



## Linea guida della Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica (SIMSI)

### ***Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica***

*In collaborazione con:*

*Ispettorato di Sanità Marina Militare Italiana*

*Società Italiana di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale SIOeChF*

*Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva SIAARTI*

*Società Italiana di Audiologia e Foniatria SIAF*

*Società Italiana di Medicina d'Emergenza-Urgenza SIMEU*

*Associazione Pazienti Trattati in Iperbarismo ASPaTI*

*Associazione Nazionale Centri Iperbarici Privati ANCIP*

*Otosub*



**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 12 luglio 2024**

## INDICE

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI .....                                                     | 4  |
| GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA .....                                                | 5  |
| POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE .....                                   | 7  |
| DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE.....                                      | 8  |
| PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI.....                             | 10 |
| FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA .....                                                     | 11 |
| SCOPO LINEA GUIDA .....                                                                   | 12 |
| METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA .....                                           | 15 |
| SVILUPPO DEI QUESITI CLINICI .....                                                        | 15 |
| SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI.....                                                        | 21 |
| BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE: .....                                                            | 22 |
| TABELLA DI SINTESI.....                                                                   | 23 |
| VALUTAZIONE CONFLITTI DI INTERESSI E FINANZIAMENTI DELLA BIBLIOGRAFIA<br>ESSENZIALE ..... | 25 |
| QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI .....                                   | 27 |
| PROTOCOLLO TERAPEUTICO - QUESITO 1 .....                                                  | 28 |
| VALUTAZIONE EVIDENZE QUESITO 1 .....                                                      | 29 |
| RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI QUESITO 1.....                                                | 43 |
| GRADO DI RACCOMANDAZIONE QUESITO 1 .....                                                  | 44 |
| EVIDENCE TABLE QUESITO 1 .....                                                            | 52 |

|                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| PROTOCOLLO TERAPEUTICO – QUESITO 2 .....                                                     | 53 |
| VALUTAZIONE EVIDENZE QUESITO 2 .....                                                         | 54 |
| RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI QUESITO 2.....                                                   | 63 |
| GRADO DI RACCOMANDAZIONE QUESITO 2.....                                                      | 66 |
| EVIDENCE TABLE QUESITO 2 .....                                                               | 68 |
| FATTORI FACILITANTI E GLI OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE DELLA LINEA GUIDA .....                | 69 |
| ALLEGATO 1 - PICO – STRATEGIA DI RICERCA.....                                                | 70 |
| ALLEGATO 2 - PRISMA FLOW .....                                                               | 73 |
| ALLEGATO 3 - ELENCO DEGLI STUDI ESCLUSI DOPO VALUTAZIONE FULLTEXT CON LE<br>MOTIVAZIONI..... | 74 |
| ALLEGATO 4 – ANALISI LEAVE ONE OUT OUTCOME CONTINUO QUESITO 1 .....                          | 79 |
| ALLEGATO 5 – DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ.....                                                | 80 |
| ALLEGATO 6 – DICHIARAZIONE DI RISERVATEZZA .....                                             | 81 |

## LISTA ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

CNEC (Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la sicurezza delle prove).

LG (Linea Guida)

RCT (trial clinico randomizzato)

OTI (Ossigeno Terapia Iperbarica)

CSI (cortisonici sistemici e/o intratimpanici)

GDL (gruppo di lavoro)

PTA (Media calcolata tramite audiometria per toni puri a frequenze definite)

$\Delta$ PTA (Guadagno uditivo assoluto registrato dalle PTA iniziale e di follow up tramite audiometria per toni puri)

EV (via di somministrazione endovenosa)

OS (via di somministrazione per bocca)

IT (via di somministrazione intratimpanica)

OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)

NNT (numero necessario di soggetti da trattare per ottenere un esito)

dB (decibel)

Hz (Hertz)

GRUPPO DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

COORDINATORE

Luigi Santarella, Medico Chirurgo, Farmacista, master di secondo livello in Medicina Subacquea ed Iperbarica, Centro Iperbarico Bologna, Bologna.

MEMBRI DEL PANEL

|                     |                                            |                                                                                                                                 |
|---------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Artioli Franca      | Audiometrista                              | Policlinico di Modena. - UO ORL                                                                                                 |
| Baldisserri Andrea  | Medico di medicina generale                | MMG ausl Romagna                                                                                                                |
| Barbierato Mauro    | Otorinolaringoiatra                        | collocato a riposo                                                                                                              |
| Barontini Gabriella | Rappresentante dei pazienti                | ASPaTI - Associazione dei Pazienti Trattati in Iperbarismo                                                                      |
| Bognini Alfonso     | Otorinolaringoiatria / Medicina Iperbarica | Centro Iperbarico Sassarese - Direttore Sanitario                                                                               |
| De Campora Luca     | Otorinolaringoiatria                       | AO S.Giovanni Addolorata RM                                                                                                     |
| De Vito Andrea      | Otorinolaringoiatria                       | AUSL Romagna Osp Ravenna                                                                                                        |
| Di Donato Ferruccio | Medicina Iperbarica                        | Centro Iperbarico di Bologna                                                                                                    |
| Livi Walter         | Otorinolaringoiatra                        | collocato a riposo                                                                                                              |
| Longobardi Pasquale | Medicina iperbarica / Management sanitario | Centro Iperbarico di Ravenna                                                                                                    |
| Marcolin Paolo      | Otorinolaringoiatria                       | LIBERO PROFESSIONISTA                                                                                                           |
| Moccia Enrico       | Medicina Iperbarica                        | Sanità della Marina Militare                                                                                                    |
| Rocco Monica        | Anestesia e Rianimazione                   | Università La Sapienza di Roma - Direttore della Scuola di Specializzazione in Anestesia Terapia Intensiva e Terapia del dolore |
| Santarella Luigi    | Medicina iperbarica / Farmacia             | Centro Iperbarico Bologna                                                                                                       |
| Vezzani Giuliano    | Rappresentante dei pazienti                | ASPaTI - Associazione dei Pazienti Trattati in Iperbarismo - Presidente Onorario Fidenza                                        |
| Voza Antonio        | Medico di emergenza/urgenza                | Medicina d'urgenza HUMANITAS Rozzano (MI)                                                                                       |

EVIDENCE REVIEW TEAM

Moccia Enrico - Medico Chirurgo Sanità della Marina Militare (Responsabile)

Sangiorgi Diego – Responsabile unità operativa di biostatistica - GVM - Maria Cecilia Hospital

Tenti Elena – Responsabile unità sperimentazione clinica MCH- GVM Maria Cecilia Hospital

DOCUMENTALISTE

Bassi Maria Chiara Azienda USL IRCCS Reggio Emilia - Responsabile Biblioteca Scientifica

Milandri Marta Azienda USL della Romagna - Responsabile Biblioteca Medico Scientifica Giuridica e  
Tecnica

REVISORI ESTERNI

Amadori Maurizio, Otorinolaringoiatra - Azienda ULSS3 Serenissima Direttore U.O.C. di ORL Ospedale di  
Mirano (VE) Direttore Dipartimento Chirurgico di Mirano – Dolo

Pagnini Paolo, Otorinolaringoiatra - collocato a riposo, già professore ordinario presso l'ospedale Careggi

## POLICY PER LA GESTIONE DEL CONFLITTO DI INTERESSE

L'analisi degli interessi dei membri del gruppo di lavoro della LG "TERAPIE DELL'IPOACUSIA IMPROVVISA NEUROSENSORIALE IDIOPATICA" è stata effettuata per valutare i casi di conflitto di interesse e delle strategie da applicare per la loro gestione nel corso dello sviluppo di questa LG. Questa analisi si fonda sulla policy per la gestione del conflitto di interessi nello sviluppo delle Linee Guida dell'ISS descritta nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. Ogni singolo interesse viene analizzato in base alla sua natura e tipologia, rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG e di valore finanziario, periodo e durata. Vengono altresì considerati elementi possibilmente influenzanti l'interesse del soggetto come:

- tipologia dell'interesse
- rilevanza in termini di specificità rispetto all'argomento della LG
- periodo e durata
- posizione dell'esperto nell'organizzazione e/o nell'attività in questione nel caso di interesse istituzionale.

Vengono distinti:

1. interessi economici: cioè i rapporti finanziari con enti che investono direttamente in beni o servizi rilevanti per l'argomento trattato. Si fa riferimento a qualunque valore monetario riferito al pagamento diretto per servizi, partecipazioni azionarie, stock options o altre quote di partecipazione, proprietà sui diritti intellettuali.

All'interno di questa tipologia, si distinguono:

- a) interesse economico personale
- b) interesse economico familiare
- c) interesse economico istituzionale

2. interessi economici indiretti: si riferiscono ad avanzamenti di carriera, prestigio sociale e convinzioni personali. Sia gli interessi economici sia gli interessi intellettuali possono essere:

- a. specifici: direttamente legati alla LG

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

b. non-specifici: non direttamente legati ai temi della LG.

La sintesi del potenziale conflitto di interesse rilevato viene classificata in:

- Livello 1: minimo o insignificante
- Livello 2: potenzialmente rilevante
- Livello 3: rilevante.

Di seguito riportiamo le azioni da intraprendere per gestire ogni livello:

- livello 1: a) Nessuna limitazione
- livello 2: b) piena partecipazione ai lavori con disclosure pubblica dell'interesse nel documento finale della LG o sul sito in seguito alla pubblicazione della raccomandazione cui l'interesse si riferisce; c) esclusione parziale dai lavori
- livello 3: d) esclusione parziale dai lavori; e) esclusione totale.

#### DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel, i documentalisti, il coordinatore, i membri dell'evidence review team e i due revisori esterni hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse prodotto dal CNEC. Tutti i conflitti di interesse rilevati sono stati discussi collegialmente al fine di valutare il livello di conflitto che è stato, all'unanimità, giudicato di livello 1 per tutti i componenti del gruppo di lavoro; pertanto, tutti i membri hanno partecipato a tutte le fasi del processo di costruzione delle presenti linee guida.

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri.

#### MEMBRI DEL PANEL

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Artioli Franca      | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Baldisserri Andrea  | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Barbierato Mauro    | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Barontini Gabriella | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Bolognini Alfonso   | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| De Campora Luca     | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| De Vito Andrea      | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Di Donato Ferruccio | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Livi Walter         | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Longobardi Pasquale | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Marcolin Paolo      | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Moccia Enrico       | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Rocco Monica        | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Santarella Luigi    | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Vezzani Giuliano    | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |
| Voza Antonio        | non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare. |

EVIDENCE REVIEW TEAM

Moccia Enrico, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Sangiorgi Diego, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Tenti Elena, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

DOCUMENTALISTE

Bassi Maria Chiara, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Milandri Marta, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

REVISORI ESTERNI

Amadori Maurizio, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

Pagnini Paolo, non ha potenziali conflitti di interesse da dichiarare

## PUNTI CHIAVE PER L'INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Graduazione della qualità delle prove

**QUALITÀ ALTA:** Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima di effetto

**QUALITÀ MODERATA:** Discreto grado di confidenza nei risultati. È probabile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima di effetto

**QUALITÀ BASSA.** I risultati sono poco credibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.

**QUALITÀ MOLTO BASSA.** I dati esaminati sono totalmente inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime di effetto disponibili.

Interpretazione delle raccomandazioni

### *Raccomandazione forte*

- per i clinici: la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato;
- per i pazienti: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglie diversamente;
- per i decisori: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

### *Raccomandazione debole*

- per i clinici: devono considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i pazienti: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporta secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglie diversamente;

- per i decisori: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.

#### FINANZIAMENTO DELLA LINEA GUIDA

Non è stato erogato alcun finanziamento per lo sviluppo di questa linea guida. I membri del GDL non hanno ricevuto alcun compenso per il lavoro svolto nell'elaborazione della Linea Guida.

## SCOPO LINEA GUIDA

| SCOPO LINEA GUIDA |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TITOLO            | <b>TERAPIE DELL'IPOACUSIA IMPROVVISA NEUROSENSORIALE IDIOPATICA</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| CONTESTO          | <p>L'ipoacusia improvvisa è una perdita dell'udito di tipo neurosensoriale, di solito monolaterale (raramente bilaterale) che manifesta in un arco temporale molto breve. La definizione di ipoacusia neurosensoriale improvvisa comunemente accettata dalla comunità scientifica è quella di Wilson del 1980 che parla di <i>“perdita della capacità uditiva percettiva maggiore o uguale a 30 dB su almeno 3 frequenze contigue che si verifica in meno di 72 ore”</i>. Spesso l'ipoacusia improvvisa si presenta in associazione ad altri sintomi audiologici quali, vertigine, acufeni e senso di pienezza auricolare.</p> <p>L'incidenza nella popolazione generale è di circa 5-20/100000 abitanti (in media 1/3000 abitanti nei paesi industrializzati).</p> <p>Le cause di ipoacusia improvvisa possono essere molteplici, ma nella maggior parte dei casi l'eziologia non è nota. Fra queste si annoverano: infezioni, patologie autoimmuni, traumi acustici o meccanici, barotraumi, ototossicità da farmaci o da altre sostanze, idrope endolinfatico, problemi vascolari, malattie neurodegenerative e tumori.</p> <p>La diagnosi si basa sull'esame audiometrico tonale eseguito per via aerea e per via ossea al fine di differenziare le forme di ipoacusia neurosensoriale da quelle di tipo trasmissivo. Benché la morfologia della curva audiometrica possa essere di 5 tipi differenti non è possibile riconoscere l'eziologia in base al quadro audiometrico, ma è noto che le probabilità di recupero sono differenti a seconda della morfologia dell'audiogramma.</p> |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | <p>L'ipoacusia improvvisa richiede una diagnosi tempestiva e un trattamento altrettanto rapido poiché la prognosi decade col trascorrere dell'intervallo temporale fra esordio e inizio della terapia.</p> <p>I trattamenti praticati per l'ipoacusia improvvisa sono di tipo farmacologico. Le terapie farmacologiche principali prevedono l'utilizzo di corticosteroidi sistemici e dell'applicazione degli stessi per via trans timpanica e l'ossigenoterapia iperbarica; inoltre, vengono talvolta prescritti diuretici osmotici, emoreologici, vitaminici e antiossidanti e l'inalazione di carbogeno (mix O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>). I trattamenti non farmacologici attuati sono la plasmaferesi.</p> <p>In Italia, le terapie ammesse dal SSN sono i corticosteroidi sistemici ed intratimpanici e l'ossigenoterapia iperbarica.</p> <p>L'ipoacusia neurosensoriale improvvisa rappresenta, quindi, un'urgenza clinica che si manifesta con elevata incidenza nella popolazione generale per lo più senza causa riconoscibile. I quadri clinici sono differenti per gravità, per morfologia di curva audiometrica e per presenza di sintomatologia associata e le terapie praticate non rispondono ad algoritmi universalmente accettati. Poiché la prognosi decade rapidamente con il trascorrere del tempo diviene necessario disporre di linee guida di riferimento per uniformare l'atteggiamento terapeutico in armonia con le evidenze scientifiche ad oggi disponibili.</p> |
| SCOPO       | <p>Lo scopo della Linea Guida è quello di fornire un riferimento per la gestione delle terapie principali sia come modalità di somministrazione (combinata o in monoterapia) sia individuare le tempistiche preferibili di somministrazione nell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| PROSPETTIVA | <p>Le raccomandazioni sono concepite quali indicazioni per i Professionisti sanitari responsabili della cura dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | idiopatica, tenendo conto primariamente delle necessità cliniche delle persone AFFETTE e secondariamente dell'organizzazione del Sistema Sanitario.                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| POPOLAZIONE<br>BERSAGLIO                     | La popolazione di riferimento è quella delle persone di ambo i sessi e di qualsiasi età affetta da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica. In questa linea guida non verranno prese in considerazione le terapie per ipoacusia improvvisa neurosensoriale da cause note.                                                                                                                                                                 |
| SETTING                                      | Le raccomandazioni si applicano a pazienti ambulatoriali e ricoverati in ospedale, sia per le cure primarie che per le cure specialistiche.                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| CONDIZIONI<br>CONCOMITANTI<br>PRINCIPALI     | Nessuna                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| TIPI DI INTERVENTO                           | Si esploreranno i seguenti temi: modalità di somministrazione delle terapie farmacologiche principali (combinata o in monoterapia) e la finestra temporale preferibile entro cui iniziare le terapie dopo la diagnosi. Questi interventi sono in linea di massima rimborsati, con alcune differenze su base regionale. Comunque, si formuleranno raccomandazioni sulla base delle evidenze disponibili, indipendentemente dal regime di rimborso. |
| PRINCIPALI<br>UTILIZZATORI E<br>STAKEHOLDERS | I soggetti interessati alla Linea Guida sono: medici, operanti in strutture specialistiche di medicina di urgenza, otorinolaringoiatria, audiologia; medici di medicina generale; pazienti.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| PRINCIPALI RISORSE<br>DA<br>CONSIDERARE      | Nella stesura delle Linee Guida, si considereranno le risorse assistenziali esistenti, verificando se specifiche raccomandazioni comportano cambiamenti nell'organizzazione delle cure e tenendo conto, ove disponibili, dei dati di costo/efficacia.                                                                                                                                                                                             |
| PUNTI CHIAVE PER                             | L'implementazione della Linea Guida dovrà essere perseguita attraverso:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L'IMPLEMENTAZIONE   | <p>1) Una adeguata disseminazione del suo contenuto, anche attraverso siti web e riviste delle Società Scientifiche interessate e corsi di formazione organizzati dalle stesse;</p> <p>2) Una disseminazione attraverso le Regioni, che si auspica possano farsi parte attiva nel processo</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| DOCUMENTI ESISTENTI | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Circolare del <b>MINISTERO DELLA SALUTE</b> DPS VI/4.6/844 del 23.12.1997.</li> <li>• Provv. <b>CONSIGLIO SUPERIORE DELLA SANITÀ</b> del 17/6/1998</li> <li>• Provv. <b>ASSESSORATO ALLA SANITÀ DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA</b> (circolare n. 18 prot. 37755/BAS/TG/dg del 16 settembre 1999)</li> <li>• <a href="https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/18/65/so/15/sg/pdf">https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2017/03/18/65/so/15/sg/pdf</a></li> <li>• <a href="https://simsi.it/linee-guida/">https://simsi.it/linee-guida/</a></li> <li>• <a href="https://www.aooi.it/contents/attachment/c11/AOOI_QMA_22_LR.pdf">https://www.aooi.it/contents/attachment/c11/AOOI_QMA_22_LR.pdf</a></li> <li>• <a href="https://www.entnet.org/quality-practice/quality-products/clinical-practice-guidelines/sudden-hearing-loss-update/">https://www.entnet.org/quality-practice/quality-products/clinical-practice-guidelines/sudden-hearing-loss-update/</a></li> </ul> |

## METODOLOGIA DI SVILUPPO DELLA LINEA GUIDA

Il processo di sviluppo e di elaborazione della LG è quello definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>). Le diverse fasi di sviluppo sono descritte in maniera sintetica nei paragrafi seguenti.

## SVILUPPO DEI QUESITI CLINICI

I quesiti clinici sono stati sviluppati dal panel utilizzando l'impostazione PICOT (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time to treatment*).

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

Il panel multidisciplinare ha individuato i seguenti quesiti:

1. L'OTI associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica è più efficace rispetto alla sola terapia cortisonica nel trattamento iniziale di pazienti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?
2. La somministrazione della terapia di associazione OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica si dimostra più efficace se effettuata entro 15 giorni o entro 1 mese dalla diagnosi di ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?

Selezione degli esiti

Il panel ha identificato e successivamente classificato in termini di importanza gli esiti mediante una votazione individuale effettuata utilizzando una scala a 9 punti:

*0-3 punti:* esiti poco rilevanti

*4-6 punti:* esiti importanti, ma non critici

*7-9 punti:* esiti critici.

Solo gli esiti categorizzati come critici sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura e, successivamente, nella formulazione della raccomandazione. Gli outcome importanti sono stati presi in considerazione nella revisione della letteratura per la definizione della qualità delle evidenze, ma **non** contribuiscono allo sviluppo delle raccomandazioni. I risultati della votazione sono riportati per esteso in ogni singolo capitolo di queste linee guida.

La ricerca della letteratura è stata condotta tramite le seguenti banche dati bibliografiche e siti internet:

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Wiley)
- MEDLINE
- Embase
- Clinicaltrials.gov

Per ciascuna banca dati sono state adottate specifiche strategie di ricerca (si veda **ALLEGATO 1**), a partire dai termini di ricerca utilizzati. Non sono stati applicati limiti di lingua e limiti temporali. La ricerca ha analizzato la letteratura fino al 19/09/2023. Sono state inoltre valutate le referenze bibliografiche degli studi acquisiti in full text per l'identificazione di ulteriori studi.

Per la scarsità degli studi individuati si è deciso di procedere con le stesse stringhe di ricerca per entrambi i quesiti.

**Sono state quindi condotte le seguenti attività:**

- Selezione, a partire dal titolo e abstract, dei report ottenuti dalla ricerca bibliografica. Gli studi considerati potenzialmente eleggibili sono stati reperiti come full text. Due revisori indipendenti erano concordi sulla selezione degli studi rilevanti ed eleggibili da includere facendo riferimento ai:

CRITERI DI ELEGGIBILITA': studi che valutano le terapie nell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica in soggetti senza limiti di età e di sesso, l'associazione di OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica rispetto alla sola terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica come terapia iniziale nell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica.

CRITERI DI NON ELEGGIBILITA': studi che valutano le terapie nell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale da causa nota, studi che non valutavano l'associazione di OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica rispetto alla sola terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica, studi che valutavano l'associazione di OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica rispetto alla sola terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica come terapia di salvataggio dopo fallimento della terapia iniziale.

(**ALLEGATO 3** riporta gli studi esclusi con motivazione)

- Valutazione critica del rischio di bias degli studi usando strumenti e checklist validati, come AMSTAR 2 per le revisioni sistematiche ed i criteri elaborati dalla Cochrane Collaboration per gli RCT, ROBINS-1 per gli studi prospettici non randomizzati. La valutazione degli studi prospettici non randomizzati selezionati ha evidenziato un giudizio critico per cui non sono stati considerati ai fini dell'analisi nella metanalisi.

Gli studi retrospettivi non sono stati compresi nell'analisi per la tipologia di studio clinico. **(ALLEGATO 3 riporta gli studi esclusi con motivazione)**

**Alla luce degli esiti dell'analisi del rischio di bias per gli studi prospettici si sono inclusi nell'analisi statistica solo gli RCT. (ALLEGATO 2- PRISMA FLOW)**

- Estrazione delle caratteristiche degli studi in termini di popolazione in esame, esiti considerati e risultati. Elaborazione di tabelle di sintesi estratte da ciascun studio incluso. Due revisori hanno raggiunto l'accordo su quali dati estrarre dagli studi inclusi. (vedi **bibliografia essenziale** e **tabella di sintesi**)
- Sintesi quantitativa dei risultati per ogni esito. Come misura di effetto è stato utilizzato il Mantel- Haenszel Odd Ratio relativo per esiti dicotomici (MH-OR) e il weighted mean difference per quelli continui (WMD) con limiti di confidenza al 95%. Sono stati utilizzati modelli fixed-effect; qualora sia stata individuata eterogeneità, viene fatto riferimento a modello con random-effect"; i modelli "fixed-effect" sono stati utilizzati in aggiunta per effettuare analisi di sensibilità.
- Valutazione della eterogeneità (Test I<sup>2</sup>) e del bias di pubblicazione (Funnel plot).
- Valutazione della certezza/confidenza nella qualità complessiva delle prove, relativa alle misure di esito selezionate dal panel, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE ed elaborazione delle tabelle di evidenza GRADE.
- Sintesi dei risultati nei framework Evidence to Decision (EtD) utilizzando lo strumento GRADEPro Guideline Development tool (<https://gradepro.org>). I framework EtD5 sintetizzano i risultati di revisioni sistematiche della letteratura relativamente a otto dimensioni: priorità del problema, effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza delle prove, valori e preferenze che i differenti soggetti interessati attribuiscono agli esiti considerati, risorse economiche necessarie, equità, accettabilità e fattibilità.

**Per le analisi statistiche** è stato utilizzato software R Core Team (2024). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>, pacchetto meta.

## **Sviluppo delle raccomandazioni**

Nel corso dello sviluppo della LG sono state presentate al panel:

- Tabelle di evidenza per ogni esito
- Risultati (forest plot)
- EtD framework per ogni quesito clinico

Il panel ha formulato le raccomandazioni tenendo conto della qualità delle prove per ogni esito e dei risultati di sintesi della letteratura relativamente alle dimensioni considerate negli EtD. Dalla discussione tra i membri del panel, seguita da una votazione sulle singole dimensioni e una votazione finale, sono state prodotte le raccomandazioni. Un eventuale disaccordo tra i membri del panel è stato risolto con una discussione tra i membri del panel fino al raggiungimento del consenso.

## **Revisione esterna della Linea Guida**

Il panel ha identificato due revisori esterni, scelti tra professionisti con esperienza di ricerca clinica in Otorinolaringoiatria, con comprovate competenze metodologiche, escludendo coloro che avevano in qualsiasi modo partecipato all'elaborazione o alla stesura della Linea Guida o che avessero incarichi nel consiglio direttivo della Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica. I revisori esterni hanno fatto pervenire al panel le loro osservazioni sulla Linee Guida. Entrambe i revisori esterni hanno espresso totale accordo con l'elaborato senza esprimere alcuna criticità. Il Panel ne ha preso atto.

## **Aggiornamento della linea guida**

Le revisioni sistematiche della letteratura su cui si basa l'attuale versione delle linee guida saranno aggiornate (con la stessa modalità di ricerca) almeno una volta ogni tre anni, a partire dall'approvazione della linea guida. L'Evidence Review Team e il Panel valuteranno se le nuove evidenze modificano il bilancio rischi/benefici o la qualità delle evidenze complessive in maniera tale da determinare un cambiamento della formulazione della linea guida, della sua forza o del suo grado di evidenza.

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

Almeno una volta ogni tre anni, il Panel nominato da SIMSI valuterà l'eventuale necessità di modificare, aggiornare, aggiungere o sopprimere quesiti, oltre che di modificare gli outcome di interesse e/o il loro peso. In caso di cambiamento dei quesiti e/o degli outcome critici, si provvederà a ripetere l'intera valutazione per giungere ad una nuova raccomandazione.

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

### **Terapia farmacologica**

1. L'associazione di OTI alla terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica è più efficace, come terapia iniziale, rispetto alla sola terapia cortisonica sistemica od intratimpanica nel trattamento di pazienti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?

In soggetti con ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica si raccomanda, come terapia iniziale, l'associazione di OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica.

### ***Raccomandazione forte a favore dell'intervento***

*Qualità delle prove: Alta.*

### **Tempistiche di somministrazione della terapia farmacologica**

2. La somministrazione della terapia di associazione OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica si dimostra più efficace se effettuata entro 15 giorni o entro 1 mese dalla insorgenza dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?

In soggetti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica si suggerisce di intraprendere come terapie iniziali OTI associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica entro 15 giorni dall'esordio della sintomatologia. Ove non sia possibile rispettare questa finestra terapeutica la somministrazione entro 1 mese dall'insorgenza dei sintomi è da ritenersi comunque accettabile

### ***Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento***

*Qualità delle prove: Bassa.*

**BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:**

**Tong et al.** Comparison of Therapeutic Results with/without Additional Hyperbaric Oxygen Therapy in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Randomized Prospective Study. *Audiol Neurotol.* 2021;26(1):11-16. doi: 10.1159/000507911.

**Chi et al.** Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to conventional treatment modalities influence the outcome of soldiers with idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *J R Army Med Corps.* 2018 May;164(2):69-71. doi: 10.1136/jramc-2017-000872.

**Krajcovicova et al.** Efficacy of hyperbaric oxygen therapy as a supplementary therapy of sudden sensorineural hearing loss in the Slovak Republic. *Undersea Hyperb Med.* 2018 May-Jun;45(3):363-370.

**Zhang et al.** Hyperbaric Oxygen Therapy Promotes Hearing Gain with Increases in Serum IGF-1 and HSP70 in Patients with Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Oct 25;2022:1368783. doi: 10.1155/2022/1368783.

**Dova et al.** The effectiveness of hyperbaric oxygen therapy on the final outcome of patients with sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otolaryngol.* 2022 Sep-Oct;43(5):103564. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103564.

**Cho et al.** Comparison of Two Different Treatment Protocols Using Systemic and Intratympanic Steroids with and without Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with Severe to Profound Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Randomized Controlled Trial. *Audiol Neurotol.* 2018;23(4):199-207. doi: 10.1159/000493558.

**Piniara et al.** Hyperbaric oxygen therapy combined with steroid treatment for sudden sensorineural hearing loss: a prospective randomized clinical trial. *J Hear Sci* 2022;12(1):9-20, doi: <https://doi.org/10.17430/jhs.2022.12.1.1>

**Liu et al.** Hyperbaric Oxygen Treatment Improves Hearing Level *via* Attenuating TLR4/NF-κB Mediated Inflammation in Sudden Sensorineural Hearing Loss Patients. *Biomed Environ Sci.* 2020 May 20;33(5):331-337. doi: 10.3967/bes2020.045.

**Cekin et al.** Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in management of sudden hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2009 Jun;123(6):609-12. doi: 10.1017/S0022215109004277.

**Khater et al.** Sudden Sensorineural Hearing Loss: Comparative Study of Different Treatment Modalities. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Jul; 22(3): 245–249. doi: 10.1055/s-0037-1605376

## TABELLA DI SINTESI

| AUTORI                          | DISEGNO DELLO STUDIO | SETTING      | INTERVENTO                                                                                                                                                                                   | ESITI CONSIDERATI                                           | RISULTATI                                                                                                                                 |
|---------------------------------|----------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tong et al. 2021</b>         | RCT                  | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (prednisone orale, flunarizina, vitamina A, Shuxuetong, mecobalamina, mouse nerve growth factor, vitamina B1, vitamina E) rispetto a sola terapia standard | Recupero completo e parziale                                | Miglioramento nel gruppo di studio 60.6% (40/66) vs 42.9% controllo (30/70) p = 0.038                                                     |
| <b>Chi et al. 2018</b>          | RCT                  | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: prednisolone orale, pentoxifylline, dextrano) rispetto a sola terapia standard                                                                             | Recupero completo e parziale                                | Miglioramento nel gruppo di studio l'80% vs controllo 46.7% p=0.043                                                                       |
| <b>Krajcovicova et al. 2018</b> | RCT                  | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard (cortisone ev, prednisone orale, agapurin, betaistina) rispetto a sola terapia standard                                                                     | Recupero completo o parziale e miglioramento $\Delta$ PTA   | Miglioramento nel gruppo di studio (p < 0.001) di 11.5 Db rispetto a controllo                                                            |
| <b>Zhang et al. 2022</b>        | RCT                  | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (prednisone orale, ginaton, metilcobalamina) rispetto a sola terapia standard                                                                              | Recupero completo e parziale e miglioramento $\Delta$ PTA e | Miglioramento nel gruppo di studio 80.0% vs controllo 57.1%, (p = 0.035).                                                                 |
| <b>Dova et al. 2022</b>         | RCT                  | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (Desametasone ev) rispetto a sola terapia standard                                                                                                         | Recupero completo e parziale                                | Miglioramento nel gruppo di studio 64% vs controllo 56% (p = 0.369).                                                                      |
| <b>Cho et al. 2018</b>          | RCT                  | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (metilprednisone orale, cortisone IT) rispetto a sola terapia standard                                                                                     | Recupero completo e parziale e miglioramento $\Delta$ PTA.  | Follow up a 10 giorni non significativo, a 3 mesi miglioramento nel gruppo di studio 42.1 ± 22.7 vs controllo 55.2 ± 28.1 dB, (p = 0.043) |
| <b>Piniara et al. 2022</b>      | RCT                  | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (prednisone orale, cortisone IT)                                                                                                                           | Recupero completo e parziale e                              | Miglioramento nel gruppo di studio di                                                                                                     |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                           |     |              | rispetto a sola terapia standard                                                                                    | miglioramento $\Delta$ PTA.  | 10.1 dB (95% CI 1.5–29.8, $p=0.004$ ).                                                          |
|---------------------------|-----|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Liu et al. 2020</b>    | RCT | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (prednisone orale e ginaton) rispetto a sola terapia standard                     | Recupero completo e parziale | Miglioramento nel gruppo di studio (86.67%) vs controllo (66.67%), $p < 0.05$ ,                 |
| <b>Cekin et al. 2009</b>  | RCT | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (prednisone orale) rispetto a sola terapia standard                               | Recupero completo e parziale | Miglioramento non significativo nel gruppo di studio 78.95 vs controllo 71.30 ( $p = > 0.05$ ). |
| <b>Khater et al. 2018</b> | RCT | OSPEDALIE RO | OTI associata a terapia standard: (prednisone orale, aciclovir orale cortisone IT) rispetto a sola terapia standard | Recupero completo e parziale | Recupero completo nel gruppo di studio (90.9%) vs controllo (45.5%)                             |

VALUTAZIONE CONFLITTI DI INTERESSI E FINANZIAMENTI DELLA BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

|              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TONG         | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori non segnalano alcun conflitto di interessi in questa pubblicazione.</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Questo studio è stato sostenuto dal Dipartimento dell'Istruzione dell'Anhui provincia (numero progetto: 2014KJ: 120).</p>                                                                                                                                                                                                                     |
| CHI          | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori non segnalano alcun conflitto di interessi in questa pubblicazione.</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Non commissionato; sottoposto a revisione paritaria interna.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| KRAJČOVIČOVÁ | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori non segnalano alcun conflitto di interessi.</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Questa pubblicazione è stata creata nell'ambito del progetto “Completamento dell'infrastruttura tecnica per lo sviluppo della scienza e della ricerca presso Alexander Dubček Università di Trenčín attraverso l'ossigeno terapia iperbarico”, codice ITMS 26210120019, basato sul Programma Operativo Ricerca e Sviluppo e finanziato dal Fondo Sociale Europeo.</p> |
| ZANG         | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>il progetto è stato supportato da Fondo speciale per la scienza e la tecnologia di Pechino (Z161100000116067).</p>                                                                                                                                                                                                                                                |
| DOVA         | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Questa ricerca non ha ricevuto alcun finanziamento specifico da enti del settore pubblico, commerciale o no-profit.</p>                                                                                                                                                                                                                                           |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CHO     | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere ricevuto alcuna fonte di finanziamento.</p>                |
| PINIARA | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Non informazioni</p>                                                                          |
| LIU     | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Non informazioni</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Questo progetto è stato sostenuto dal Fondo speciale per la scienza e la tecnologia di Pechino [numero di concessione Z161100000116067].</p> |
| CEKIN   | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Non informazioni</p>                                                                          |
| KHATER  | <p><i>Dichiarazione di conflitto di interessi</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi</p> <p><i>Fonti di finanziamento</i></p> <p>Gli autori dichiarano di non avere ricevuto alcuna fonte di finanziamento.</p>                |

Il PANEL ha rilevato come la maggior parte degli studi descriva **espressamente i conflitti di interessi e finanziamenti, valutando quindi nel complesso accettabili le informazioni fornite.**

## QUESITI, SINTESI DELLE EVIDENZE E RACCOMANDAZIONI

## PROTOCOLLO TERAPEUTICO - QUESITO 1

Pazienti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica, confronto fra terapia combinata OTI e cortisonici, rispetto alla sola terapia cortisonica

**Quesito 1:** L'OTI associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica è più efficace rispetto alla sola terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica nel trattamento iniziale di pazienti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?

### **Outcomes:**

#### *Critici:*

- Miglioramento della PTA alle audiometrie iniziale e al follow up per i toni puri utilizzando criteri standardizzati 8
- Guadagno uditivo assoluto ottenuto dalla differenza delle PTA iniziale e PTA al follow up registrato tramite audiometria per toni puri 8

#### *Importanti:*

- Qualità della vita 6
- Recupero e/o miglioramento dei sintomi 6

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Popolazione</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Paziente con IPOACUSIA IMPROVVISA NEUROSENSORIALE IDIOPATICA</li></ul>                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Interventi</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ossigeno Terapia Iperbarica</li><li>• Corticosteroidi sistemici e/o intratimpanici</li></ul>                                                                                                                                                                                    |
| <b>Confronto</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Terapia cortisonica</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Outcome critici</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Guadagno uditivo assoluto ottenuto dalla differenza delle PTA iniziale e PTA al follow up registrato tramite audiometria per toni puri</li><li>• Miglioramento della PTA alle audiometrie iniziale e al follow up per i toni puri utilizzando criteri standardizzati.</li></ul> |
| <b>Setting</b>         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ospedaliero e/o ambulatoriale</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                         |

## VALUTAZIONE EVIDENZE QUESITO 1

| <p>Rilevanza del problema</p> <p><i>Il problema è una priorità?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Giudizio                                                                | Evidenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Si</u></b>                                                        | <p>Lo sviluppo di ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica viene considerata un'urgenza medica e, se non prontamente diagnosticata e curata, come le ipoacusie da causa nota, può determinare disabilità residua con grave impatto sulla qualità di vita e socio-economico.</p> <p>Le opzioni terapeutiche sono limitate e vedono come terapie cardine i corticosteroidi, somministrati per via sistemica (per os o ev) e/o per via IT, e l'OTI.</p> <p>Uniformare ed armonizzare le modalità di trattamento sono priorità riconosciute e urgenti per una migliore gestione economica e socio-sanitaria.</p> |                           |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Effetti favorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p>Giudizio</p>                                                                                      | <p>Evidenza</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Considerazioni aggiuntive</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b><u>Grandi</u></b></p>                                                                          | <p>L'assunzione concomitante di terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica ad OTI sembra avere una prognosi migliore rispetto alla sola terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica nel trattamento iniziale dei pazienti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica.</p> | <p>Le basi fisiopatologiche ritenute fra le più probabili cause eziopatogenetiche sono una sofferenza vascolare con ipossia dell'orecchio interno e/o del nervo acustico. Alla luce di queste ipotesi, in considerazione dei meccanismi d'azione dei cortisonici e di OTI, l'utilizzo combinato delle due terapie disponibili sembra mostrare una migliore prognosi.</p> |

|  | <b><u>ESITI CRITICI</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | CRITERIO SIEGEL                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><u>Miglioramento della PTA all'audiometrica per i toni puri utilizzando criteri standardizzati.</u></p> <p>La valutazione della PTA tramite audiometria per i toni puri valutata tramite il criterio validato Siegel per quanto riguarda il recupero completo e il recupero parziale, mostra un miglioramento significativo in favore del gruppo di pazienti che ha effettuato l'associazione OTI e terapia cortisonica rispetto ai pazienti che hanno effettuato solo terapie cortisoniche. OR 1.79 con intervallo di confidenza (1.32-2.42)</p> | <p>DEFINISCE</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• recupero completo: soglia uditiva entro i 25 db;</li> <li>• recupero parziale: recupero uditivo &gt; 15 db e soglia uditiva finale tra 25 e 45 db;</li> </ul> <p><u>Questi due esiti aggregati sono stati considerati come indice di efficacia terapeutica</u></p> |
|  | <p><b><u>ESITI CRITICI</u></b></p> <p><u>Guadagno uditivo assoluto registrato dalle PTA all'audiometria per toni puri</u></p> <p>La valutazione del guadagno uditivo assoluto registrato dalle PTA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Guadagno uditivo assoluto registrato dalle PTA ottenute tramite audiometria per toni all'arruolamento e al follow up: <math>\Delta PTA = PTA_{INIZIALE} - PTA_{FINALE}</math></li> </ul>                                                                                            |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>ottenute tramite audiometria per toni puri <math>\Delta PTA = PTA_{INIZIALE} - PTA_{FINALE}</math></p> <p>mostra un miglioramento significativo in favore del gruppo di pazienti che ha effettuato l'associazione OTI e terapia cortisonica rispetto ai pazienti che hanno effettuato solo terapie cortisoniche. Il recupero medio è 9.38 db (con intervallo di confidenza 6.82-11.94)</p> <p><b><u>ESITI IMPORTANTI</u></b></p> <p><i>Qualità della vita</i></p> <p>Non sono disponibili studi in letteratura che valutino l'esito nel setting terapeutico considerato in questa LG, per quanto sia noto nei report dell'OMS come la perdita di udito influenzi la qualità di vita ed abbia un notevole impatto socio-economico e quindi si ritiene che un miglioramento della prognosi possa influenzare positivamente questo esito.</p> |  |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                        | <p><a href="https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339913/9789240020481-ita.pdf?sequence=14">https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339913/9789240020481-ita.pdf?sequence=14</a></p> <p><b><u>ESITI IMPORTANTI</u></b></p> <p><i>Recupero e/o miglioramento dei sintomi</i></p> <p>Non sono disponibili studi in letteratura che valutino l'esito nel setting terapeutico considerato in questa LG.</p> |                                  |
| <p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                  |
| <p>Giudizio</p>                                                                                        | <p>Evidenza</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p>Considerazioni aggiuntive</p> |
| <p><b><u>Trascurabili</u></b></p>                                                                      | <p>Gli effetti collaterali di OTI sono di lieve entità e prevalentemente reversibili, per la maggioranza legati a difficoltà all'equalizzazione dell'orecchio medio.</p> <p>Gli effetti collaterali dei cortisonici sono a carico dell'apparato cardiovascolare con possibile rialzo della pressione arteriosa e</p>                                                                                              |                                  |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>alterazione dei valori glicemici per cui è importante un'attenta anamnesi e monitoraggio dei soggetti a cui vengono prescritti che soffrono di ipertensione e di diabete.</p> <p>Cinque degli 10 RCT analizzati in questa metanalisi riportano gli <u>effetti collaterali</u> evidenziatisi durante gli studi: <u>DOVA</u> riporta 2/25 disfunzioni tubariche NON evolute a barotrauma nei soggetti del gruppo di terapia combinata OTI+CSI, <u>CHO</u> riporta 2/30 casi di lieve otalgia che non ha pregiudicato il proseguo terapeutico OTI. <u>PINIARA</u> riporta 4/102 eventi transitori di vertigini correlati alla terapia cortisonica IT, 2/50 eventi barotraumatici e 1/50 evento claustrofobico che non hanno permesso per questi pazienti la prosecuzione dello studio.</p> <p>TONG e CHI riportano 0 (zero) eventi avversi.</p> <p><b><i>Effetti collaterali totali</i></b></p> |  |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                    | <p><u>Effetti collaterali legati ad OTI:</u></p> <p><u>7/201 (3.48%).</u></p> <p><u>Effetti collaterali legati a IT 4/184</u></p> <p><u>(2,17).</u></p> <p>Non indagati effetti collaterali legati a ipertensione o alterazione glicemica da cortisonici.</p> <p>Alla luce di questa bassa incidenza di effetti collaterali si considerano le terapie in analisi sicure e gli effetti collaterali risultano lievi e reversibili.</p> |                                  |
| <p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                  |
| <p>Giudizio</p>                                                                                    | <p>Evidenza</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p>Considerazioni aggiuntive</p> |
| <p><b><u>Alta</u></b></p>                                                                          | <p>Le evidenze ottenute dalla metanalisi per l'outcome critico continuo e per l'outcome dicotomico sono di qualità alta.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                  |
| <p>Valore</p>                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                  |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i>                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |
| Giudizio                                                                                                                                   | Evidenza                                                                                                                                                                                                                                                                | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Non rilevante</u></b>                                                                                                                | Nessuna evidenza di incertezza                                                                                                                                                                                                                                          |                           |
| Bilancio degli effetti<br><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |
| Giudizio                                                                                                                                   | Evidenza                                                                                                                                                                                                                                                                | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>A favore</u></b>                                                                                                                     | L'assunzione concomitante di OTI alla terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica sembra avere una prognosi migliore rispetto alla sola terapia cortisonica e giustifica i possibili effetti collaterali lievi e per la maggior parte reversibili correlati a OTI. |                           |
| Risorse necessarie<br><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                           |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

| Giudizio                          | Evidenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Considerazioni aggiuntive |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <p><b><u>Trascurabili</u></b></p> | <p>Non esistono analisi formali dettagliate dei costi della gestione dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica in letteratura che è una entità nosologica facente parte della macro area della perdita di udito. L'incidenza mondiale dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica varia da 5 a 20 nuovi casi per anno ogni 100.000 persone, (in media 1/3000 abitanti nei paesi industrializzati).</p> <p>L'OMS ha descritto l'impatto sui costi della perdita di udito. La disabilità uditiva rende difficile ottenere, svolgere e mantenere un lavoro, e spesso i non udenti sono stigmatizzati e socialmente isolati. Il costo dell'istruzione speciale e della perdita del lavoro a causa di problemi di udito impone un pesante onere sociale ed economico.</p> <p>McDaid et al</p> |                           |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p><a href="https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1883197">https://doi.org/10.1080/14992027.2021.1883197</a> riportano che i costi economici globali totali della perdita dell'udito hanno superato i 981 miliardi di dollari. Il 47% dei costi è legato alla riduzione della qualità della vita, mentre il 32% era dovuto a costi aggiuntivi legati al peggioramento dello stato di salute delle persone con perdita dell'udito. Nell'analisi una potenziale riduzione del 5% nella prevalenza della perdita dell'udito ridurrebbe i costi globali di 49 miliardi di dollari.</p> <p><a href="https://www.who.int/publications/item/global-costs-of-unaddressed-hearing-loss-and-cost-effectiveness-of-interventions">https://www.who.int/publications/item/global-costs-of-unaddressed-hearing-loss-and-cost-effectiveness-of-interventions</a> In questo rapporto dell'OMS fra le conclusioni riportate si sottolinea come gli interventi di sanità pubblica per la prevenzione e l'identificazione precoce della perdita dell'udito sono economicamente vantaggiosi. Si raccomanda che la perdita dell'udito</p> |  |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>deve essere affrontata come un problema di salute pubblica e le strategie di sanità pubblica dovrebbero affrontare la prevenzione, lo screening e l'intervento precoce della perdita dell'udito.</p> <p>Sebbene siano raccomandati studi volti a definire gli aspetti socio economici legati alla patologia specifica, sulla base delle attuali evidenze mediche, l'associazione OTI e terapie cortisoniche migliora in modo significativo l'udito del paziente ed è volta a minimizza il peso socio-economico di questa malattia rispetto ai costi del trattamento.</p> <p>NNT ottenuto dalla metanalisi è 7.05 con IC 4.70-14.08.</p> <p>Considerando il paragone di spesa fra percorso terapeutico e il costo di un eventuale apparecchio acustico che oscilla fra i 1000 e 3000 euro e</p> |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                        | <p>che di norma viene cambiato ogni 3/5 anni e sommando la stima dei costi accessori individuata da OMS (+47% per riduzione qualità di vita e +32% per peggioramento stato di salute) il beneficio ottenuto dalla terapia di associazione è ritenuto vantaggioso.</p>                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Grado di evidenza sulle risorse necessarie</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Giudizio</p>                                                                                                        | <p>Evidenza</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Considerazioni aggiuntive</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b><u>Alta</u></b></p>                                                                                              | <p>Le prove attuali, a fronte di un eventuale aumento delle prescrizioni, indicano che l'intervento potenzialmente ottimizzerebbe la spesa sanitaria, con aumento dell'efficacia terapeutica, riduzione dei trattamenti inefficaci, una riduzione delle protesizzazioni e delle spese sanitarie di gestione nel tempo degli esiti di malattia.</p> | <p>Nella pratica clinica la gestione delle due terapie disponibili è molto eterogenea, spesso infatti vengono prescritte le terapie cortisoniche sistemiche e/o intratimpaniche e solo dopo fallimento terapeutico OTI con dispendio di risorse uguali alla terapia combinata ma con prove di minor efficacia.</p> |
| <p>Costo -efficacia</p>                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <i>La costo-<br/>efficacia favorisce il trattamento<br/>in esame o quello di confronto?</i> |                                                                                                                                                                                                                |                           |
| Giudizio                                                                                    | Evidenza                                                                                                                                                                                                       | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>A favore</u></b>                                                                      | NTT di 7 evidenzia come il miglioramento della prognosi di 1 paziente in più che assume la terapia combinata rispetto alla sola terapia cortisonica giustifichi il trattamento in esame rispetto al confronto. |                           |
| Equità<br><i>Quale<br/>sarebbe l'impatto dell'intervento<br/>sull'equità?</i>               |                                                                                                                                                                                                                |                           |
| Giudizio                                                                                    | Evidenza                                                                                                                                                                                                       | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Probabilmente aumentata</u></b>                                                       | Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.                                                                                                                                         |                           |
| Accettabilità<br><i>L'intervento è accettabile da tutti<br/>gli stakeholders<br/>?</i>      |                                                                                                                                                                                                                |                           |
| Giudizio                                                                                    | Evidenza                                                                                                                                                                                                       | Considerazioni aggiuntive |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                 |                                                                                                      |                           |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b><u>Probabilmente Sì</u></b>                  | Non esistono evidenze disponibili.                                                                   |                           |
| Fattibilità<br><i>L'intervento è fattibile?</i> |                                                                                                      |                           |
| Giudizio                                        | Evidenza                                                                                             | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Sì</u></b>                                | Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle impiegate nella pratica clinica routinaria. |                           |

## RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI QUESITO 1

| GIUDIZIO                               |                 |                   |                        |                      |                  |           |                |
|----------------------------------------|-----------------|-------------------|------------------------|----------------------|------------------|-----------|----------------|
| Problema                               | No              | Probab. No        | Probab. Si             | <u>Si</u>            |                  | Variabile | Non so         |
| Effetti Favorevoli                     | Trascurabili    | Piccoli           | Moderati               | <u>Grandi</u>        |                  | Variabili | Non so         |
| Effetti sfavorevoli                    | Grandi          | Moderati          | Piccoli                | <u>Trascurabili</u>  |                  | Variabili | Non so         |
| Grado di evidenza                      | Molto bassa     | Bassa             | Moderata               | <u>Alta</u>          |                  |           | Nessuno studio |
| Valore                                 | Molto rilevante | Probab. rilevante | Probab. non rilevante  | <u>Non rilevante</u> |                  |           |                |
| Bilancio degli effetti dell'intervento | A sfavore       | Probab. a sfavore | Neutrale               | Probab. a favore     | <u>A favore</u>  | Variabile | Non so         |
| Risorse necessarie                     | Elevate         | Moderate          | <u>Trascurabili</u>    | Moderato risparmio   | Ampio risparmio  | Variabile | Non so         |
| Evidenza su risorse                    | Molto bassa     | Bassa             | Moderata               | <u>Alta</u>          |                  |           | Nessuno studio |
| Costo-efficacia dell'intervento        | A sfavore       | Probab. a sfavore | Neutrale               | Probab. a favore     | <u>A favore</u>  | Variabile | Non so         |
| Equità                                 | Ridotta         | Probab. ridotta   | Probab. nessun impatto | Probab. aumentata    | <u>Aumentata</u> | Variabile | Non so         |
| Accettabilità                          | No              | Probab. No        | Probab. Si             | <u>Si</u>            |                  | Variabile | Non so         |
| Fattibilità                            | No              | Probab. No        | Probab. Si             | <u>Si</u>            |                  | Variabile | Non so         |

## GRADO DI RACCOMANDAZIONE QUESITO 1

Raccomandazione forte a favore dell'intervento.

In soggetti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica si raccomanda di effettuare come terapie iniziali OTI associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica rispetto a solo terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica.

Motivazione della raccomandazione

La metanalisi di trials clinici randomizzati ha evidenziato miglioramento significativo nella prognosi dei soggetti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica che effettuano come terapie iniziali l'associazione di OTI a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica rispetto a solo terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica.

Considerazioni nei sottogruppi di pazienti

Nell'analisi dell'outcome continuo e dell'outcome dicotomico si è rivelata un'eterogeneità nulla o bassa.

Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli dei vantaggi derivanti dall'utilizzo della combinazione farmacologica di OTI associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica rispetto alla sola terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica.

Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati con l'associazione OTI e terapia cortisonica e/o sistemica rispetto a quelli che assumono solo terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica.

Priorità di ricerca

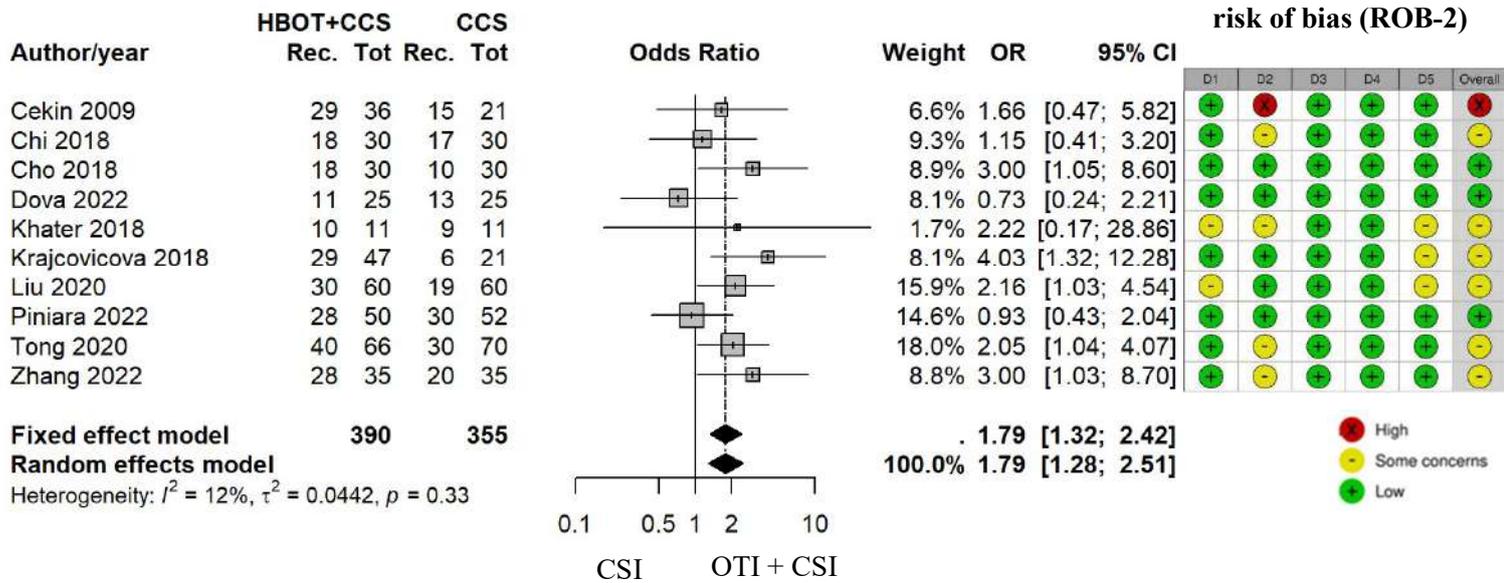
Aggiornamento programmatico delle LG in presenza di nuove evidenze disponibili.

Evidenze a supporto

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

Per i metodi con i quali è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda all'allegato 1.

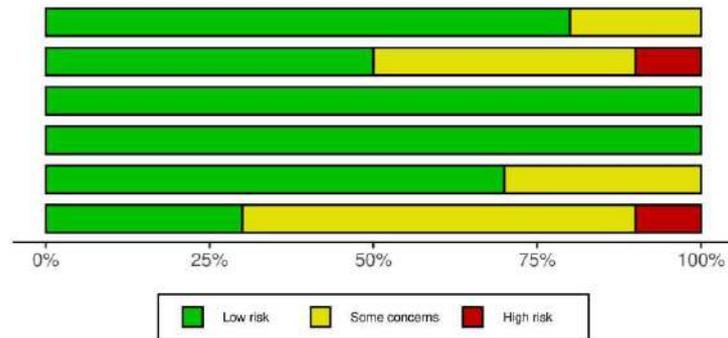
**Figura 1** – Effetti sull'esito **Miglioramento completo e parziale** della PTA dell'associazione OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica rispetto a solo terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica.



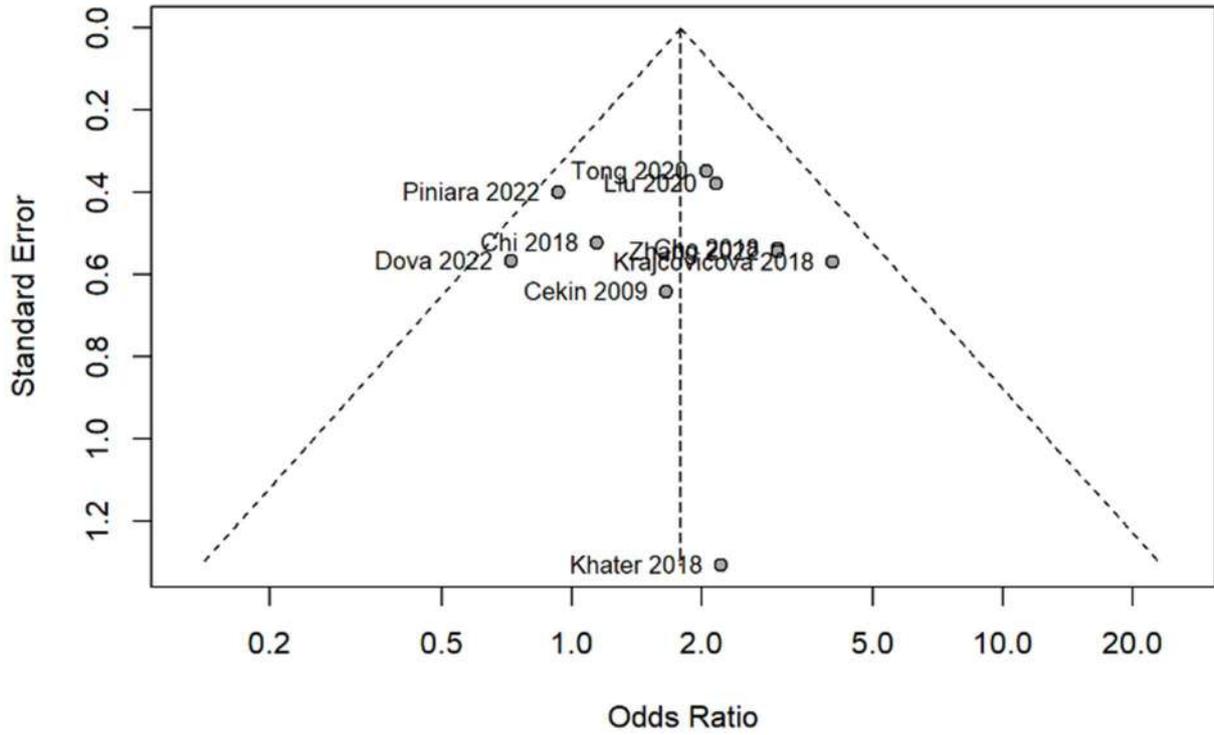
**Spiegazione risk of Bias (ROB-2)**

- D1 Processo di randomizzazione
- D2 Deviazione dall'intento di intervento
- D3 Dati mancanti al follow up
- D4 Misure di outcome
- D5 Risultato
- Overall Dati complessivi

**Riassunto globale risk of bias (ROB-2)**



**Figura 2** – Test dell'asimmetria per ricerca bias di pubblicazione.



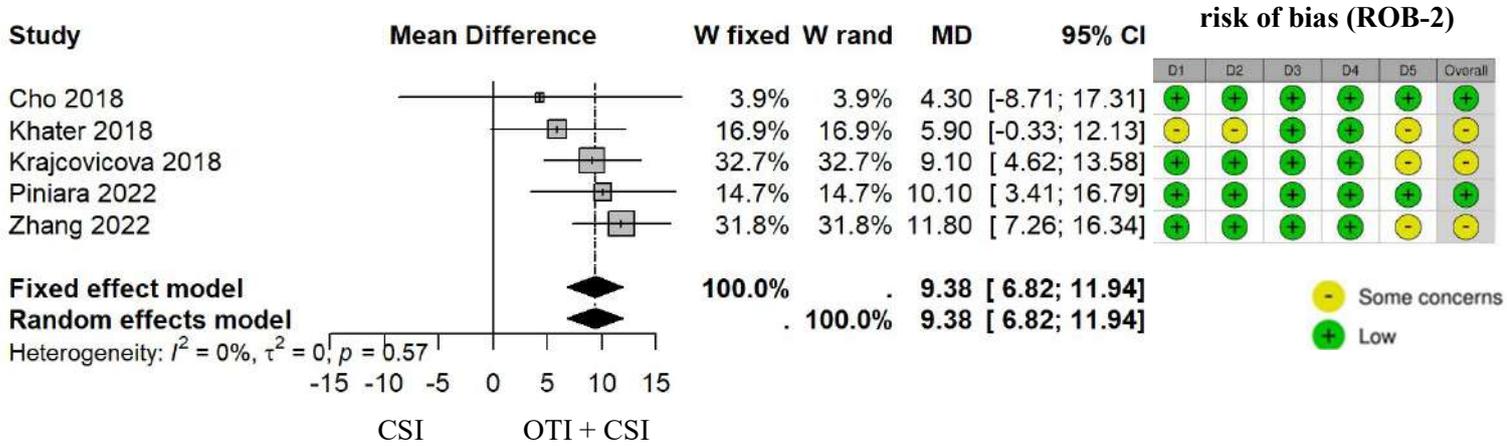
Il test di Egger ha mostrato una p non significativa ( $p=0.817$ ), pertanto si esclude la presenza di asimmetria e di conseguenza di bias di pubblicazione.

## ANALISI LEAVE ONE OUT OUTCOME DICOTOMICO

Al fine di valutare l'effetto che ciascuno studio ha sulla stima complessiva e di individuare eventuali studi influenti, è stata effettuata una analisi leave one out, che esclude ciclicamente uno studio specifico dal modello complessivo; l'analisi non ha mostrato differenze rispetto l'analisi principale.

| <b>Fixed effects models</b> | <b>OR</b>     | <b>95% CI</b>           | <b>p-value</b> | <b>tau<sup>2</sup></b> | <b>tau</b>    | <b>I<sup>2</sup></b> |
|-----------------------------|---------------|-------------------------|----------------|------------------------|---------------|----------------------|
| Omitting Cekin 2009         | 1.7971        | [1.3184; 2.4495]        | 0.0002         | 0.0699                 | 0.2644        | 21.50%               |
| Omitting Chi 2018           | 1.8657        | [1.3617; 2.5563]        | 0.0001         | 0.0583                 | 0.2414        | 15.00%               |
| Omitting Cho 2018           | 1.7078        | [1.2473; 2.3382]        | 0.0008         | 0.0483                 | 0.2198        | 12.90%               |
| Omitting Dova 2022          | 1.9263        | [1.4077; 2.6360]        | < 0.0001       | 0.0143                 | 0.1194        | 0.00%                |
| Omitting Khater 2018        | 1.7833        | [1.3174; 2.4140]        | 0.0002         | 0.0503                 | 0.2243        | 21.30%               |
| Omitting Krajcovicova 2018  | 1.6714        | [1.2215; 2.2870]        | 0.0013         | 0.0206                 | 0.1436        | 0.00%                |
| Omitting Liu 2020           | 1.7243        | [1.2409; 2.3959]        | 0.0012         | 0.0878                 | 0.2964        | 19.20%               |
| Omitting Piniara 2022       | 2.0073        | [1.4468; 2.7848]        | < 0.0001       | 0.0000                 | 0.0000        | 0.00%                |
| Omitting Tong 2020          | 1.7313        | [1.2387; 2.4199]        | 0.0013         | 0.0974                 | 0.3121        | 20.00%               |
| Omitting Zhang 2022         | 1.7078        | [1.2475; 2.3379]        | 0.0008         | 0.0489                 | 0.2211        | 13.10%               |
| <b>Pooled estimate</b>      | <b>1.7890</b> | <b>[1.3244; 2.4165]</b> | <b>0.0001</b>  | <b>0.0442</b>          | <b>0.2101</b> | <b>11.80%</b>        |

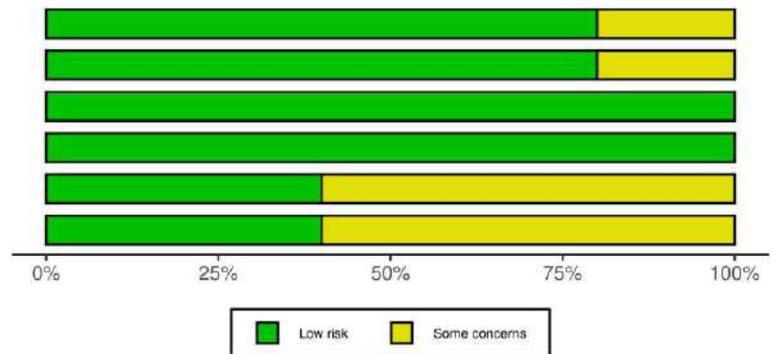
**Figura 3** - Effetti sull'esito  $\Delta$ PTA dell'associazione OTI e terapia cortisonica e/o sistemica rispetto a solo terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica.



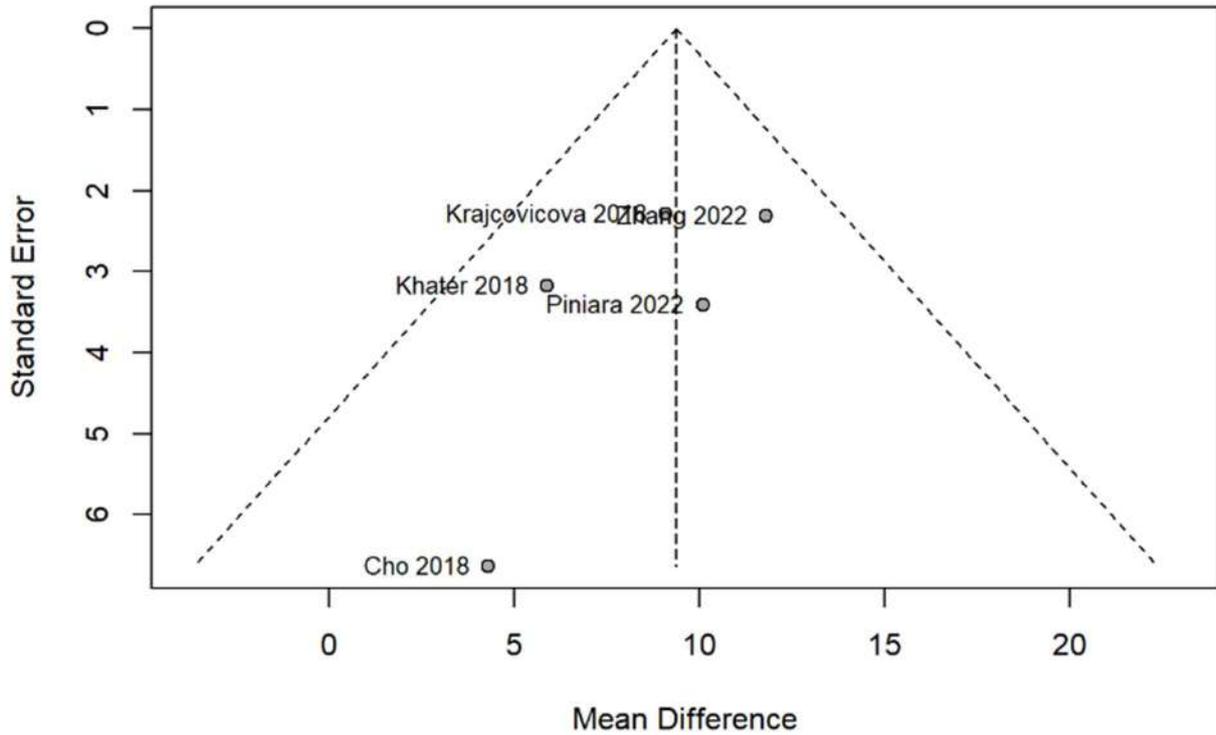
**Spiegazione risk of Bias (ROB-2)**

- D1 Processo di randomizzazione
- D2 Deviazione dall'intento di intervento
- D3 Dati mancanti al follow up
- D4 Misure di outcome
- D5 Risultato
- Overall Dati complessivi

**Riassunto globale risk of bias (ROB-2)**



**Figura 4** – Test dell'asimmetria per ricerca bias di pubblicazione.



Il test di Egger ha mostrato una p non significativa ( $p=0.271$ ), pertanto si esclude la presenza di asimmetria e di conseguenza di bias di pubblicazione.

## ANALISI LEAVE ONE OUT OUTCOME CONTINUO

Al fine di valutare l'effetto che ciascuno studio ha sulla stima complessiva e di individuare eventuali studi influenti, è stata effettuata una analisi leave one out, che esclude ciclicamente uno studio specifico dal modello complessivo; l'analisi non ha mostrato differenze rispetto l'analisi principale. Relativamente il set di studi inizialmente considerato, è stato eliminato Topuz in quanto considerabile outlier (l'intervallo di confidenza risulta al limite dell'intervallo di confidenza della stima complessiva del random effects model) (ALLEGATO 6).

| <b>Fixed effects models</b> | <b>MD</b> | <b>95%-CI</b>     | <b>p-value</b> | <b>tau<sup>2</sup></b> | <b>tau</b> | <b>I<sup>2</sup></b> |
|-----------------------------|-----------|-------------------|----------------|------------------------|------------|----------------------|
| Omitting Cho 2018           | 9.5832    | [6.9709; 12.1955] | <0.0001        | 0.0000                 | 0.0000     | 0.00%                |
| Omitting Khater 2018        | 10.0864   | [7.2767; 12.8961] | <0.0001        | 0.0000                 | 0.0000     | 0.00%                |
| Omitting Krajcovicova 2018  | 9.5141    | [6.3912; 12.6370] | <0.0001        | 1.7421                 | 1.3199     | 0.00%                |
| Omitting Piniara 2022       | 9.2546    | [6.4822; 12.0270] | <0.0001        | 0.2928                 | 0.5411     | 0.00%                |
| Omitting Zhang 2022         | 8.2486    | [5.1470; 11.3503] | <0.0001        | 0.0000                 | 0.0000     | 0.00%                |
| Pooled estimate             | 9.3785    | [6.8173; 11.9397] | <0.0001        | 0.0000                 | 0.0000     | 0.00%                |

## EVIDENCE TABLE QUESITO 1

| Certainty assessment |                      |                        |                                           |                               |              |                          | N° di pazienti         |               | Effetto           |                   | Certo | Importanza |
|----------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------|------------------------|---------------|-------------------|-------------------|-------|------------|
| N° degli studi       | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | OTI plus standard care | standard care | Relativo (95% CI) | Absolute (95% CI) |       |            |

### RECUPERO COMPLETO E PARZIALE AGGREGATO secondo CRITERIO SIEGEL (follow up: mediana 15 giorni; valutato con: decibel)

|    |                    |                |                |                |                |         |                 |                 |                              |                                           |              |         |
|----|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------|--------------|---------|
| 10 | studi randomizzati | non importante | non importante | non importante | non importante | nessuno | 241/390 (61.8%) | 169/355 (47.6%) | <b>OR 1.79</b> (1.32 A 2.42) | <b>143</b> Più PER 1000 (da 69 a 211 più) | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | CRITICO |
|----|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------------------|--------------|---------|

### GUADAGNO UDITIVO ASSOLUTO OTTENUTO DALLA DIFFERENZA DELLE PTA INIZIALE E PTA AL FOLLOW UP REGISTRATO TRAMITE AUDIOMETRIA PER TONI PURI (follow up: mediana 15 giorni; valutato con: NUMERI; Scala da: 0 a 100)

|   |                    |                |                |                |                |         |     |     |  |                                               |              |         |
|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|--|-----------------------------------------------|--------------|---------|
| 5 | studi randomizzati | non importante | non importante | non importante | non importante | Nessuno | 173 | 148 |  | <b>MD 9.38</b> SD meno (6.82 meno 11.94 meno) | ⊕⊕⊕⊕<br>Alta | CRITICO |
|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|--|-----------------------------------------------|--------------|---------|

#### Spiegazioni

a test della simmetria eseguito su < 10 studi potrebbe non essere efficace ad identificare il bias di pubblicazione

#### Figura 5. Calcolo NNT (Number Need to Treatment)

|                | recupero | non recupero | TOTALE |                 |         |
|----------------|----------|--------------|--------|-----------------|---------|
| <b>OTI+CSI</b> | 241      | 149          | 390    | Rischio OTI+CSI | 38,2%   |
| <b>CSI</b>     | 169      | 186          | 355    | Rischio CSI     | 52,4%   |
| <b>TOT</b>     | 410      | 335          | 745    | NNT             | 007     |
|                |          |              |        | 95% CI          | 005-014 |

OTI+CSI: ossigeno terapia iperbarica associata a corticosteroidi sistemici e/o intratimpanici

CSI: corticosteroidi sistemici e/o intratimpanici

CI: intervallo di confidenza

## PROTOCOLLO TERAPEUTICO – QUESITO 2

Pazienti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica, confronto fra terapia combinata OTI e cortisonici somministrata entro 15 giorni o entro 1 mese dall'esordio dei sintomi.

**Quesito 2:** La somministrazione della terapia di associazione OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica si dimostra più efficace se effettuata entro 15 giorni o entro 1 mese dalla insorgenza dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?

Outcomes:

*Critici:*

- Miglioramento dell'audiometrica per i toni puri utilizzando criteri standardizzati 8

*Importanti:*

- Qualità della vita 6

- Recupero e/o miglioramento dei sintomi 6

|                        |                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Popolazione</b>     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Paziente con IPOACUSIA IMPROVVISA NEUROSENSORIALE IDIOPATICA</li></ul>                                                                                                   |
| <b>Interventi</b>      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ossigeno Terapia Iperbarica associata a Corticosteroidi sistemici e/o intratimpanici somministrati entro 15 giorni dall'insorgenza dei sintomi.</li></ul>                |
| <b>Confronto</b>       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ossigeno Terapia Iperbarica associata a Corticosteroidi sistemici e/o intratimpanici somministrati fra 15 giorni ed entro un mese dall'insorgenza dei sintomi.</li></ul> |
| <b>Tempo</b>           | <ul style="list-style-type: none"><li>• Entro 15 giorni rispetto a dopo 15 giorni fino a 1 mese dell'insorgenza dei sintomi</li></ul>                                                                            |
| <b>Outcome critici</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Miglioramento della PTA alle audiometrie iniziale e al follow up per i toni puri utilizzando criteri standardizzati</li></ul>                                            |
| <b>Setting</b>         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Ospedaliero e/o ambulatoriale</li></ul>                                                                                                                                  |

## VALUTAZIONE EVIDENZE QUESITO 2

| Rilevanza del problema<br><br><i>Il problema è una priorità?</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Giudizio                                                         | Evidenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Considerazioni aggiuntive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b><u>Si</u></b></p>                                          | <p>La modalità temporale di somministrazione delle terapie nell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica, per quanto sia da considerarsi un'urgenza medica, è disomogenea, poco uniforme e la necessità di armonizzare le tempistiche di trattamento dall'insorgenza della patologia sono priorità riconosciute e urgenti per una migliore gestione economica e socio-sanitaria.</p> | <p>Le basi fisiopatologiche ritenute fra le più probabili cause eziopatogenetiche dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica sono una sofferenza vascolare con ipossia dell'orecchio interno e/o del nervo acustico. Alla luce di queste ipotesi, in considerazione dei meccanismi d'azione dei cortisonici e di OTI, l'utilizzo combinato delle due terapie disponibili sembra avere maggiore efficacia quanto prima venga somministrato. Sulle basi di queste evidenze si nota come 9 degli 11 trial che valutano le terapie iniziali per questa patologia scelgano di incorporare i soggetti entro una mediana di 15 giorni.</p> |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                        | Solo 2 studi incorporano pazienti entro 1 mese dall'insorgenza dei sintomi e solo uno studio riporta le differenze negli esiti fra le tempistiche di trattamento per la terapia combinata rispetto all'insorgenza dei sintomi (prima di 15 giorni e dopo 15 giorni). |
| Effetti favorevoli<br><i>Di quale entità sono gli effetti favorevoli dell'intervento?</i> |                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Giudizio                                                                                  | Evidenza                                                                                                                                                                                                                               | Considerazioni aggiuntive                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><u>Grandi</u></b>                                                                      | L'assunzione concomitante di terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica ad OTI entro 15 giorni dall'insorgenza della patologia sembra avere una prognosi migliore rispetto alla somministrazione dopo 15 giorni ed entro 1 mese. |                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>La somministrazione entro 1 mese dall'insorgenza dei sintomi è da ritenersi comunque accettabile.</p> <p><b><u>ESITI CRITICI</u></b></p> <p><u>Miglioramento della PTA registrata tramite audiometria per i toni puri utilizzando criteri standardizzati.</u></p> <p>Il guadagno delle PTA ottenute tramite audiometria per toni puri valutata tramite il criterio validato Siegel per quanto riguarda il recupero completo e il recupero parziale, mostra un miglioramento significativo in favore del gruppo di pazienti che ha effettuato l'associazione OTI e terapia cortisonica entro 15 giorni rispetto ai pazienti che hanno effettuato la stessa terapia dopo 15 giorni ed entro 1 mese dall'insorgenza dei sintomi. OR 11.70 con intervallo di confidenza (1.32-103.97).</p> <p><b><u>ESITI IMPORTANTI</u></b></p> <p><i>Qualità della vita</i></p> | <p>CRITERIO SIEGEL</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• recupero completo: soglia uditiva entro i 25 db;</li> <li>• recupero parziale: recupero uditivo &gt; 15 db e soglia uditiva finale tra 25 e 45 db;</li> </ul> <p><u>Questi due esiti aggregati sono stati considerati come indice di efficacia terapeutica</u></p> |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
|                                                                                                        | <p>Non sono disponibili studi in letteratura che valutino l'esito nel setting terapeutico considerato in questa LG, per quanto sia noto nei report dell'OMS come la perdita di udito influenzi la qualità di vita ed abbia un notevole impatto socio-economico e quindi si ritiene che un miglioramento della prognosi possa influenzare positivamente questo esito.</p> <p><a href="https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339913/9789240020481-ita.pdf?sequence=14">https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/339913/9789240020481-ita.pdf?sequence=14</a></p> <p><b><u>ESITI IMPORTANTI</u></b></p> <p><i>Recupero e/o miglioramento dei sintomi</i></p> <p>Non sono disponibili studi in letteratura che valutino l'esito nel setting terapeutico considerato in questa LG.</p> |                                  |
| <p>Effetti sfavorevoli</p> <p><i>Di quale entità sono gli effetti sfavorevoli dell'intervento?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                  |
| <p>Giudizio</p>                                                                                        | <p>Evidenza</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Considerazioni aggiuntive</p> |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <p><b><u>Trascurabili</u></b></p>                                                                  | <p>Gli effetti collaterali di OTI sono di lieve entità e prevalentemente reversibili, per la maggioranza legati a difficoltà all'equalizzazione dell'orecchio medio.</p> <p>Gli effetti collaterali dei cortisonici sono a carico dell'apparato cardiovascolare con possibile rialzo della pressione arteriosa e alterazione dei valori glicemici per cui è importante un'attenta anamnesi e monitoraggio dei soggetti a cui vengono prescritti che soffrono di ipertensione e di diabete.</p> |                                  |
| <p>Grado di evidenza</p> <p><i>Quale è il grado di evidenza degli effetti dell'intervento?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                  |
| <p>Giudizio</p>                                                                                    | <p>Evidenza</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Considerazioni aggiuntive</p> |
| <p><b><u>Bassa</u></b></p>                                                                         | <p>Le evidenze ottenute dalla metanalisi per l'outcome critico continuo sono di qualità bassa.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                  |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
| <p>Valore</p> <p><i>Esiste una rilevante incertezza sul valore attribuibile agli outcome principali?</i></p>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
| Giudizio                                                                                                                                              | Evidenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Non rilevante</u></b>                                                                                                                           | Nessuna evidenza di incertezza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                           |
| <p>Bilancio degli effetti</p> <p><i>Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli favorisce il trattamento in esame o quello di confronto?</i></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                           |
| Giudizio                                                                                                                                              | Evidenza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>A favore</u></b>                                                                                                                                | <p>L'assunzione concomitante di OTI alla terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica sembra avere una prognosi migliore se effettuata entro 15 giorni dall'insorgenza dei sintomi rispetto alla assunzione dopo 15 giorni ed entro 1 mese con stessa probabilità di possibili effetti collaterali legati alla terapia cortisonica e a OTI.</p> |                           |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                  |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                  |                           |
| Risorse necessarie<br><i>Quale è l'ammontare dei costi previsti?</i>                                        |                                                                                                                                                                                                  |                           |
| Giudizio                                                                                                    | Evidenza                                                                                                                                                                                         | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Moderato risparmio</u></b>                                                                            | L'ottimizzazione delle risorse impiegate attraverso un'armonizzazione delle tempistiche di somministrazione delle terapie probabilmente non dovrebbe influire sulla spesa sanitaria.             |                           |
| Grado di evidenza sulle risorse necessarie<br><i>Quale è il grado di evidenza sulle risorse necessarie?</i> |                                                                                                                                                                                                  |                           |
| Giudizio                                                                                                    | Evidenza                                                                                                                                                                                         | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Bassa</u></b>                                                                                         | Le prove attuali potenzialmente ottimizzerebbero la spesa sanitaria, con aumento dell'efficacia terapeutica, riduzione dei trattamenti inefficaci, riduzione delle protesizzazioni e delle spese |                           |

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                                                                                 |                                                                                                                                                  |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                 | sanitarie di gestione nel tempo degli esiti di malattia.                                                                                         |                           |
| Costo -efficacia<br><i>La costo-<br/>efficacia favorisce il trattamento<br/>in esame o quello di confronto?</i> |                                                                                                                                                  |                           |
| Giudizio                                                                                                        | Evidenza                                                                                                                                         | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>A favore</u></b>                                                                                          | L'aumentata efficacia della terapia combinata se effettuata entro 15 giorni dai sintomi rispetto a 1 mese giustifica la precocità di intervento. |                           |
| Equità<br><i>Quale<br/>sarebbe l'impatto dell'intervento<br/>sull'equità?</i>                                   |                                                                                                                                                  |                           |
| Giudizio                                                                                                        | Evidenza                                                                                                                                         | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Probabilmente nessun impatto</u></b>                                                                      | Nessuna differenza rilevante in costi ed accessibilità per i pazienti.                                                                           |                           |
| Accettabilità<br><i>L'intervento è accettabile da tutti<br/>gli stakeholders<br/>?</i>                          |                                                                                                                                                  |                           |
| Giudizio                                                                                                        | Evidenza                                                                                                                                         | Considerazioni aggiuntive |

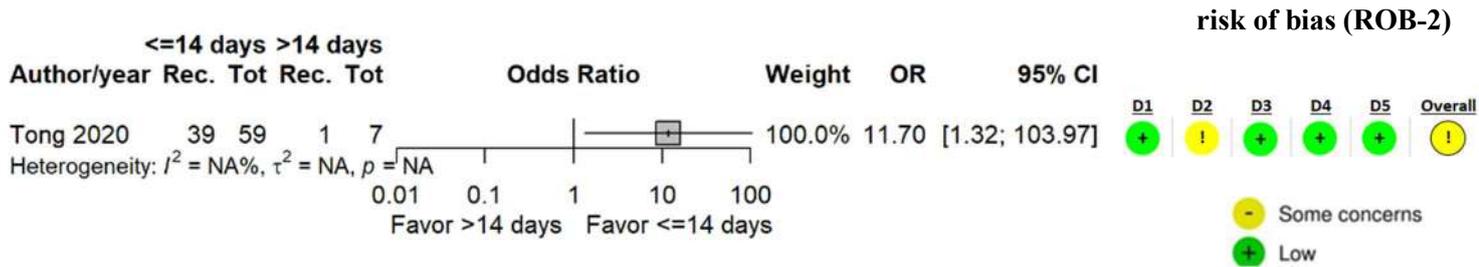
*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

|                                                 |                                                                                                      |                           |
|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                 |                                                                                                      |                           |
| <b><u>Probabilmente</u></b><br><b><u>Si</u></b> | Non esistono evidenze disponibili.                                                                   |                           |
| Fattibilità<br><i>L'intervento è fattibile?</i> |                                                                                                      |                           |
| Giudizio                                        | Evidenza                                                                                             | Considerazioni aggiuntive |
| <b><u>Si</u></b>                                | Non sono necessarie risorse aggiuntive rispetto a quelle impiegate nella pratica clinica routinaria. |                           |

## RIASSUNTO DELLE VALUTAZIONI QUESITO 2

| GIUDIZIO                               |                 |                     |                                      |                                  |                        |           |                |
|----------------------------------------|-----------------|---------------------|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------|-----------|----------------|
| Problema                               | No              | Probab. No          | Probab. Si                           | <b><u>Si</u></b>                 |                        | Variabile | Non so         |
| Effetti Favorevoli                     | Trascurabili    | Piccoli             | Moderati                             | <b><u>Grandi</u></b>             |                        | Variabili | Non so         |
| Effetti sfavorevoli                    | Grandi          | Moderati            | Piccoli                              | <b><u>Trascurabili</u></b>       |                        | Variabili | Non so         |
| Grado di evidenza                      | Molto bassa     | <b><u>Bassa</u></b> | Moderata                             | Alta                             |                        |           | Nessuno studio |
| Valore                                 | Molto rilevante | Probab. rilevante   | Probab. non rilevante                | <b><u>Non rilevante</u></b>      |                        |           |                |
| Bilancio degli effetti dell'intervento | A sfavore       | Probab. a sfavore   | Neutrale                             | Probab. a favore                 | <b><u>A favore</u></b> | Variabile | Non so         |
| Risorse necessarie                     | Elevate         | Moderate            | Trascurabili                         | <b><u>Moderato risparmio</u></b> | Ampio risparmio        | Variabile | Non so         |
| Evidenza su risorse                    | Molto bassa     | <b><u>Bassa</u></b> | Moderata                             | Alta                             |                        |           | Nessuno studio |
| Costo-efficacia dell'intervento        | A sfavore       | Probab. a sfavore   | Neutrale                             | Probab. a favore                 | <b><u>A favore</u></b> | Variabile | Non so         |
| Equità                                 | Ridotta         | Probab. ridotta     | <b><u>Probab. nessun impatto</u></b> | Probab. aumentata                | Aumentata              | Variabile | Non so         |
| Accettabilità                          | No              | Probab. No          | Probab. Si                           | <b><u>Si</u></b>                 |                        | Variabile | Non so         |
| Fattibilità                            | No              | Probab. No          | Probab. Si                           | <b><u>Si</u></b>                 |                        | Variabile | Non so         |

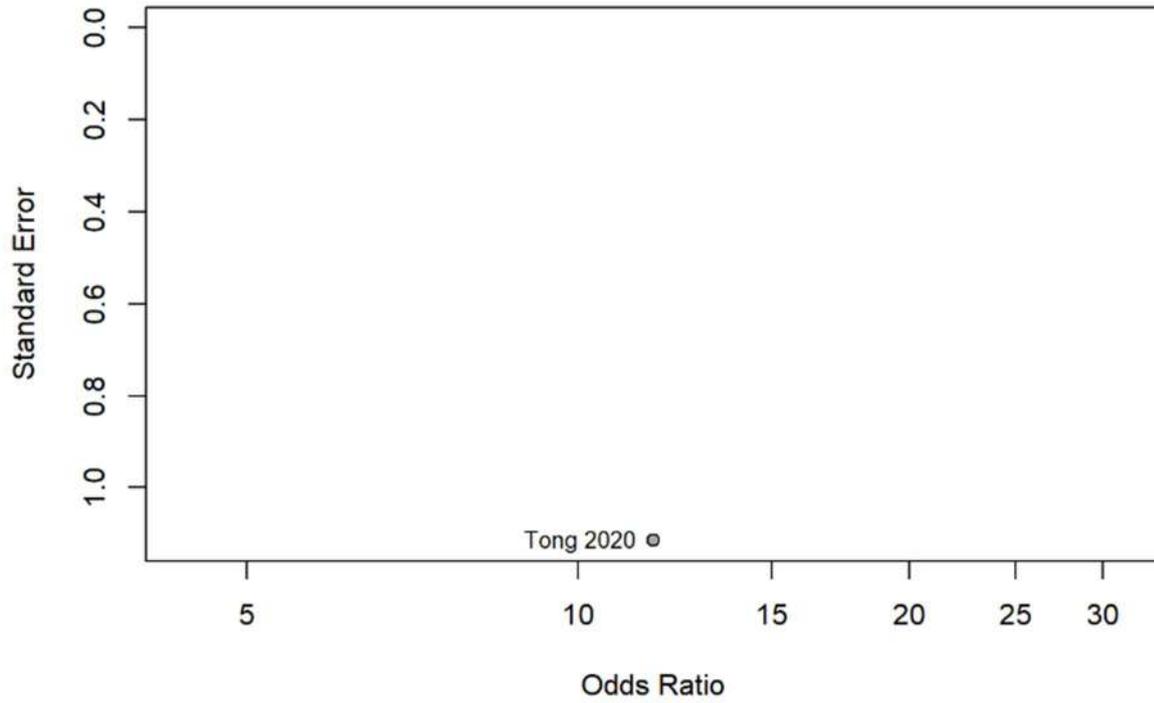
**Figura 6** - Effetti sull'esito **Miglioramento completo e parziale** della PTA dell'associazione OTI e terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica assunta entro 15 giorni rispetto a dopo 15 giorni dall'insorgenza dei sintomi.



### Spiegazione risk of Bias (ROB-2)

- D1 Processo di randomizzazione
- D2 Deviazione dall'intento di intervento
- D3 Dati mancanti al follow up
- D4 Misure di outcome
- D5 Risultato

**Figura 7** – Test dell'asimmetria per ricerca bias di pubblicazione.



## GRADO DI RACCOMANDAZIONE QUESITO 2

### Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento

In soggetti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica si suggerisce di intraprendere come terapie iniziali OTI associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica entro 15 giorni dall'esordio della sintomatologia. Ove non sia possibile rispettare questa finestra terapeutica la somministrazione entro 1 mese dall'insorgenza dei sintomi è da ritenersi comunque accettabile.

### Motivazione della raccomandazione

Il trial clinico randomizzato che valuta l'efficacia di OTI associata a terapia cortisonica entro 15 giorni dall'esordio della sintomatologia ha evidenziato miglioramento significativo nella prognosi dei soggetti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica rispetto ai soggetti che effettuano la terapia nella finestra terapeutica dopo 15 giorni ed entro un mese dall'esordio dei sintomi.

### Considerazioni nei sottogruppi di pazienti

Nell'analisi dell'outcome continuo si è rivelato intervallo di confidenza ampio.

### Considerazioni sull'implementazione

I sanitari devono essere resi consapevoli della possibile maggior efficacia dell'utilizzo della combinazione farmacologica di OTI associata a terapia cortisonica e/o sistemica se somministrata entro 15 giorni dall'esordio dei sintomi. Altresì i sanitari devono essere resi consapevoli che, ove non sia possibile rispettare questa finestra terapeutica, la somministrazione dopo 15 giorni ed entro 1 mese dall'insorgenza dei sintomi è da ritenersi comunque accettabile.

### Valutazione e monitoraggio

Il monitoraggio e la valutazione dell'aderenza a questa raccomandazione della linea guida possono essere condotti valutando la proporzione di soggetti trattati entro 15 giorni rispetto a quelli trattati dopo 15 giorni ed entro 1 mese con l'associazione OTI e terapia cortisonica e/o sistemica.

Priorità di ricerca

Aggiornamento programmatico delle LG in presenza di nuove evidenze disponibili.

Evidenze a supporto

Per i metodi con la quale è stata effettuata la ricerca delle evidenze per redigere la presente raccomandazione si rimanda all'allegato 1.

## EVIDENCE TABLE QUESITO 2

| Certainty assessment |                      |                        |                                           |                               |              |                          | N° di pazienti                         |                                          | Effetto           |                   | Certo | Importanza |
|----------------------|----------------------|------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------|------------|
| N° degli studi       | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | OTI plus standard care entro 15 giorni | OTI plus standard care dopo 15-30 giorni | Relativo (95% CI) | Absolute (95% CI) |       |            |

### RECUPERO COMPLETO E PARZIALE AGGREGATO secondo CRITERIO SIEGEL

(follow up entro 29 giorni o entro 45 giorni)

|   |                    |                    |                |                |                    |         |              |             |                                    |                                               |               |         |
|---|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|---------|--------------|-------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|---------|
| 1 | studi randomizzati | Serio <sup>a</sup> | non importante | non importante | Serio <sup>b</sup> | nessuno | 39/59 (66.1) | 1/7 (14.35) | <b>OR 11.70</b><br>(1.32 A 103.97) | <b>518</b> Più per 1000 (da 37 più a 803 più) | ⊕⊕○○<br>Basso | CRITICO |
|---|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------|---------|--------------|-------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|---------|

#### Spiegazione:

**a** no informazioni su eventuale deviazione dalle intenzioni di trattamento

**b** intervallo di confidenza ampio

## FATTORI FACILITANTI E GLI OSTACOLI PER L'APPLICAZIONE DELLA LINEA GUIDA

### **Fattori facilitanti**

La pubblicazione di queste linee guida, la loro divulgazione in atti congressuali e la successiva pubblicazione su riviste scientifiche avranno lo scopo di favorire l'omogeneizzazione dell'approccio terapeutico all'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica.

La collaborazione nella stesura di queste linee guida delle principali Società Scientifiche che afferiscono alle specializzazioni che gestiscono questa patologia ha permesso e permetterà un migliore approccio multidisciplinare ai fini di garantire ai pazienti il miglior percorso terapeutico possibile alla luce delle più alte evidenze scientifiche.

La distribuzione omogenea delle strutture sanitarie in grado di erogare l'ossigeno terapia iperbarica in Italia <https://simsi.it/centri-iperbarici-italiani/> garantisce un'equità e facilità di accesso ai pazienti che ne devono usufruire.

Poiché già nella pratica clinica la terapia di associazione OTI e cortisonici sistemici e/o intratimpanici sono ampiamenti usati, l'omogeneizzazione delle modalità prescrittive alla luce delle raccomandazioni di questa linea guida è praticabile senza rilevanti criticità.

Essendo l'idoneità all'iperbarismo non vincolata ad esami clinici o strumentali obbligatori le tempistiche di accesso a questa prestazione sono rapide nella stragrande maggioranza dei pazienti, i quali accedono a OTI dopo una visita preliminare di idoneità con inizio contestuale della terapia.

### **Fattori ostacolanti**

Non si evidenziano fattori ostacolanti di rilevante criticità.

## ALLEGATO 1 - PICO – STRATEGIA DI RICERCA

### Quesiti clinici:

1. L'OTI (Ossigeno Terapia Iperbarica) associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica è più efficace, come terapia iniziale, rispetto alla terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica nel trattamento di pazienti affetti da ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?
2. La somministrazione della terapia combinata OTI associata a terapia cortisonica sistemica e/o intratimpanica si dimostra più efficace se effettuata entro 15 giorni o entro 1 mese dalla diagnosi di ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica?

| P.I.C.O.            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Note |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Patients</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paziente con IPOACUSIA IMPROVVISA NEUROSENSORIALE IDIOPATICA</li> </ul>                                                                                                                                                                                                        |      |
| <b>Intervention</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyperbaric oxygen therapy</li> <li>• Corticosteroides (methylprednisolone, prednisone, Dexamethasone, deflazacort)</li> </ul>                                                                                                                                                  |      |
| <b>Comparison</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intra-interventions</li> <li>• Inter-intervention</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   |      |
| <b>Outcomes</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvments in absolute hearing gain recorded by pure-tone audiometric</li> <li>• Improvments in pure-tone audiometric valued by standarized criteria</li> <li>• Quality of life</li> <li>• Symptoms Improvement/Recovery (tinnitus and/or vertigo and/or fullness)</li> </ul> |      |
| <b>Time</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Time to therapy</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                              |      |

## STRATEGIE INTERVENTI:

Non sono stati applicati limiti di lingua e limiti temporali. La ricerca ha analizzato la letteratura fino al 19/09/2023.

### **MEDLINE**

("Hearing Loss, Sudden"[Mesh] OR "Hearing Loss, Sensorineural"[Mesh] OR sudden deafness[Title/Abstract] OR idiopathic hearing loss[Title/Abstract] OR sensorineural hearing loss[Title/Abstract])

AND

(Hyperbaric Oxygen\* therap\*[Title/Abstract] OR Oxygenation Hyperbaric[Title/Abstract] OR Hyperbaric oxygen\*[Title/Abstract] OR "Hyperbaric Oxygenation"[Mesh])

AND

(prednisone[Title/Abstract] OR Dexamethasone[Title/Abstract] OR deflazacort[Title/Abstract] OR Methylprednisolone[Title/Abstract] OR Corticosteroid\*[Title/Abstract] OR Corticoid\*[Title/Abstract] OR Adrenal Cortex Hormone\*[Title/Abstract] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Dexamethasone"[Mesh] OR "deflazacort" [Supplementary Concept] OR "Methylprednisolone"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh] OR glucorticoid\*[title/abstract])

AND

((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))

RECORD: 81

### **COCHRANE (WILEY)**

(MeSH descriptor: [Hearing Loss, Sensorineural] explode all trees OR MeSH descriptor: [Hearing Loss, Sudden] explode all trees OR sudden deafness OR idiopathic hearing loss OR sensorineural hearing loss)

AND

(MeSH descriptor: [Hyperbaric Oxygenation] explode all trees OR Hyperbaric Oxygen\* therap\* OR Oxygenation Hyperbaric OR Hyperbaric oxygen\*)

AND

(MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees OR MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Dexamethasone] explode all trees OR MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees OR prednisone OR Dexamethasone OR deflazacort OR Methylprednisolone OR Corticosteroid\* OR Corticoid\* OR glucorticoid\* )

RECORD:

- Database of Systematic Review (CDSR): 6
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL): 29

### **EMBASE**

('perception deafness'/exp OR 'sudden deafness'/exp OR 'sudden deafness':ab,ti OR 'idiopathic hearing loss':ab,ti OR 'sensorineural hearing loss':ab,ti)

AND

('hyperbaric oxygen\* therap\*':ab,ti OR 'oxygenation hyperbaric':ab,ti OR 'hyperbaric oxygen\*':ab,ti OR 'hyperbaric oxygen therapy'/exp)

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

AND

('corticosteroid'/exp OR 'methylprednisolone'/exp OR 'deflazacort'/exp OR 'dexamethasone'/exp OR 'prednisone'/exp OR prednisone:ab,ti OR dexamethasone:ab,ti OR deflazacort:ab,ti OR methylprednisolone:ab,ti OR corticosteroid\*:ab,ti OR corticoid\*:ab,ti OR glucorticoid\*:ab,ti)

AND

(random\*:ab,ti OR factorial\*:ab,ti OR crossover:ab,ti OR (cross:ab,ti AND over:ab,ti) OR placebo:ab,ti OR 'double blind':ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR assign\*:ab,ti OR allocat\*:ab,ti OR volunteer\*:ab,ti OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp)

RECORD: 50

**CLINICALTRIALS.GOV**

(sudden deafness OR idiopathic hearing loss OR sensorineural hearing loss) AND (Hyperbaric Oxygen\* therap\* OR Oxygenation Hyperbaric OR Hyperbaric oxygen\*) AND (prednisone OR Dexamethasone OR deflazacort OR Methylprednisolone OR Corticosteroid\* OR Corticoid\* OR glucorticoid\*)

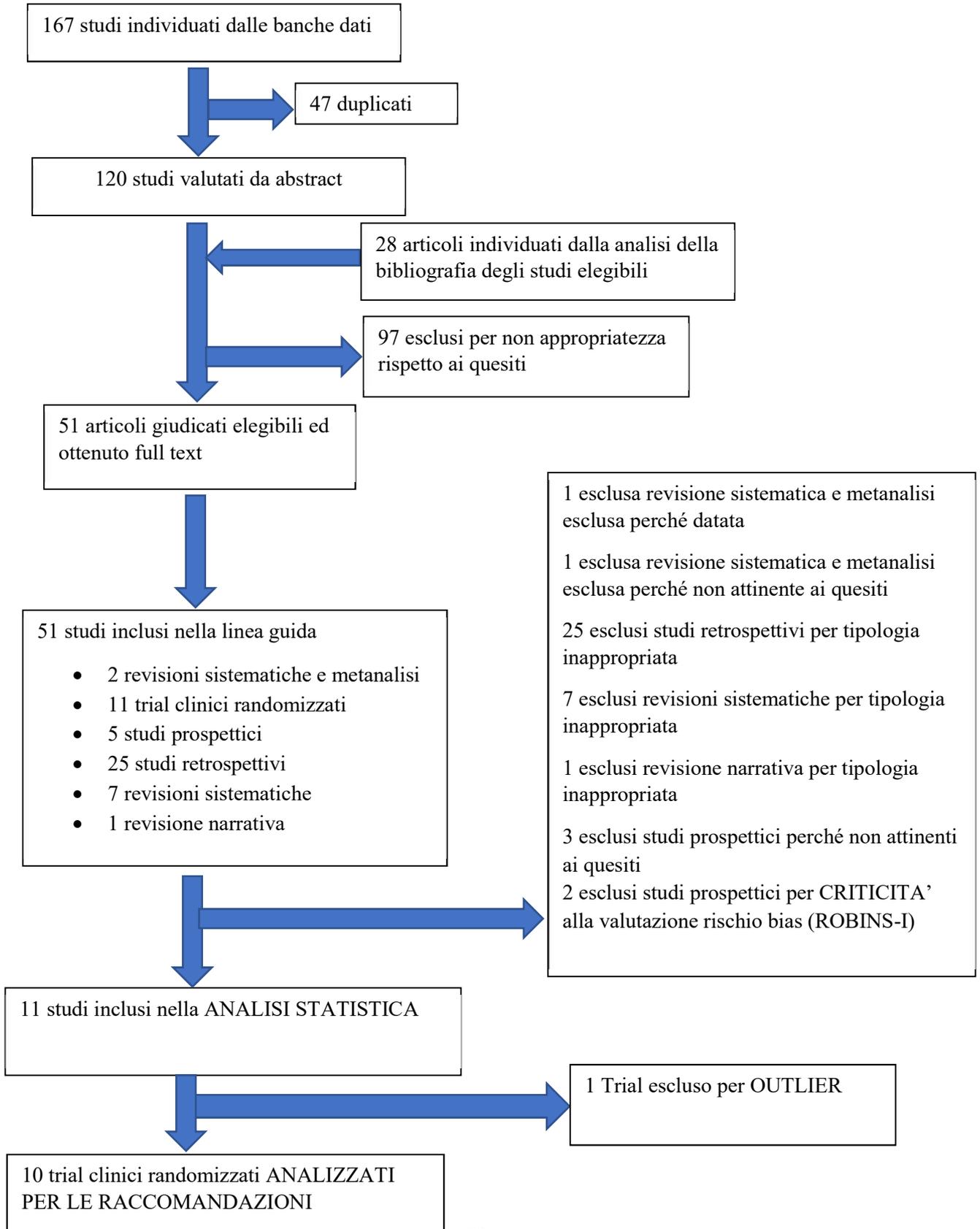
RECORD: 1

Totale con doppi: 167

Totale senza doppi: 120

**Per la scarsità degli studi individuati si è deciso di procedere con le stesse stringhe di ricerca per entrambi i quesiti**

## ALLEGATO 2 - PRISMA FLOW



## ALLEGATO 3 - ELENCO DEGLI STUDI ESCLUSI DOPO VALUTAZIONE FULLTEXT CON LE MOTIVAZIONI

1. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg . 2018 Dec 1;144(12):1153-1161. doi: 10.1001/jamaoto.2018.2133. Addition of Hyperbaric Oxygen Therapy vs Medical Therapy Alone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. NON VALUTA LA MONOTERAPIA
2. Cochrane Database Syst Rev . 2012 Oct 17;10:CD004739. doi: 10.1002/14651858.CD004739.pub4. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. ESCLUSO PERCHÉ INCLUDE STUDI CHE NON VALUTANO LA TERAPIA COMBINATA
3. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Jan 1;148(1):5-11. doi: 10.1001/jamaoto.2021.2685. Hyperbaric Oxygen Therapy for Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. ESCLUSA PERCHÉ EFFETTUATA METANALISI EX-NOVO CON STUDI AGGIUNTI
4. Undersea Hyperb Med . 2019;46(5):665-672. Hyperbaric oxygen therapy in treatment of sudden sensorineural hearing loss: finding for the maximal therapeutic benefit of different applied pressures. STUDIO PROSPETTICO NON RANDOMIZZATO ESCLUSO PERCHÉ CRITICO (ROBINS-I)
5. Audiol Neurootol. 2021;26(6):479-486. doi: 10.1159/000518615 Efficacy of Hyperbaric Oxygen on Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss and Its Correlation with Treatment Course: Prospective Clinical Research. STUDIO PROSPETTICO NON RANDOMIZZATO ESCLUSO PERCHÉ CRITICO (ROBINS-I)
6. Acta Otolaryngol. 2015 Jul;135(7):692-7. doi: 10.3109/00016489.2015.1023355. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden hearing loss: is the routine application helpful? STUDIO RETROSPETTIVO
7. J Altern Complement Med. 2021 Jul;27(7):588-595. doi: 10.1089/acm.2020.0330. Combined Acupuncture-Hyperbaric Oxygen-Steroids Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Observational Study. STUDIO RETROSPETTIVO

8. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2018 Dec;56(4):226-232. doi: 10.5152/tao.2017.2337. Comparison of Different Treatment Methods for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
9. J Laryngol Otol. 2006 Aug;120(8):665-9. doi: 10.1017/S0022215106001769. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
10. J Audiol Otol. 2020 Jul;24(3):127-132. doi: 10.7874/jao.2019.00486. Comparison of Steroid Treatment with and without Hyperbaric Oxygen Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
11. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Aug;264(8):861-6. doi: 10.1007/s00405-007-0272-6. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
12. Front Neurol. 2023 Jul 5;14:1225135. doi: 10.3389/fneur.2023.1225135. Hyperbaric oxygen therapy as an adjunct to corticosteroid treatment in sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study. STUDIO RETROSPETTIVO.
13. Clin Otolaryngol. 2011 Apr;36(2):121-8. doi: 10.1111/j.1749-4486.2011.02303.x. Comparison of therapeutic results in sudden sensorineural hearing loss with/without additional hyperbaric oxygen therapy: a retrospective review of 465 audiotically controlled cases. STUDIO RETROSPETTIVO.
14. Am J Otolaryngol. 2020 Mar-Apr;41(2):102363. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102363. Efficacy of the additional effect of hyperbaric oxygen therapy in combination of systemic steroid and prostaglandin E<sub>1</sub> for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
15. J Int Adv Otol. 2015 Aug;11(2):122-6. doi: 10.5152/iao.2015.1227. Recovery of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
16. J Int Adv Otol. 2021 May;17(3):215-220. doi: 10.5152/iao.2021.9182. The Effectiveness of Hyperbaric Oxygen Therapy in Severe Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
17. Undersea Hyperb Med. 2019;46(5):659-663. Different treatment protocols for moderate idiopathic sudden sensorineural hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.

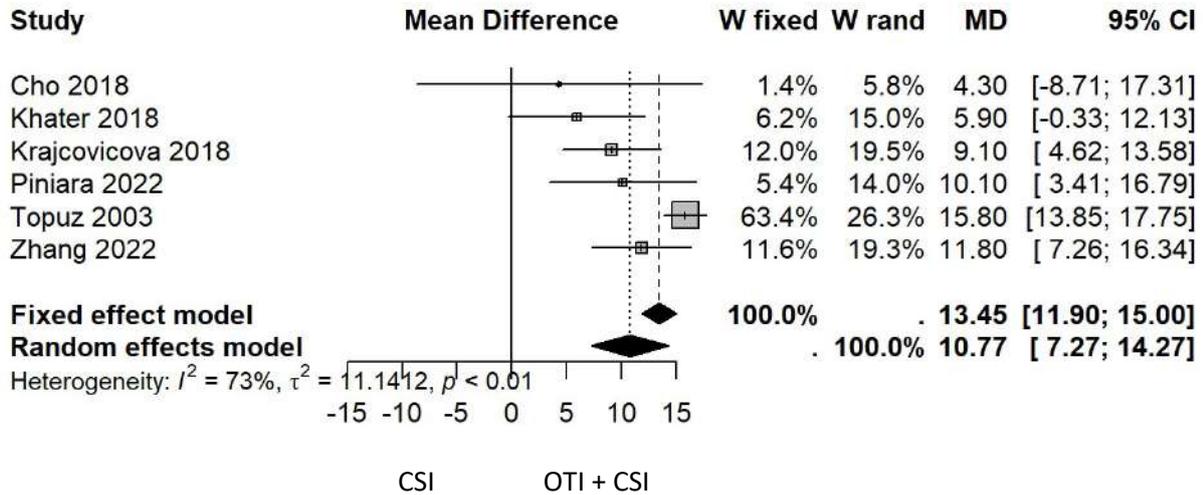
18. Otol Neurotol. 2004 Nov;25(6):916-23. doi: 10.1097/00129492-200411000-00010. Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. STUDIO RETROSPETTIVO.
19. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011 Dec;268(12):1735-41. doi: 10.1007/s00405-011-1563-5. Efficacy comparison of oral steroid, intratympanic steroid, hyperbaric oxygen and oral steroid + hyperbaric oxygen treatments in idiopathic sudden sensorineural hearing loss cases. STUDIO RETROSPETTIVO.
20. Otolaryngol Head Neck Surg. 2002 Feb;126(2):121-6. doi: 10.1067/mhn.2002.121915. Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness? STUDIO RETROSPETTIVO.
21. Acta Otolaryngol. 1979;88(5-6):335-42. doi: 10.3109/00016487909137177. Hyperbaric oxygen and stellate ganglion blocks for idiopathic sudden hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
22. Audiol Neurootol. 2018;23(3):145-151. doi: 10.1159/000493083. Hyperbaric Oxygen Therapy as Concurrent Treatment with Systemic Steroids for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Comparison of Three Different Steroid Treatments. STUDIO RETROSPETTIVO.
23. Int J Clin Exp Med. 2015 Jun 15;8(6):9876-82. Comparison of simultaneous systemic steroid and hyperbaric oxygen treatment versus only steroid in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
24. Life (Basel). 2022 Jan 10;12(1):96. doi: 10.3390/life12010096. Effectiveness of Various Treatments for Sudden Sensorineural Hearing Loss-A Retrospective Study. STUDIO RETROSPETTIVO.
25. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006 Jul;115(7):553-8. doi: 10.1177/000348940611500710. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: our experience and a review of the literature. STUDIO RETROSPETTIVO.
26. TRANS NED REP VOL. 1 NO. 1 (2017) <https://doi.org/10.4081/tmr.6497>. Sudden sensorineural hearing loss: role of hyperbaric oxygen therapy. STUDIO RETROSPETTIVO.
27. Laryngoscope. 2012 May;122(5):1154-7. doi: 10.1002/lary.23245. Efficacy of intratympanic steroid administration on idiopathic sudden sensorineural hearing loss in comparison with hyperbaric oxygen therapy. STUDIO RETROSPETTIVO.

28. Braz J Otorhinolaryngol. 2017 Jul-Aug;83(4):457-463. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.06.002. The place of hyperbaric oxygen therapy and ozone therapy in sudden hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
29. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2022 Mar 10;7(2):592-598. doi:10.1002/lio2.768. Prognostic factors for hearing outcomes in patients that undergo adjuvant hyperbaric oxygen therapy for sudden sensorineural hearing loss. STUDIO RETROSPETTIVO.
30. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Aug 1;145(8):699-00. doi:10.1001/jamaoto.2019.0924. Hyperbaric Oxygen Therapy vs Medical Therapy for Sudden Sensorineural Hearing Loss. NON APPROPRIATA REVISIONE SISTEMATICA
31. B-ENT 2017; 13: 105-112 Hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. NON APPROPRIATA REVISIONE SISTEMATICA
32. Clin Otolaryngol. 2013 Dec;38(6):455-73. doi: 10.1111/coa.12198. Chinese herbal medicine for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review of randomised clinical trials. NON APPROPRIATO PER I QUESITI.
33. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018 Dec;275(12):2893-2904. doi: 10.1007/s00405-018-5162-6. The effectiveness of hyperbaric oxygen in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. NON APPROPRIATA REVISIONE SISTEMATICA.
34. Undersea Hyperb Med. 2012 May-Jun;39(3):777-92. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. NON APPROPRIATA REVISIONE NARRATIVA.
35. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2007 Jun;133(6):573-81. doi: 10.1001/archotol.133.6.573. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. NON APPROPRIATA REVISIONE SISTEMATICA.
36. J Otolaryngol. 2007 Feb;36(1):32-7. doi: 10.2310/7070.2006.0061. Effectiveness of hyperbaric oxygen on sudden sensorineural hearing loss: prospective clinical research. STUDIO RETROSPETTIVO.
37. Otol Neurotol. 2013 Jan;34(1):36-40. doi: 10.1097/MAO.0b013e318278540e. Quality of life reported by patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. NON APPROPRIATO PER I QUESITI

*Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica*

38. Int J Audiol. 2011 Feb;50(2):139-44. doi: 10.3109/14992027.2010.533705. Quality of life, psychosocial consequences, and audiological rehabilitation after sudden sensorineural hearing loss. NON APPROPRIATO PER I QUESITI.
39. Niger J Clin Pract. 2023 Jul;26(7):973-979. doi: 10.4103/njcp.njcp\_704\_22. The efficacy of nurse-led hyperbaric oxygen therapy in improving the quality of life in patients with sudden hearing loss. NON APPROPRIATO PER I QUESITI.
40. Undersea Hyperb Med. 2012 May-Jun;39(3):777-92. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. NON APPROPRIATO PER I QUESITI.
41. Eur Arch Otorhinolaryngol . 2004 Aug;261(7):393-6. doi: 10.1007/s00405-003-0688-6. Topuz et al. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? NON APPROPRIATO PERCHE' OUTLIER

## ALLEGATO 4 – ANALISI LEAVE ONE OUT OUTCOME CONTINUO QUESITO 1



Il test di Egger ha mostrato una p significativa ( $p=0.013$ ), pertanto si evidenzia la presenza di asimmetria e di conseguenza di bias di pubblicazione.

| Random effects models      | MD             | 95%-CI                   | p-value            | tau <sup>2</sup> | tau           | I <sup>2</sup> |
|----------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|------------------|---------------|----------------|
| Omitting Cho 2018          | 11.1783        | [7.6073; 14.7494]        | < 0.0001           | 10.8162          | 3.2888        | 75.50%         |
| Omitting Khater 2018       | 11.7872        | [8.3068; 15.2675]        | < 0.0001           | 8.5811           | 2.9294        | 67.30%         |
| Omitting Krajcovicova 2018 | 11.015         | [6.8323; 15.1977]        | < 0.0001           | 13.6769          | 3.6982        | 71.70%         |
| Omitting Piniara 2022      | 10.7197        | [6.6256; 14.8138]        | < 0.0001           | 13.9952          | 3.7410        | 76.80%         |
| Omitting Topuz 2003        | 9.3785         | [6.8173; 11.9397]        | < 0.0001           | 0.0000           | 0.0000        | 0.00%          |
| Omitting Zhang 2022        | 10.2853        | [5.9349; 14.6357]        | < 0.0001           | 15.3536          | 3.9184        | 77.40%         |
| <b>Pooled estimate</b>     | <b>10.7674</b> | <b>[7.2655; 14.2693]</b> | <b>&lt; 0.0001</b> | <b>11.1412</b>   | <b>3.3378</b> | <b>72.60%</b>  |

## ALLEGATO 5 – DICHIARAZIONE DI CONFORMITÀ

Sassari, 05/06/2024

Spettabile CNEC, Istituto Superiore di Sanità

La Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica (SIMSI), accreditata dal Ministero della Salute per la produzione delle Linee Guida secondo il decreto del 2 agosto 2017, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale n. 186 del 10 agosto 2017, in merito alla Linea Guida P007 “Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica”, valutata Eleggibile nel 24.07.2023 all'inserimento nel SNLG da parte di CNEC

Dichiara

che tutte le raccomandazioni cliniche riportate nella Linea Guida P007 “Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica” sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

In fede

*Alfonso Bolognini*

**Presidente SIMSI**



## ALLEGATO 6 – DICHIARAZIONE DI RISERVATEZZA

Sassari, 05/06/2024

Spettabile CNEC, Istituto Superiore di Sanità

La Società Italiana di Medicina Subacquea ed Iperbarica (SIMSI), accreditata dal Ministero della Salute per la produzione delle Linee Guida secondo il decreto del 2 agosto 2017, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana – Serie Generale n. 186 del 10 agosto 2017, in merito alla Linea Guida P007 “Terapie dell'ipoacusia improvvisa neurosensoriale idiopatica”, valutata Eleggibile nel 24.07.2023 all'inserimento nel SNLG da parte di CNEC

Dichiara

- non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione.
- fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente a uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

*Alfonso Bolognini*

**Presidente SIMSI**

