cocleare, è necessario un approccio globale da parte di un team di esperti che includa uno studio RMN dell'orecchio interno e del nervo cocleare.

La condizione di sordità conseguente a meningite batterica con incipiente ossificazione cocleare dovrebbe essere trattata molto precocemente, se non sussistono controindicazioni anestesologiche.

l'impianto cocleare in un bambino con SSD è particolarmente indicato nelle forme di ipoacusia progressiva con rischio di peggioramento della soglia nell'orecchio sano (es. infezione congenita da CMV).

Implementation considerations

la gestione del paziente durante la selezione per l'impianto cocleare sia multidisciplinare (audiologo, otorinolaringoiatra, otochirurgo, audiometrista, logopedista, radiologo)

il centro sia in grado di valutare la fattibilità dell'intervento nei diversi casi effettuando la ricerca eziologica con inquadramento genetico e le indagini neuroradiologiche avanzate.

la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Monitoring and evaluation

I test previsti in fase di implementazione/selezione del bambino, a cui si aggiungono i test elettrofisiologici che possono essere eseguiti tramite stimolazione elettrica (es. telemetria della risposta neurale, misurazione delle impedenze degli elettrodi) devono essere ripetuti regolarmente nella fase post-intervento, al fine di ottenere informazioni utili alla regolazione degli impianti cocleari. La frequenza dei follow up deve prevedere almeno una valutazione ogni tre mesi nel primo anno dopo l'attivazione dell'impianto cocleare, ogni 3/6 mesi nel secondo anno e terzo anno, per passare a controlli annuali quando la regolazione dell'impianto cocleare sia arrivata alla condizione di best fitting e le abilità uditive e comunicativo-linguistiche abbiano raggiunto il livello massimo possibile per il funzionamento cognitivo e la storia clinica del singolo utente.

È indicato che la gestione post operatoria e del follow-up del paziente sia gestita da un adeguato team del centro impianti cocleari.

Research priorities

Il panel raccomanda l'implementazione di trial clinici randomizzati controllati, di studi osservazionali corretti per i possibili fattori confondenti e di nuove revisioni sistematiche di migliore qualità metodologica per sopperire alla carenza di evidenza.

Il panel raccomanda altresì l'implementazione di studi metodologicamente validi per l'approfondimento delle conoscenze degli ambiti ancora poco indagati

REFERENCES SUMMARY

- Benchetrit, L., Ronner, E. A., Anne, S., Cohen, M. S.. Cochlear Implantation in Children With Single-Sided Deafness: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*; Jan 1 2021.
- Cheung, L. L., Fowler, A., Hassarati, R. T., Birman, C. S.. Distance and Socioeconomic Status as Barriers to Cochlear Implantation. *Otol Neurotol*; Feb 1 2023.
- Ekman, B., Laureano, J., Balasuriya, B., Mahairas, A., Bush, M. L.. Comparison of Adult and Pediatric Cochlear Implant Wound Complications: A Meta-Analysis. *Laryngoscope*; Feb 2023.
- Gerdson, M., Jorissen, C., Pustjens, D. C. F., Hof, J. R., Van Rompaey, V., Van De Berg, R., Widdershoven, J. C. C.. Effect of cochlear implantation on vestibular function in children: A scoping review. *Front Pediatr*; 2022.
- Hänsel, T., Gauger, U., Bernhard, N., Behzadi, N., Romo Ventura, M. E., Hofmann, V., Olze, H., Knopke, S., Todt, I., Cordes, A.. Meta-analysis of subjective complaints of vertigo and vestibular tests after cochlear implantation. *Laryngoscope*; Sep 2018.
- Huttunen, K., Erixon, E., Löfkvist, U., Mäki-Torkko, E.. The impact of permanent early-onset unilateral hearing impairment in children - A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*; May 2019. Pakdaman, M. N., Herrmann, B. S., Curtin, H. D., Van Beek-King, J., Lee, D. J.. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*; Feb 2012.
- Peters, J. P., Ramakers, G. G., Smit, A. L., Grolman, W.. Cochlear implantation in children with unilateral hearing loss: A systematic review. *Laryngoscope*; Mar 2016.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- Yong, M., Young, E., Lea, J., Foggin, H., Zaia, E., Kozak, F. K., Westerberg, B. D.. Subjective and objective vestibular changes that occur following paediatric cochlear implantation: systematic review and meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*; May 22 2019.

Appendici EtD Q9

1. Elenco studi esclusi e motivi di esclusione Q9

Referenza	Motivo di esclusione
1. Alahmadi A, Abdelsamad Y, Salamah M, Alenzi S, Badr KM, Alghamdi S, Alsanosi A. Cochlear implantation in adults and pediatrics with enlarged vestibular aqueduct: a systematic review on the surgical findings and patients' performance. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol.</i> 2022 Dec;279(12):5497-5509.	no participants
2. Amin N, Sethukumar P, Pai I, Rajput K, Nash R. Systematic review of cochlear implantation in CHARGE syndrome. <i>Cochlear Implants Int.</i> 2019 Sep;20(5):266-280.	no participants
3. Benchetrit L, Jabbour N, Appachi S, Liu YC, Cohen MS, Anne S. Cochlear Implantation in Pediatric Patients With Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review. <i>Laryngoscope.</i> 2022 Jul;132(7):1459-1472.	no participants
4. Bo D, Huang Y, Wang B, Lu P, Chen WX, Xu ZM. Auditory and Speech Outcomes of Cochlear Implantation in Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 2023 Apr;132(4):371-380.	no participants
5. Brown KD, Dillon MT, Park LR. Benefits of Cochlear Implantation in Childhood Unilateral Hearing Loss (CUHL Trial). <i>Laryngoscope.</i> 2022 Mar;132 Suppl 6(Suppl 6):S1-S18.	no study design
6. Chaudhry D, Chaudhry A, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Post Synaptic Auditory Neuropathies: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology.</i> 2020;16(3):411-31.	no participants
7. Chioffi JSC, Hyppolito MA. Effects of residual hearing on cochlear implant outcomes in children: A systematic-review. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2017 Sep;100:119-127	no participants
8. Fernandes NF, Morettin M, Yamaguti EH, Costa OA, Bevilacqua MC. Performance of hearing skills in children with auditory neuropathy spectrum disorder using cochlear implant: a systematic review. <i>Brazilian journal of otorhinolaryngology.</i> 2015;81(1):85-96.	no participants
9. Hansen MU, Rye Rasmussen E, Cayé-Thomasen P, Mey K. Cochlear Implantation in Children with Enlarged Vestibular Aqueduct: A Systematic Review of Surgical Implications and Outcomes. <i>Ear and hearing.</i> 2023;44(3):440-7.	no participants
10. Humphriss R, Hall A, Maddocks J, Macleod J, Sawaya K, Midgley E. Does cochlear implantation improve speech recognition in children with auditory neuropathy spectrum disorder? A systematic review. <i>International journal of audiology.</i> 2013;52(7):442-54.	no participants
11. Buchman CA, Gifford RH, Haynes DS, Lenarz T, O'Donoghue G, Adunka O, Biever A, Briggs RJ, Carlson ML, Dai P, Driscoll CL, Francis HW, Gantz BJ, Gurgel RK, Hansen MR, Holcomb M, Karltorp E, Kirtane M, Larky J, Mylanus EAM,	no participants

Roland JT Jr, Saeed SR, Skarzynski H, Skarzynski PH, Syms M, Teagle H, Van de Heyning PH, Vincent C, Wu H, Yamasoba T, Zwolan T. Unilateral Cochlear Implants for Severe, Profound, or Moderate Sloping to Profound Bilateral Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Consensus Statements. <i>JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2020 Oct 1;146(10):942-953.	
12. Kraaijenga VJC, Van Houwelingen F, Van der Horst SF, Visscher J, Huisman JML, Hollman EJ, et al. Cochlear implant performance in children deafened by congenital cytomegalovirus-A systematic review. <i>Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery.</i> 2018;43(5):1283-95.	no participants
13. Modest MC, Carlson ML, Wanna GB, Driscoll CL. Cochlear Implantation in Patients With Superficial Siderosis: Seven Cases and Systematic Review of the Literature. <i>Otol Neurotol.</i> 2015 Aug;36(7):1191-6.	no participants
14. Myers K, Nicholson N. Cochlear Implant Behavioral Outcomes for Children With Auditory Neuropathy Spectrum Disorder: A Mini-Systematic Review. <i>American journal of audiology.</i> 2021;30(3):777-89.	no participants
15. Nishio SY, Usami SI. Outcomes of cochlear implantation for the patients with specific genetic etiologies: a systematic literature review. <i>Acta Otolaryngol.</i> 2017 Jul;137(7):730-742.	no participants
16. Rohlfs AK, Friedhoff J, Bohnert A, Breidfuss A, Hess M, Müller F, Strauch A, Röhrs M, Wiesner T. Unilateral hearing loss in children: a retrospective study and a review of the current literature. <i>Eur J Pediatr.</i> 2017 Apr;176(4):475-486.	no study design
17. Roush P, Frymark T, Venediktov R, Wang B. Audiologic management of auditory neuropathy spectrum disorder in children: a systematic review of the literature. <i>American journal of audiology.</i> 2011;20(2):159-70.	no participants
18. Singhal K, Singhal J, Muzaffar J, Monksfield P, Bance M. Outcomes of Cochlear Implantation in Patients with Post-Meningitis Deafness: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>The journal of international advanced otology.</i> 2020;16(3):395-410.	no participants
19. Smith JD, El-Kashlan N, Darr OAF, Thorne MC. Systematic Review of Outcomes After Cochlear Implantation in Children With X-Linked Deafness-2. <i>Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.</i> 2021;164(1):19-26.	no participants
20. Tyler GK, Martin TP, Baguley DM. Systematic review of outcome of cochlear implantation in superficial siderosis. <i>Otol Neurotol.</i> 2012 Aug;33(6):976-82.	no participants
21. Della Volpe A, Ippolito V, Roccamatysi D, Garofalo S, De Lucia A, Gambacorta V, Longari F, Ricci G, Di Stadio A. Does Unilateral Hearing Loss Impair Working Memory? An Italian Clinical Study Comparing Patients With and Without Hearing Aids. <i>Front Neurosci.</i> 2020 Sep 8;14:905.	no intervention
22. Zia N, Nikookam Y, Muzaffar J, Kullar P, Monksfield P, Bance M. Cochlear Implantation Outcomes in Patients with Mitochondrial Hearing Loss: A Systematic Review and Narrative Synthesis. <i>J Int Adv Otol.</i> 2021 Jan;17(1):72-80.	no participants
23. Thompson NJ, Brown KD, Dillon MT. Cochlear implantation for paediatric and adult cases of unilateral and asymmetric hearing loss. <i>Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.</i> 2022 Oct 1;30(5):303-308.	no study design

2. Overlapping degli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche

	References	Benchetrit 2020	Huttunen 2019	Peters 2015
28.	Deep NL, Gordon SA, Shapiro WH, Waltzman SB, Roland JT Jr, Friedmann DR. Cochlear implantation in children with single-sided deafness. <i>Laryngoscope</i> . 2020. doi:10.1002/lary.28561.	X		
29.	Arndt S, Prosse S, Laszig R, Wesarg T, Aschendorff A, Hassepass F. Cochlear implantation in children with single-sided deafness: does aetiology and duration of deafness matter? <i>Audiol Neurootol</i> . 2015;20(suppl 1):21-30. doi:10.1159/000380744	X	X	X
30.	Beck RL, Aschendorff A, Hassepass F, et al. Cochlear implantation in children with congenital unilateral deafness: a case series. <i>Otol Neurotol</i> . 2017;38(10):e570-e576. doi:10.1097/MAO.0000000000001597	X		
31.	Ramos Macías Á, Borkoski-Barreiro SA, Falcón González JC, Ramos de Miguel Á. AHL, SSD and bimodal CI results in children. <i>Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis</i> . 2016;133(suppl 1):S15-S20. doi:10.1016/j.anorl.2016.04.017	X		
32.	Ramos Macías Á, Borkoski-Barreiro SA, Falcón González JC, de Miguel Martínez I, Ramos de Miguel Á. Single-sided deafness and cochlear implantation in congenital and acquired hearing loss in children. <i>Clin Otolaryngol</i> . 2019;44(2):138-143. doi:10.1111/coa.13245	X		
33.	Ehrmann-Mueller D, Kurz A, Kuehn H, et al. Usefulness of cochlear implantation in children with single sided deafness. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> . 2020;130:109808. doi:10.1016/j.ijporl.2019.109808	X		
34.	Polonenko MJ, Papsin BC, Gordon KA. Children with single-sided deafness use their cochlear implant. <i>Ear Hear</i> . 2017;38(6):681-689. doi:10.1097/AUD.0000000000000452	X		
35.	Rahne T, Plontke SK. Functional result after cochlear implantation in children and adults with single-sided deafness. <i>Otol Neurotol</i> . 2016;37(9): e332-e340. doi:10.1097/MAO.0000000000000971	X		
36.	Sangen A, Dierckx A, Boudewyns A, et al. Longitudinal linguistic outcomes of toddlers with congenital single-sided deafness—six with and twelve without cochlear implant and nineteen normal hearing peers. <i>Clin Otolaryngol</i> . 2019;44(4):671-676. doi:10.1111/coa.13347	X		
37.	Távora-Vieira D, Rajan GP. Cochlear implantation in children with congenital unilateral	X	X	X

	deafness: mid-term follow-up outcomes. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2016;133(suppl 1):S12-S14. doi:10.1016/j.anorl.2016.04.016			
38.	Thomas JP, Neumann K, Dazert S, Voelter C. Cochlear implantation in children with congenital single-sided deafness. Otol Neurotol. 2017;38(4): 496-503. doi:10.1097/MAO.0000000000001343	X		
39.	Zeitler DM, Sladen DP, DeJongMD, Torres JH, Dorman MF, Carlson ML. Cochlear implantation for single-sided deafness in children and adolescents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2019;118:128-133. doi:10.1016/j.ijporl.2018.12.037	X		
40.	O.M. Canete, S.C. Purdy, M. Neeff, C.R.S. Brown, P.R. Thorne, Cortical auditory evoked potential (CAEP) and behavioural measures of auditory function in a child with a single-sided deafness, Cochlear Implants Int. 18 (2017) 335–346, https://doi.org/10.1080/14670100.2017.1373499		X case report	
41.	Plontke SK, Heider C, Koesling S, et al. Cochlear implantation in a child with posttraumatic single-sided deafness. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(5):1757–1761			X case report

3. Overlapping degli studi primari inclusi nelle revisioni sistematiche: funzione vestibolare

	primary studies	Gerdson 2022	Yong 2019
1.	Ajalloueyan et al. 2017	x	x
2.	Bogle 2010		x
3.	Devroede et al. 2016	x	x
4.	Dhondt et al 2019	x	
5.	Guan et al. 2018	x	
6.	Gupta and Raj 2018	x	x
7.	Hazzaa 2017		x
8.	Imai et al. 2019	x	
9.	Jacot et al 2009	x	
10.	Jin et al. 2006	x	x
11.	De Kegel et al 2015	x	x
12.	Li and Gong 2020	x	
13.	Licamelli et al 2009	x	x
14.	Psillas, 2014	x	x

15.	Thierry et al 2015	x	x
16.	Xu et al 2014	x	x

4. Caratteristiche delle revisioni sistematiche Q9

Study ID	Included studies and bibliographic search	participants	comparator	Follow up	Outcomes and results	Risk of bias/methodological quality
Ekman 2022	Clinical trials, retrospective or prospective cohort studies, case-control, or case series Excluded case report Pubmed, Web of Science, Cochrane Library up to February 2020 17 studies included (16 case series, one cohort study)	total n of implants: 10265 not reported whether participants have bilateral profound hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age: NR	NA	NA	Total wound complication rate 1.88% (95%CI -0.8-4.53) Wound infection rate: 0.78% (95%CI -0.8-2.35) unspecified wound complication rate: 0.32% (95% CI -1-1.69), hematoma rate: 0.49% (95% CI -0.4-1.35), wound dehiscence rate: 0.07% (95% CI -0.1 to 0.26), seroma rate: 0.24 (95%CI 0.05 – 0.4)	Quality of the review: critically low RoB primary studies overall good quality of case series. Cohort study did not adjust for confounding
Hansel 2018	experimental and observational studies. Case report excluded PubMed, Cochrane Library, EMBASE up to July 2016 24 studies included	n.5225 participants who received CI not reported whether participants have bilateral profound	pre implantation	NR	Post-operative vertigo after CI 0-9 years: 47/3169 (1.5%) 10-19 years: 6/143 (4.2%)	Quality of the review: critically low RoB primary studies assessed by a wrong tool

		hearing loss. Irrelevant for the outcomes considered age range: 28-82 years				
Gerdson 2022	Studies with vestibular function evaluated before and after surgery, written in English or Dutch Pubmed, Embase and Cochrane; dates of the search not reported 14 studies included	313 participants mean age at implantation: range 1-18 years	NA	ranged from 3 weeks to 3 years	Authors conclusions: Cochlear implantation leads to a decrease in vestibular function in a proportion of the patient population. Caloric test 7 studies, 188 participants significant deterioration: 2/7 studies Rotatory chair test 3 studies, 96 participants no significant alteration in all (v)HIT 3 studies, 49 participants no significant alteration in all cVEMP 13 studies, 290 participants measured in heterogeneous way across studies significant deterioration 4/13 oVEMP 5 studies, 62 participants significant deterioration: 3/5	Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: assessed with the wrong tool (criteria for RCTs applied to uncontrolled observational studies)
Yong 2019	Prospective or retrospective cohort studies reporting both pre- and post-operative vestibular testing	226 participants	NA	4 weeks-1.4 years	Authors conclusions: Pediatric patients experience a statistically significant change in vestibular function post-implantation as measured by VEMPs	Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: all but one

	<p>Embase, Medline between 1980 and August 2017. Only articles published in English were included. Grey literature and unpublished sources</p> <p>11 studies included</p>				<p>For VEMP, Caloric test, (v)HIT extracted data only for the 2 studies with 45 participants not included in Gerden 2022 For symptoms extracted data from all studies</p> <p>cVEMP Study 1: pre: abnormal: 0 participants post: abnormal: 20%</p> <p>Study 2 pre: abnormal or absent: 55% post: abnormal or absent: 80%</p> <p>Symptoms 4 studies, 72 participants</p> <p>Study 1 Significant drop in gross motor performance, recovering toward age 2</p> <p>Study 2: Data not reliable collected, but no significant difference found.</p> <p>Study 3 Post-op dizziness in 33% (3) who had post-op vestibular dysfunction, which subsequently recovered.</p> <p>Study 4 No dizziness, vertigo, instability, or nystagmus noted post-op</p>	<p>studies “taken steps to mitigate bias”</p>
Pakdaman 2012	<p>retrospective and prospective studies describing outcome data on CIs among pediatric patients with inner ear dysplasia.</p>	311 cochlear implants	NA	NA	<p>CSF leak mild/moderate dysplasia versus severe dysplasia 11 studies, n. participants: NR OR 0.55 (95%CI 0.23-1.99)</p>	<p>Quality of the review: critically low Risk of bias of primary studies: not assessed</p>

	MEDLINE from 1982 to June 2009					
	22 studies included					
Benchetrit 2020	any study design except case reports MEDLINE, Embase, Scopus, Cochrane up to February 18, 2020 12 studies included	119 participants mean age at implantation: range: 1.2 to 10.9	pre-operative; post-operative assessed in the implant ear (masking normal ear)	range : 0.3- 6.4 years	<p>Speech Perception in Quiet 6 studies, 42 children assessed in the implant ear (masking normal ear): children with improvement: 34/42 (81%)</p> <p>Speech perception in noise 8 studies, 49 children assessed in the implant ear (masking normal ear): sound and noise from 0° azimuth (SONO) children with improvement: 39/49 (79.6%)</p> <p>Sound localization preoperative versus postoperative: root-mean-square (RMS) localization error:MD-27.78° (95%CI -34.16° to -15.40°), 3 studies, 19 children other measures children with improvement: 55/62 (88.7%), 3 studies 62 children</p> <p>Subjective benefit <u>SSQ Speech hearing</u> congenital deafness MD: 1.58 (95%CI 1.00 to 2.16) 3 studies, 32 children acquired deafness MD: 2.27 (95%CI 1.89 to 2.65), 2 studies 26 children <u>SSQ Spatial hearing</u> congenital deafness</p>	

Ekman 2022	yes	no	yes	P YES	yes	no	no	p yes	yes	no	yes	no	yes	yes	yes	no	critically low
Hansel 2018	yes	yes	yes	P YES	no	yes	no	yes	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Gerdse n 2022	yes	no	yes	no	yes	no	no	no	no	no	no MA	no MA	yes	yes	no MA	yes	critically low
Yong 2019	yes	yes but not available	yes	yes	yes	no	no	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	no	yes	critically low
Pakdam an 2012	yes	no	yes	no	no	no	no	no	no	no	yes	no	no	yes	no	yes	critically low
Benche trit 2020	yes	no	yes	P yes	yes	yes	no	yes	yes	no	yes	no	yes	yes	no	yes	critically low

APPENDICE K
REVISIONE ESTERNA

NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Diego Di Lisi	a) Implementazione considerazione per sottogruppi quesito 5 b) Implementazione relative al capitolo "costi" quesito 5 c) Implementazione relative al capitolo "equità" quesito 5	a) Revisione accettata ed apportate modifiche b) Revisione accettata ed apportate modifiche c) Revisione accettata ed apportate modifiche
Eliana Cristofari	d) Modifiche editoriali/grammaticali e) Implementazione relative al capitolo "considerazioni per l'implementazione" di tutti i quesiti 5 f) Modifica del termine ABR nel capitolo "considerazioni per l'implementazione" dei quesiti 6, 7 e 8	d) Revisioni accettate e) Revisione accettata ed apportate modifiche f) Revisione accettata ed apportate modifiche
Elisabetta Genovese	g) conferma implementazioni dr. Di Lisi relative al capitolo 5	g) revisione accettata e modifiche apportate

APPENDICE L

Bando di finanziamento

Finanziamento di un Progetto per elaborazione di Linee Guida nazionali in ambito audiologico

La Fondazione AOOI promuove e sostiene l'aggiornamento e la formazione clinica, chirurgica e scientifica nel campo dell'Otorinolaringoiatria e della Chirurgia cervico-cefalica.

Con la presente nota informativa viene segnalata che viene finanziato un Progetto finalizzato all'elaborazione di una Linea Guida nazionale di argomento audiologico.

Il Progetto avrà una raccolta massima di fondi presso terzi pari ad euro 30.000 (trentamila). L'erogazione di tali fondi si basa esclusivamente su valutazioni di merito. Possono accedere alla selezione per il Finanziamento del Progetto esclusivamente società scientifiche di ambito nazionale che abbiano nel loro organigramma societario medici otorinolaringoiatri e/o audiologi operanti in ambito ospedaliero e che siano in grado di nominare un comitato scientifico che elabori, secondo le normative vigenti, una Linea Guida nazionale su un argomento di ambito audiologico.

Per la selezione degli aventi diritto verranno presi in considerazione i seguenti aspetti:

- Valore clinico-scientifico dell'argomento individuato;
- Qualità del progetto proposto;
- Valenza nazionale della Società Scientifica proponente;
- Presenza di una componente di medici otorinolaringoiatri e/o audiologi ospedalieri nell'organigramma societario.

Il finanziamento non potrà essere erogato a soggetti già assegnatari di altre forme di contribuzioni, finanziamenti o erogazioni a qualsivoglia titolo attribuiti per la finalità oggetto del presente Progetto.

Le domande, che dovranno essere corredate da un piano progettuale chiaro ed esaustivo che rispetti i punti qualificanti sopra esposti, dovranno essere indirizzate al Presidente della Fondazione AOOI e dovranno pervenire entro il termine inderogabile del 10 settembre 2021.

La commissione selezionatrice, composta dal Presidente e da 2 Consiglieri della Fondazione AOOI, provvederà a suo insindacabile giudizio ad individuare il vincitore della selezione nel più breve tempo possibile, previo parere del Revisore dei Conti.

Il contributo verrà versato secondo un piano concordato direttamente con il soggetto che verrà individuato quale assegnatario del finanziamento.

Il titolare del finanziamento si impegna a fornire una relazione in itinere con cadenza bimestrale a decorrere dal mese di erogazione ed una relazione finale entro 45 giorni dalla fine dei lavori.

I finanziamenti potranno essere sospesi e anche revocati nel caso di mancato invio della relazione bimensile e l'ultima rata verrà corrisposta entro 10 giorni lavorativi dalla ricezione della relazione finale.

APPENDICE M
CONFLITTI DI INTERESSE