

Richtlijn

Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd

5

10

INITIATIEF

Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

IN SAMENWERKING MET

15 Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
(NVKNO)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek (VKGL)

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

20 Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG)

Nederlandse Vereniging voor Audiologie (NVA)

Nederlandse Stichting voor het Dove en Slechthorende Kind (NSDSK)

Nederlandse Federatie van ouders van slechthorende kinderen en van kinderen met spraak-
taalmoeilijkheden (FOSS)

25 Nederlandse Vereniging voor Slechthorenden (NVVS)

MET ONDERSTEUNING VAN

Orde van Medisch Specialisten

30 **FINANCIERING**

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd

© 2012 Vereniging Klinische Genetica Nederland

5 Westzeedijk 112

3016 AH ROTTERDAM

030-6868769

secretariaat@vkgn.org

www.vkgn.org

10

15

20

25

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande
30 toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenvatting

5 Onderstaande is een samenvatting van de aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based klinische richtlijn 'Etiologisch onderzoek bij slechthorendheid op de kinderleeftijd'. Deze richtlijn richt zich op kinderen waarbij slechthorendheid is vastgesteld bij de neonatale gehoorsscreening en hun ouders. Bij beantwoording van enkele uitgangsvragen wordt daarnaast ook aandacht besteed aan slechthorendheid op kinderleeftijd in het algemeen.

10 Lezers van deze samenvatting worden voor het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij de medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

15

Uitgangsvraag 1

Wanneer dient het audiologisch onderzoek, na de neonatale gehoorscreening plaats te vinden?

Bij kinderen die niet geslaagd zijn voor de neonatale gehoorscreening dient uiterlijk vóór de leeftijd van 3 maanden aanvullende diagnostische audiologische evaluatie te worden verricht.

Dit audiologisch onderzoek dient met behulp van objectieve, fysiologische tests verricht te worden.

Behandeling en revalidatie van gehoorverlies dient vóór de leeftijd van 6 maanden aan te vangen.

20

Voordat een kind wordt verwezen voor etiologisch onderzoek bij slechthorendheid is het van belang dat er reeds een bepaalde mate van zekerheid omtrent het gehoorverlies (aard, soort, ernst) bestaat.

Regelmatig vervolgonderzoek wordt geadviseerd, niet alleen voor behandeling en begeleiding, maar ook om eventuele veranderingen in het gehoorverlies tijdig te bemerken, die van belang kunnen zijn voor het etiologisch medisch onderzoek.

Uitgangsvraag 2

Op welk moment dient een kind met slechthorendheid (en diens ouders) doorverwezen te worden voor aanvullend etiologisch onderzoek?

Het is wenselijk de ouders van een slechthorend/doof kind zo spoedig mogelijk, uiterlijk vóór de leeftijd van 6 maanden, na de vaststelling van het gehoorverlies aanvullend etiologisch onderzoek aan te bieden.

Het al dan niet in gang zetten van dit etiologisch onderzoek dient in overleg met de ouders plaats te vinden.

5

Uitgangsvraag 3

Welke aspecten dienen bij het kind met slechthorendheid (en diens ouders) in de anamnese nagegaan te worden?

Bij een kind met slechthorendheid dient een gestructureerde anamnese te worden afgenomen.

10

In de anamnese dienen de volgende aspecten te worden uitgevraagd:

- Informatie over de zwangerschap: koorts, huiduitslag, ziekte, medicatiegebruik, intoxicaties en vaccinatiestatus moeder, reisanamnese vlak vóór en tijdens de zwangerschap, groei van het kind.
- Informatie over de perinatale periode: prematuriteit, dysmaturiteit, asfyxie, apnoe, acidose, kernicterus, meningitis of andere infecties, congenitale hartafwijkingen/persisterende foetale circulatie, intracraniële bloeding, ototoxische medicatie.
- Ontwikkelingsmijlpalen.
- Aanwijzingen voor een auto-immuun aandoening, zoals plotseling ontstaan of progressief gehoorverlies in combinatie met gewrichts- en/of oogklachten.
- Hoofdtrauma met bewustzijnsverlies met/zonder audiovestibulaire symptomen.
- Aanwijzingen voor een metabole aandoening, zoals groeiretardatie, een grof uiterlijk of skeletproblemen.
- Aanwijzingen voor ritmestoornissen, zoals syncope of breath holding spells.
- Gebruik van ototoxische medicatie.
- Tinnitus of vertigo, suggestief voor een tumor.
- Aanwijzingen voor een mitochondriale aandoening, af te leiden uit een maternaal

overervingspatroon, blootstelling aan aminoglycosiden, diabetes of een multisysteem ziekte.

In de familieanamnese dienen de volgende aspecten te worden uitgevraagd:

- Consanguïniteit.
- Gehoorverlies, door het tekenen van een 3-generatiestamboom met daarin bij de betreffende familieleden aangegeven het type doofheid, leeftijd waarop gehoorverlies is aangetoond, eventuele progressie, eventuele vestibulaire symptomen.
- Ontwikkelingsachterstand.
- Metabole aandoeningen.
- Cardiale problematiek, hartritmestoornissen en plotseling overlijden.
- Kenmerken die voorkomen bij bekende syndromen met gehoorverlies, zoals nierafwijkingen, schildklierproblemen of hals cysten/-fistels.
- Pigmentatieafwijkingen van huid, haar en/of ogen.
- Oogaandoeningen.
- Aangeboren afwijkingen (bv. palatoschisis).

Uitgangsvraag 4

5 Welk lichamelijk onderzoek en dysmorfologisch onderzoek is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Bij een kind met slechthorendheid is een gestructureerd lichamelijk onderzoek geïndiceerd, inclusief dysmorfologische evaluatie en inspectie van het KNO gebied.

Bij alle kinderen met slechthorendheid wordt dit onderzoek geheel uitgevoerd, zonder onderscheid naar het type gehoorverlies.

Het onderzoek moet de volgende onderdelen bevatten:

1. Algemeen lichamelijk onderzoek

- meting van lengte, gewicht en schedelomtrek;
- cardiovasculaire beoordeling (auscultatie, beoordeling pulsaties en doorbloeding);
- algemeen neurologisch onderzoek, met specifieke aandacht voor het

leeftijdsontwikkeld evenwicht en (wanneer van toepassing) het looppatroon.

2. Dysmorfologische evaluatie

- hoofd en gelaat, met specifieke aandacht voor frontal bossing en (a)symmetrie;
- haar en wenkbrauwen, daarbij lettend op structuur en kleur, eventuele aanwezigheid van een witte lok haar en al dan niet grove volle wenkbrauwen;
- oren, met specifieke aandacht voor vorm, stand en grootte van de oorschelp, en lettend op preauriculaire afwijkingen;
- ogen, met specifieke aandacht voor vorm en stand van de ogen, waaronder dystopia canthorum, en lettend op de kleur van de iris en de eventuele aanwezigheid van colobomen;
- mond en palatum, daarbij lettend op de eventuele aanwezigheid van schisis;
- nek en hals, met specifieke aandacht voor de vorm, en lettend op de eventuele aanwezigheid van fistels of schildklierafwijkingen;
- romp daarbij lettend op de eventuele aanwezigheid van een navelbreuk;
- liesbreuk;
- extremiteiten, met specifieke aandacht voor vorm, al dan niet plomp, en grootte van de handen en voeten, vingers en tenen, het aspect van de nagels, en lettend op syndactylie en het aantal vingers en tenen;
- rug, met specifieke aandacht voor de symmetrie, en lettend op de eventuele aanwezigheid van scoliose en kyfose;
- huid, met specifieke aandacht voor pigmentafwijkingen.

3. Inspectie van het KNO gebied.

- beoordeling van de oorschelp (stand, vorm), uitwendige gehoorgang en het trommelvlies (aanwijzingen ketenafwijking), earpits, pre-auriculaire skintags;
- beoordeling van de neus: vorm, neusrug, septum, doorgankelijkheid (atresie);
- inspectie mond-keelholte; dentitie, anatomie, (submuceuze) schisis, innervatie, halsfistels.

Het is sterk aan te bevelen bij het dysmorfologisch onderzoek ook de hierboven niet specifiek genoemde delen van het lichaam te inspecteren.

Uitgangsvraag 5

Welk aanvullend laboratorium- en functieonderzoek is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Bij kinderen met gehoorverlies wordt aangeraden om bij de ouders audiometrie te verrichten, met name als sprake is van licht of matig gehoorverlies bij het kind. Audiometrie van de sibs kan overwogen worden bij twijfel aan het gehoor.

Bij een kind met slechthorendheid dient het volgende aanvullende onderzoek op indicatie te worden verricht:

- echo nieren bij verdenking op een syndromale oorzaak van gehoorverlies (met name bij kinderen met preauriculaire pits, een afwijking van de oorschelp, branchiale cysten of fistels, Mondini malformatie, permanent geleidings- of gemengd gehoorverlies hetgeen indicatieve afwijkingen zijn voor BOR syndroom, of bij multipale congenitale afwijkingen (MCA)).
- schildklierfunctieonderzoek als er sprake is van struma, of als er een Mondini malformatie dan wel bilateraal een EVA is gezien.
- ECG bij kinderen met zeer ernstig congenitaal perceptief gehoorverlies, met aanwijzingen voor vestibulaire afwijkingen. Geadviseerd wordt om de beoordeling van het ECG over te laten aan een daarvoor gespecialiseerde arts.

5

Het wordt niet aanbevolen routinematig urineonderzoek, metabool onderzoek en algemeen bloedonderzoek te verrichten, tenzij dit op grond van specifieke aanwijzingen bij lichamelijk onderzoek en anamnese geïndiceerd is.

Uitgangsvraag 6

Welk oogheelkundig onderzoek is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Bij kinderen met slechthorendheid moet de mogelijkheid van een geassocieerde visuele ontwikkelingsstoornis worden overwogen en zo nodig worden gevolgd door oogheelkundige etiologische diagnostiek.

10

Alhoewel alle kinderen door de consultatiebureau-/schoolarts oogheelkundig gescreend worden kan overwogen worden om kinderen met slechthorendheid, die zeer afhankelijk zijn van het visuele systeem in verband met liplezen en gebarentaal, te verwijzen naar de oogarts.

Bij verdenking op een syndromale aandoening is het advies om het oogheelkundig onderzoek door een oogarts, zonodig met ervaring in pediatrisch syndromale diagnostiek, uit te laten voeren.

In het kader van behandeling wordt geadviseerd om bij ieder kind met slechthorendheid vanaf het moment van diagnose aandacht te hebben voor de visus.

Bij twijfel over een mogelijke progressieve visusstoornis in een latere fase bij een kind met slechthorendheid wordt geadviseerd een oogheelkundig onderzoek te herhalen.

Bij verdenking op retinale afwijkingen wordt geadviseerd een ERG onderzoek en gezichtsveld onderzoek te overwegen.

5

Bij onverklaarde slechthorendheid kan overwogen worden, in het kader van aanvullende syndroomdiagnostiek, het oogheelkundig onderzoek op een latere leeftijd te herhalen.

Uitgangsvraag 7

Welk beeldvormend onderzoek (MRI of CT-scan) is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Dual modality screening bestaande uit MRI en CT-scan kan geadviseerd worden aangezien dit meerwaarde lijkt te hebben boven beide onderzoeken afzonderlijk.

10

Wanneer Dual modality screening niet mogelijk is dan is het advies om in geval van bilateraal congenitaal ernstig sensorineuraal gehoorverlies sequentieel beeldvormend onderzoek te verrichten. Hierbij dient in eerste instantie een CT-scan van het binnenoor te worden verricht. Indien bij CT-scan geen aanwijzingen zijn voor de oorzaak van de slechthorend en nog twijfel bestaat over de aanwezigheid van de gehoorzenuw (diagnostisch of therapeutisch) dan kan alsnog MRI onderzoek worden overwogen.

Wanneer Dual modality screening niet mogelijk is, is het advies om bij unilateraal perceptief gehoorverlies in eerste instantie een MRI te verrichten.

Wanneer Dual modality screening niet mogelijk is, is het advies om bij niet-congenitaal gehoorverlies in eerste instantie MRI te verrichten. Indien MRI geen afwijkingen toont, dient aanvullend CT-scan te worden overwogen.

Bij sterke aanwijzingen op congenitale middenoorafwijking of sterke verdenking op een syndroom die hiermee gepaard gaat (bijvoorbeeld BOR syndroom, Treacher Collins syndroom) is het advies een CT-scan te verrichten.

Uitgangsvraag 8

- 5 Welk onderzoek naar congenitale infecties is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Het advies is ieder slechthorend kind, ongeacht het type en de mate van gehoorverlies, te onderzoeken op congenitale CMV, tenzij er reeds een andere aangetoonde/suspecte oorzaak is voor het gehoorverlies.

Er kan geen definitieve aanbeveling worden gegeven voor de meest optimale manier van testen aangezien de meest optimale manier van de screening op CMV in het etiologisch onderzoek nog bepaald dient te worden. Er zijn aanwijzingen dat voor kinderen met slechthorendheid PCR voor CMV op het hielprikkaartje of op speeksel afgenomen binnen 14 dagen na de geboorte afgenomen goede methoden zijn om een congenitale CMV infectie aan te tonen.

Geadviseerd wordt lokaal de meest optimale logistiek te bepalen met betrekking tot het aantonen van een congenitale CMV infectie.

Bij een kind jonger dan 14 dagen wordt geadviseerd speeksel- of urineonderzoek naar CMV te doen.

Bij een kind ouder dan 14 dagen kan het algoritme worden gevolgd zoals aan het einde van hoofdstuk 10 wordt weergegeven.

Het screenen op congenitale rubella, syfilis en toxoplasmose in het etiologisch onderzoek is wenselijk indien in de voorgeschiedenis aanwijzingen zijn voor een van deze infecties (o.a. anamnestic aanwijzingen voor een recent doorgemaakte infectie, niet gevaccineerden, ongecontroleerde zwangerschappen).

Uitgangsvraag 9

Welk moleculair genetisch onderzoek is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Bij patiënten met autosomaal recessieve, niet syndromale congenitale/prelinguale slechthorendheid, of sporadische patiënten met niet syndromale congenitale/prelinguale slechthorendheid is voor het bepalen van het betrokken gen de eerst aangewezen test DNA analyse van het GJB2/GJB6 gen (DFNB1 locus). Daarnaast kan analyse van het SLC26A4 overwogen worden, zeker als er sprake is van EVA.

5

Hoewel Usher syndroom een zeldzame aandoening is, is het belangrijk deze diagnose te overwegen, en de bijbehorende genen te testen, omdat de bijkomende Retinitis Pigmentosa pas op latere leeftijd ontstaat. Het gaat hierbij met name om kinderen met een zeer ernstige vorm van gehoorverlies en vestibulaire afwijkingen.

Wanneer er aanwijzingen zijn voor een autosomaal dominante niet syndromale vorm van slechthorendheid dient op geleide van het familie verhaal, audiogram, leeftijd van diagnose besloten te worden welk gen getest moet worden.

De hoge carrier frequentie van GJB2/GJB6 kan aanleiding geven tot schijnbaar autosomale dominante slechthorendheid. Dit kan reden zijn om in dergelijke situaties GJB2/GJB6 analyse te verrichten.

Bij syndromale vormen van slechthorendheid wordt aanbevolen de meest waarschijnlijk betrokken genen te testen.

Op termijn is testen met (een vorm van) Next Generation Sequencing (bijvoorbeeld Exome Sequencing) een goede vervolgstap wanneer in eerste instantie geen betrokken gen is gevonden, en een genetische oorzaak vermoed wordt.

10

Overkoepelende uitgangsvraag

Welke diagnostisch traject heeft de voorkeur bij kinderen met bij de neonatale gehoorscreening vastgestelde slechthorendheid?

Het volgende diagnostisch traject wordt geadviseerd:

1. vóór de leeftijd van 3 maanden verwijzing naar AC voor:

- aanvullend audiologisch onderzoek ter bevestiging van slechthorendheid.

Bij bevestiging van slechthorendheid:

- begeleiding ouders en start revalidatie;
- nagaan of slechthorendheid familiair bepaald is;
- audiometrie ouders bij verwijzing naar otogenetisch diagnostisch team.

2. rond de leeftijd van 3 maanden:

- consult perifeer kno-arts in het kader van audiologische diagnostiek en
 - beoordelen bijkomende kno-afwijkingen bv. palatoschisis/conductieve afwijkingen;
 - vaststellen aanwezigheid bijkomende afwijkingen/dysmorphieën;
 - vaststellen aanwijzingen erfelijk bepaalde slechthorendheid;
 - toelichting verwijzing otogenetisch diagnostisch team.

Direct verwijzen naar otogenetisch diagnostisch team voor etiologisch onderzoek bij:

- dysmorphieën/verdenking onderliggende aandoening en/of erfelijke slechthorendheid;
- progressiviteit in het gehoorverlies.

Indien er geen aanwijzingen zijn voor bovenstaande:

3. bij de leeftijd rond 6 maanden (of desgewenst eerder als audiometrie redelijk duidelijk is):

alle kinderen met vastgestelde slechthorendheid in overleg met én met instemming van ouders verwijzen naar otogenetisch team voor etiologisch onderzoek, bestaande uit:

- uitgebreide anamnese/familieanamnese;
- algemeen lichamelijk onderzoek, dysmorphologische evaluatie en inspectie KNO gebied.
- Daarnaast kunnen de volgende onderstaande onderzoeken in overleg tussen het diagnostische team en de ouders deel uit maken van het etiologisch onderzoek:
 - echo nieren bij verdenking op een syndromale oorzaak van gehoorverlies (met name bij kinderen met preauriculaire pits, een afwijking van de oorschelp,

branchiale cysten of fistels, Mondini malformatie, permanent geleidings- of gemengd gehoorverlies hetgeen indicatieve afwijkingen zijn voor BOR syndroom, of bij multipale congenitale afwijkingen (MCA));

- schildklierfunctieonderzoek als er sprake is van struma, of als er een Mondini malformatie dan wel bilateraal een EVA is gezien;
- ECG bij kinderen met zeer ernstig congenitaal perceptief gehoorverlies, met aanwijzingen voor vestibulaire afwijkingen;
- CMV onderzoek;
- Beeldvorming;
- moleculaire genetisch onderzoek;
- gerichte diagnostiek bij verdenking op specifieke syndroomdiagnose of onderliggende (bv. metabole) aandoening.

De volgorde waarin het aanvullend onderzoek zal worden verricht hangt samen met de differentiaal diagnose bij het kind.

Uitgangsvraag 11

Aan welke voorwaarden dient een diagnostisch team te voldoen om etiologisch onderzoek te kunnen verrichten?

Een diagnostisch team dat etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd verricht dient multidisciplinair samengesteld te zijn. Het is wenselijk dat het diagnostisch team bestaat uit: (kinder)-KNO-arts, audioloog, kinderarts, klinisch geneticus, met expertise op otogenetisch gebied.

5

Geadviseerd wordt dat binnen het diagnostisch team een duidelijk herkenbare coördinator is aangesteld.

Daarnaast wordt geadviseerd dat de instelling beschikt over de medewerking van een oogarts, (kinder)cardioloog, (kinder)neuroloog, (kinder)nefroloog, radioloog met ervaring op dit gebied.

Het is vereist dat het diagnostisch team regelmatig overleg heeft met een centrum voor moleculaire genetica.

Gezien het gegeven dat etiologisch onderzoek naar slechthorendheid hoogcomplex, laagfrequente zorg betreft, wordt geadviseerd deze zorg te concentreren in centra, waar minimaal 20-30 nieuwe patiënten per jaar gezien worden.

Uitgangsvraag 12

Welke aspecten zijn van belang bij de begeleiding van een kind met slechthorendheid en diens ouders in het diagnostisch traject?

Het aanbieden van etiologische diagnostiek aan ouders van een slechthorend kind is aan te bevelen. Het moment waarop dit voor het eerst ter sprake dient te worden gebracht is niet eenduidig uit de literatuur af te leiden. Ouders hebben verschillende wensen hierin.

5

Pretest en posttest counseling door een genetic counselor is essentieel. Zorg voor de beschikbaarheid van informatie op verschillende momenten (ook tijdens de onderzoeken) en op verschillende manieren (schriftelijk, mondeling, film, internet, etc.). Gebruik bij anderstalige ouders (ook dove ouders die NGT gebruiken) een tolk om de informatie volledig toegankelijk te maken voor de ouders. Genetic counseling is maatwerk. Er zijn geen universele protocollen, die passen voor elke ouder of ouderpaar.

De gezinsbegeleiding dient een gedegen kennis te hebben van etiologisch onderzoek en dient de ouders te kunnen ondersteunen in hun proces van afweging.

Samenstelling van de werkgroep

- Dr. R.J.C. Admiraal, vice voorzitter, KNO-arts, NVKNO
- Drs. L.A. Bok, Kinderarts, NVK
- 5 • Dr. E.H. Hoefsloot, stafid DNA-diagnostiek, VKGL
- Dr. S.G. Kant, Klinisch Geneticus, VKGN
- Dr. H.L.M. van Straaten, Neonatoloog, NVK
- Dr. V. Topsakal, KNO-arts, NVKNO
- Drs. N.N. Uilenburg, Manager Onderzoek en Ontwikkeling, NSDSK
- 10 • Drs. M-J.H. van den Boogaard, voorzitter, Klinisch Geneticus, VKGN
- Dr. M.F. van Dooren, Klinisch Geneticus, VKGN
- Dr. G.A. van Zanten, Hoofd Audiologisch Centrum, NVA
- Dr. F. Verduyn Lunel, arts microbioloog, NVMM

15

Met ondersteuning van:

- Drs. A. Hagemeijer, senior adviseur, afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit, Orde van Medisch Specialisten
- 20 • Drs. M. Wessels, literatuurspecialist, afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit, Orde van Medisch Specialisten

Inhoudsopgave

	Samenvatting	3
5	Samenstelling van de werkgroep	14
	Hoofdstuk 1 Inleiding	16
	Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling	23
10	Hoofdstuk 3 Audiologisch onderzoek	29
	Hoofdstuk 4 Verwijzing	34
15	Hoofdstuk 5 Anamnese	41
	Hoofdstuk 6 Lichamelijk onderzoek en dysmorfologisch onderzoek	47
	Hoofdstuk 7 Aanvullend klinisch onderzoek	54
20	Hoofdstuk 8 Oogheelkundig onderzoek.....	64
	Hoofdstuk 9 Beeldvormend onderzoek	73
25	Hoofdstuk 10 Onderzoek naar congenitale infecties	80
	Hoofdstuk 11 Moleculair genetisch onderzoek	97
	Hoofdstuk 12 Diagnostisch traject	108
30	Hoofdstuk 13 Voorwaarden	119
	Hoofdstuk 14 Begeleiding	125
35	Hoofdstuk 15 Lacunes in kennis.....	134
	Bijlage 1 Zoekstrategie	141
	Bijlage 2 Afkortingenlijst	147
	Bijlage 3 Belangenverklaring	149
40	Bijlage 4 Vragenlijst - voorbeeld	150
	Bijlage 5 Evidencetabellen per UV	156
	Bijlage 6 Indicatoren.....	221

Hoofdstuk 1 Inleiding

Eén tot twee op de 1.000 pasgeborenen in Nederland is slechthorend of doof. Dat betekent dat er bij 190.000 tot 200.000 geboorten per jaar, ongeveer 200 kinderen met een gehoorverlies
5 geboren worden. Om deze kinderen optimale kansen te bieden voor het ontwikkelen van spraak en taal is vroege opsporing en revalidatie essentieel. In Nederland wordt daartoe het gehoor van alle kinderen voor de leeftijd van 6 weken gescreend. Deze neonatale gehoorscreening heeft een landelijke dekking (180.000-190.000 pasgeborenen per jaar). De screening van gezonde pasgeborenen wordt uitgevoerd binnen de jeugdgezondheidszorg (JGZ) en wordt geregistreerd
10 door het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in opdracht van het ministerie van VWS. Volgens een vast protocol worden kinderen met een gehoorverlies van 40 dB of meer aan één of beide oren opgespoord en doorverwezen naar een audiologisch centrum voor nadere diagnostiek, behandeling en begeleiding. Kinderen die worden behandeld in een van de Nederlandse NICU's (4.000 neonaten
15 per jaar), worden eveneens op gehoorverliezen gescreend. De regiefunctie voor dit deel van het screeningsprogramma ligt bij de Isala klinieken in Zwolle. Ook deze kinderen worden bij onvoldoende resultaat doorverwezen naar een audiologisch centrum. Door middel van de JGZ neonatale gehoorscreening worden per jaar ongeveer 120-150 kinderen met gehoorverlies gevonden en door middel van de gehoorscreening op de NICU's ongeveer 80.

20 Daarnaast zullen er ook nog een onbekend aantal kinderen een geleidelijk progressief gehoorverlies ontwikkelen als gevolg van een gendefect of door een postnatale oorzaak zoals bijvoorbeeld meningitis.

In Nederland wordt bij 50-80 kinderen per jaar (gevonden via de screening) een cochleaire implantatie verricht en daarnaast nog een variabel aantal cochleaire implantaties bij kinderen
25 met een later optredend gehoorverlies. Bij gehoorverliezen van meer dan 90dB wordt cochleaire implantatie overwogen.

Uit onderzoek blijkt dat het starten van een interventie bij slechthorende kinderen vóór de leeftijd van zes maanden een gunstig effect heeft op de taal- en spraakontwikkeling (Yoshinaga-Itano et al. (1998); Carney et al. (1998); Kennedy et al. (2006); Moeller (2000); Yoshinaga-Itano et al. (2003); Ptok(2011)). Deze interventie is ook van belang voor de sociale ontwikkeling en de zelfredzaamheid van het kind. Tevens hangt het maatschappelijk functioneren hiermee samen
30 (Kennedy et al. (2006); Matsunaga (2009); Fellingner et al. (2012)).

In 1998 werd in een standpuntnota van de Nederlandse KNO-vereniging aanbevolen om de

mogelijkheden te onderzoeken tot oprichting van een beperkt aantal centra voor medisch-diagnostisch onderzoek naar de etiologie van gehoorverlies bij kinderen (Admiraal et al. (1998)).

5 In de periode dat bij neonatale gehoorscreening slechthorendheid wordt vastgesteld, leven de ouders in onzekerheid met veel vragen aangaande de oorzaak en de eventuele consequenties, diagnostiek, en de verwachtingen voor de toekomst van hun kind. Om deze vragen te beantwoorden zal etiologisch onderzoek moeten worden verricht.

10 Voor goed etiologisch onderzoek is een eenduidige en goede beschrijving van de slechthorendheid van belang. Het type slechthorendheid, de ernst, als wel de aanwezigheid of afwezigheid van bijkomende verschijnselen, waaronder vestibulaire verschijnselen, kan richting geven aan het diagnostisch traject.

De GENDEAF study groep heeft in 2003 een voorstel gedaan voor de beschrijving van de audiologische aspecten van slechthorendheid gebaseerd op de aanbevelingen van het EU hearing project (Stephens (2001); (Mazzoli et al. (2003);
15 <http://hereditaryhearingloss.com/main.aspx?c=.HHH&n=86638>)

In de richtlijn wordt uit gegaan van onderstaande onderverdeling en beschrijving van slechthorendheid, die in het algemeen in de praktijk worden gehanteerd. Auditieve neuropathie (retrocochleair gehoorverlies) heeft een aparte benadering met betrekking tot etiologische diagnostiek en is niet opgenomen in de classificaties.
20

Slechthorendheid kan allereerst worden onderscheiden op leeftijd van het optreden van de slechthorendheid, en worden onderverdeeld in prelinguaal en postlinguaal.

25 Het gehoorverlies kan verder ingedeeld worden in unilateraal of bilateraal gehoorverlies. En bij een bilateraal gehoorverlies kan dit symmetrisch of asymmetrisch zijn. Van asymmetrie wordt gesproken als >10 dB verschil in gehoorverlies bestaat tussen beide oren, in tenminste 2 verschillende frequentie gebieden. De slechthorendheid kan conductief, perceptief en/of gemengd van aard zijn.

30 Op grond van het audiogram kan slechthorendheid verder worden gespecificeerd in een lage tonen verlies (<500 Hz), midden tonen verlies (501-2000 Hz) en hoge tonen verlies (>2000 Hz). De ernst kan worden onderscheiden in licht (20-40 dB), matig (41-60 dB), ernstig (61-80 dB) en zeer ernstig (>80 dB).

De ernst van het gehoorsverlies moet betrekking hebben op het best horende oor, met een gemiddeld over 500, 1000, 2000 en 4000 Hz. Hierbij kan slechthorendheid progressief of stabiel kan zijn.

5 Gehoorverlies kan verder worden onderverdeeld op basis van een aanlegstoornis van het labrynt, zoals eventueel een enlarged vestibular aquaduct (EVA).

Voorts kan slechthorendheid worden ingedeeld op basis van de aanwezigheid of afwezigheid van vestibulair dysfunctie.

Een andere onderverdeling is te maken op basis van bijkomende anomalieën, op grond waarvan de slechthorendheid kan worden ingedeeld in syndromaal of niet-syndromaal.

10 Tenslotte kan op grond van familiegegevens en audiologisch onderzoek bij ouders slechthorendheid worden ingedeeld in familiair en niet-familiair.

Classificatie gehoorverlies	
aard van het gehoorverlies:	conductief, perceptief, gemengd unilateraal – bilateraal symmetrisch – asymmetrisch
ernst van het gehoorverlies: (best horende oor)	licht SH 20-40dB matig 41-60 dB ernstig 61-80 dB zeer ernstig/doof >80 dB
Verloop gehoorverlies:	stabiel – progressief
frequenties van het gehoorverlies:	lage tonen < 500 Hz midden tonen 501 Hz - 2000 Hz hoge tonen >2000 Hz
moment van ontstaan van het gehoorverlies:	prelinguaal – postlinguaal
bijkomende factoren/handicaps:	syndromaal – niet-syndromaal wel/geen vestibulaire afwijkingen aanlegstoornis labrynt
etiologie:	genetisch verworven (pre-, peri-, postnataal) onbekend

15 Het is van belang zich te realiseren dat in de Engelse literatuur reeds over deafness geschreven wordt bij licht tot matig gehoorverlies vanaf >25dB, hetgeen de conclusies van literatuur soms anders maakt dan de Nederlandse situaties.

Inzicht in het beloop van het gehoorverlies (stabiel of progressief), en het al dan niet optreden van nevenstoornissen kan van groot belang zijn bij behandeling en begeleiding van een kind met gehoorverlies. Ongeveer 40% van de kinderen met bilaterale permanente slechthorendheid op de kinderleeftijd (Fortnum et al. (1997)) zal bijkomende verschijnselen of ontwikkelingsproblemen krijgen, die zo nodig moeten worden gecontroleerd of nadere zorg en behandeling behoeven. Het is van groot belang dat etiologisch onderzoek onderdeel is van het zorgtraject na het vaststellen van gehoorverlies bij de neonatale gehoorscreening.

10 Er zijn verschillende oorzaken voor gehoorverlies. In ongeveer 50% van de kinderen speelt een omgevingsfactor een rol. Op dit moment wordt ingeschat dat bij de andere helft een genetische oorzaak een rol speelt en dat in 30% van genetisch bepaald gehoorsverlies dit een onderdeel is van een syndromale aandoening. Voor uitwerking van de verschillende syndromen wordt verwezen naar het Werkboek Neonatale Gehoorscreening (2008, pag 97-99). Voor specificering van de genetische oorzaken wordt verwezen naar hoofdstuk 11 van de voorliggende richtlijn.

Het percentage vastgestelde diagnoses bij kinderen met slechthorendheid varieert tussen verschillende studies van 40 tot 75%.

Billings et al. (1999) kwamen bij 301 kinderen in 68% tot een (waarschijnlijke) diagnose. Anamnese, lichamelijk onderzoek, bepaling van GJB2-gen mutaties en eventueel een CT scan waren de belangrijkste ingangen voor de diagnose. De oorzaak voor slechthorendheid werd vaker vastgesteld bij kinderen met een bilateraal ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies (75.4%) dan bij kinderen met een unilateraal gehoorverlies (50%).

Walch et al. (2000) kwamen in een populatie van 104 kinderen bij 56% (18% erfelijk bepaald op grond van familiegegevens, 38% verworven) tot een bekende oorzaak.

Declau et al. (2008) konden in 55.2% van 87 kinderen met permanente slechthorendheid een oorzaak vaststellen. Er werd bij alle kinderen uitgebreid etiologisch onderzoek verricht. Dit onderzoek bestond uit GJB2/GJB6 analyse, screening op congenitale infecties (toxoplasmose, rubella, CMV, Herpes simplex, treponema pallidum), beeldvorming (CT-scan en MRI scan bij kinderen met een verlies van 60dB of meer, op de leeftijd van ongeveer 6 maanden), elektrolyten in urine, ECG en oogheelkundig onderzoek.

Morzaria et al. (2004) publiceerden een systematic review van 7 studies (1990-2002). Op grond van deze review werd in 68.2% van de kinderen met slechthorendheid een oorzaak vastgesteld.

Korver et al. (2011) vonden in een review studie (onderzoekperiode 1988-2006) in 52% de oorzaak voor slechthorendheid.

5 Er zijn twee recente studies die de etiologie bij Nederlandse kinderen met slechthorendheid hebben onderzocht.

Korver et al. (2011) vonden in hun eigen populatie (n=185) bij 69% een oorzaak voor slechthorendheid. Opgemerkt werd dat naar verwachting de komende jaren het percentage genetisch bepaalde slechthorendheid door de ontwikkeling van moleculaire technieken zal toenemen.

10 Sinds ongeveer 1980 wordt door de KNO-afdeling in het UMC St. Radboud te Nijmegen veel onderzoek verricht naar de etiologie van slechthorendheid en doofheid bij kinderen. Sinds 2006 bestaat er een specifiek otogenetisch spreekuur. Admiraal et al. (2011) komen in het UMC St. Radboud, bij 74% van de patiënten (n = 489) tot een verklaring voor slechthorendheid. De erfelijke oorzaken waren in het overgrote deel non-syndromaal. Slecht een klein deel was
15 syndromaal, waarbij een aantal patiënten van de 'syndromale kinderen' geen uitwendig zichtbare dysmorphieën had.

Gezien de lage prevalentie (ongeveer 200 slechthorende pasgeborenen per jaar), de heterogeniteit van de onderliggende aandoeningen en de snelle ontwikkelingen inzake genetica en behandeling
20 is een verwijzing voor etiologische diagnostiek naar een multidisciplinair specialistisch team mogelijkwerwijs in een beperkt aantal (academische) ziekenhuizen geïndiceerd.

Alle academische centra in Nederland verrichten etiologisch onderzoek bij slechthorendheid, maar er blijken grote verschillen te zijn qua ervaring, inhoud en organisatie. De verschillen variëren van een zeer breed simultaan ingezet diagnostisch traject tot een meer gefaseerd
25 diagnostisch traject.

Niet alleen vanuit het oogpunt van kwaliteit maar ook dat van kosteneffectiviteit, impact van het etiologisch onderzoek voor ouders en patiënt en begeleidingstraject voor ouders en patiënt, is het van groot belang dat bij het etiologisch onderzoek, als vervolgtraject op de landelijke neonatale gehoorscreening, gebruik gemaakt kan worden van een breed gedragen
30 multidisciplinaire evidence-based richtlijn. Het opzetten van een gezamenlijke landelijke database als vertrekpunt voor toekomstige kwaliteitsborging zou een optie kunnen zijn.

Deze richtlijn richt zich dan ook op kinderen waarbij slechthorendheid is vastgesteld bij de neonatale gehoorscreening en hun ouders. Bij beantwoording van enkele uitgangsvragen wordt daarnaast ook aandacht besteed aan slechthorendheid op de kinderleeftijd in het algemeen.

De Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) heeft het belang van deze richtlijn ondersteund en het bestuur van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) heeft de projectaanvraag voor deze richtlijnontwikkeling gehonoreerd.

Literatuur

- Admiraal R. J. C., Engel J. A. M., van der Lem G. J., van Zanten G. A. (1998) De rol van de KNO-arts bij het slechthorende kind. *Ned T KNO-heelkunde* 4; 58-64
- Admiraal, R.J.C., Kremer, H., Hoefsloot, L., van Slobbe-Knoers, N., Kunst, H.P.M., Cremers, C.W.R.J. (2011) Etiological investigation of hearing impairment: an outpatient clinic. *Proceedings ASPO2011*, Poster 118.
- Billings and Mc. Kenna (1999) Causes of pediatric Hearing loss. *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 125:517-521.
- Carney AE, Moeller MP. (1998) Treatment efficacy: hearing loss in children. *J Speech Lang Hear Res*.41:S61-84.
- Review.
- Declau, F., Boudewyns, A., Van den Ende, J Peeters, A., van den Heyning, P., (2008). Etiologic and Audiologic Evaluations After Universal Neonatal Hearing Screening: Analysis of 170 Referred Neonates. *Pediatrics* 121, Number 6, 1119 -1126.
- Fellinger J, Holzinger D, Pollard R. (2012) Mental health of deaf people. *Lancet*; 379: 1037-44.
- Fortnum, H., Davis, A. (1997). Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in Trent region, 1983-1993. *Br J Audiol* 31, 409-46.
- Korver, A., Admiraal, R., Kant, S., Dekker, F., Wever, C., Kunst, H., Frijns, J., Oudesluys-Murphy A. (2011). Causes of Permanent Childhood Hearing Impairment. *The Laryngoscope* 121, 409-416.
- Matsunaga, T. (2009). Value of genetic testing in the ontological approach for sensorineural hearing loss. *Keio Journal Medicine* 58, 216-222.
- Mazzoli M, Can Camp G, Newton V, Giarbini, Declau F, Parving A. (2003) Recommendations for the description of genetic and audiological data for families with nonsyndromic hereditary hearing impairment. Composed by the GENDEAF study group on genotype phenotype correlation. *Aud.Med.* 1, 148-150
- Moeller MP. (2000) Early intervention and language development in children who are deaf and hard ofhearing. *Pediatrics*. 106, E43.
- Morzaria, S., Westerberg, B., Kozak, F. (2004). Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 68, 1193-1198.
- Kennedy CR, McCann DC, Campbell MJ, Law CM, Mullee M, Petrou S, Watkin P, Worsfold S, YuenHM, Stevenson (2006) Language ability after early detection of permanent childhood hearing impairment. *J. New Engl J Med* 354:2131-2141
- Ptok M. (2011) Early detection of hearing impairment in newborns and infants. *Dtsch Arztebl Int.* 108:426-31.

Stephens 2001 – Stephens, D. Audiological terms. In “Definitions, protocols & guidelines in genetic hearing impairment.” A. Martini, M. Mazzoli, D. Stephens, A. Read. (Eds.) Whurr publishers

Walch et al. (2000) Bilateral sensorineural hearing disorder in children: etiology of deafness and evaluation of hearing tests. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngology* 53:31-38

5 Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL (1998). *Pediatrics*. 102:1161-71.

Yoshinaga-Itano C, Apuzzo ML. (1998) Identification of hearing loss after age 18 months is not early enough. *Am Ann Deaf*. 143:380-7.

Yoshinaga-Itano C. (2003) From Screening to Early Identification and Intervention: Discovering Predictors to Successful Outcomes for Children With Significant Hearing Loss. *J Deaf Stud Deaf Educ.*;8:11-30.

10

Hoofdstuk 2 Methodiek richtlijnontwikkeling

2.1 Doelstelling

Een richtlijn bevat aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. In de conclusies wordt aangegeven wat de wetenschappelijke stand van zaken is. De aanbevelingen expliciteren optimaal professioneel handelen in de gezondheidszorg en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek, aansluitende meningsvorming en overige overwegingen. Deze richtlijn geeft een leidraad voor etiologisch onderzoek van neonatale vastgestelde slechthorendheid. Het is van belang dat het etiologisch onderzoek in relatie tot de leeftijd van het kind en de setting wordt beschouwd.

Door het vaststellen van de oorzaak kan een uitspraak gedaan worden over het mogelijk beloop van slechthorendheid en eventuele noodzaak tot een aangepaste leeromgeving om het kind optimale kansen te geven in de maatschappij. Afhankelijk van de oorzaak kunnen mogelijke bijkomende verschijnselen worden gecontroleerd en/of behandeld.

Tevens is het etiologisch onderzoek essentieel voor genetic counseling en het vaststellen van de kans op een volgend kind met slechthorendheid.

2.2 Werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2009 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden werden door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep werkte gedurende 2009 – 2012 aan de totstandkoming van de richtlijn.

2.3 Belangenverklaring

Werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhielden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Er was geen sprake van belangenverstremgeling (overzicht is opgenomen in bijlage 3).

2.4 Patiëntenparticipatie

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de Nederlandse Stichting voor het Dove en Slechthorende Kind (NSDSK), de Nederlandse Federatie van ouders van slechthorende kinderen en van kinderen met spraak-taalmoeilijkheden (FOSS) en de Nederlandse Vereniging voor Slechthorenden (NVVS) te vragen om te participeren in het richtlijnproces. Dit is vormgegeven door één vertegenwoordiger in de werkgroep. De betreffende vertegenwoordiger heeft op afstand geparticipeerd en kon gevraagd en ongevraagd feedback geven op de voorliggende teksten. Daarnaast is via de websites van de betrokken patiëntenverenigingen een oproep gedaan aan ouders van slechthorende kinderen om zich te melden voor deelname aan een focusgroep. Helaas heeft dit geresulteerd in een minimaal aantal aanmeldingen en is besloten om geen focusgroep te organiseren, een klein aantal ouders is telefonisch gesproken over ervaren knelpunten.

De conceptrichtlijn is voor commentaar voorgelegd aan de betrokken patiëntenverenigingen en aan de ouders die zich hadden aangemeld voor deelname aan de focusgroep.

15

2.5 Knelpuntenanalyse

In het kader van deze richtlijnontwikkeling werd allereerst een knelpunt analyse verricht die inzicht geeft in de behoeften van betrokkenen. Bij deze analyse werden vooral knelpunten geconstateerd op het gebied van de kennis en expertise van de etiologie van slechthorendheid, de indicatiestelling voor de verschillende mogelijkheden van etiologische diagnostiek en problemen in de afstemming en taakverdeling tussen medisch specialisten. De knelpuntanalyse heeft geresulteerd in een rapport waarin een vijftal aanbevelingen zijn geformuleerd (Uphoff, 2010). Deze aanbevelingen hebben gediend als aandachtspunten voor de werkgroep, bij het ontwikkelen van de richtlijn.

25

2.6 Uitgangsvragen

Aan de hand van de knelpunten werden door de werkgroep uitgangsvragen geformuleerd. In deze richtlijn worden 12 uitgangsvragen besproken, die als basis dienen voor de geformuleerde aanbevelingen in de richtlijn. De uitgangsvragen zijn geformuleerd op basis van de literatuur en de eerdergenoemde knelpuntanalyse.

30

2.7 Strategie voor zoeken naar literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande richtlijnen en naar systematische reviews. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases [Medline, Embase, Cochrane]. Indien nodig werd aanvullend gezocht naar studies. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs). In afwezigheid van RCTs werd verder gezocht naar prospectieve vergelijkende gecontroleerde onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken. De werkgroep leden selecteerden artikelen op basis van op voorhand opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De gebruikte zoekstrategieën staan in bijlage1.

2.8 Strategie voor het beoordelen van literatuur

Beoordeling van dit soort onderzoeken werd gedaan aan de hand van de EBRO methodiek. Individuele studies werden beschreven in evidence-tabellen (zie bijlage 5). De studies werden individueel beoordeeld op onderzoeksopzet/design. Naar aanleiding van deze beoordeling werd het bewijsniveau van studies bepaald volgens de classificatie in tabel 2. Een samenvatting van de literatuur en het bewijsniveau van de relevante studies zijn in de richtlijntekst terug te vinden onder de kopjes 'samenvatting van de literatuur' en 'conclusie'.

20

Tabel 2. EBRO indeling van de kwaliteit van individuele studies

	Interventie	Diagnostische accuratesse	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohortonderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten
B	Vergelijkend onderzoek, maar	Onderzoek ten opzichte van	Prospectief cohortonderzoek, maar

	niet met alle kenmerken als een referentietest, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder met alle kenmerken die onder A2 of retrospectief valt ook patiënt- A2 zijn genoemd cohortonderzoek of patiënt-controleonderzoek, cohort-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 2: Niveau van bewijs van de conclusie

Conclusie gebaseerd op	
1	Onderzoek van niveau A1 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Eén onderzoek van niveau A2 of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Eén onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

5

2.9 Overwegingen

Voor een aanbeveling zijn naast het wetenschappelijke bewijs nog andere aspecten van belang, zoals de expertise van de werkgroep leden, patiënten voorkeuren, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen of organisatorische facetten. Deze aspecten worden, voor zover niet wetenschappelijk onderzocht, vermeld onder het kopje 'overwegingen'.

10

2.10 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven een antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op zowel het beschikbare wetenschappelijke bewijs als op de belangrijkste overwegingen.

15

2.11 Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden indicatoren ontwikkeld (zie bijlage 6). Een indicator is een meetbaar kenmerk van de gezondheidszorg met een signaalfunctie voor (een aspect van) de kwaliteit van zorg. Indicatoren maken het de zorgverleners mogelijk om te meten of zij de gewenste zorg leveren en om onderwerpen voor verbeteringen te identificeren.

20

2.12 Lacunes in kennis

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoeken waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is. Een overzicht van aanbevelingen voor onderzoek is opgenomen in het hoofdstuk lacunes in kennis.

2.13 Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen voorgelegd voor commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de besturen van de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen verstuurd voor autorisatie.

2.14 Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren.

De richtlijn is verspreid onder alle relevante beroepsgroepen en ziekenhuizen. Daarnaast wordt er een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en in tijdschriften van de deelnemende wetenschappelijke verenigingen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van de VKGN: [www.vkgn.org] en van de Kwaliteitskoepel: [www.kwaliteitskoepel.nl].

2.15 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig in individuele gevallen afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden en waar relevant in overleg met de patiënt.

2.16 Herziening

Uiterlijk in 2016 bepaalt het bestuur van de VKGN of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De VKGN is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

5
10

15

Hoofdstuk 3 Audiologisch onderzoek

Uitgangsvraag 1

- 5 Wanneer dient het audiologisch onderzoek, na de neonatale gehoorscreening plaats te vinden?

Inleiding

Alle kinderen die uitvallen bij de neonatale screening worden verwezen naar een Audiologisch Centrum voor uitgebreid gehooronderzoek. Meestal vindt deze verwijzing plaats tussen de 4^e en 10 8^e levensweek. Op het Audiologisch Centrum zullen deze kinderen onderzocht worden met behulp van BERA, Otoakoestische emissies (OAE) en tympanometrie. Inmiddels worden hiervoor door de FENAC (Federatie Nederlandse Audiologische Centra) richtlijnen ontwikkeld (FENAC, 2011).

De eerste onderzoeken vinden in het algemeen plaats tussen de 7^e en 11^e week. Indien het kind 15 een normaal gehoor blijkt te hebben, zal het kind alleen teruggezien worden op de leeftijd van 9 maanden als anamnestic risicofactoren voor (progressief) gehoorverlies aanwezig zijn. Indien er bij de eerste onderzoeken sprake lijkt te zijn van gehoorverlies, zullen regelmatig audiologische onderzoeken plaatsvinden om de aard en ernst verder vast te stellen (een- of tweezijdig, perceptief/conductief/gemengd, cochleair/retrocochleair) en therapie en begeleiding 20 goed te kunnen doen plaatsvinden. Meestal bestaat er na 3 maanden een duidelijke eerste indruk van het gehoor, maar kan het tot 6 maanden duren voordat meer exacte audiologische gegevens verkregen zijn. Na de bevestiging van het gehoorverlies zal het kind voor het etiologisch onderzoek verder worden doorverwezen.

In het kader van dit onderzoek is het van belang om het audiologisch onderzoek regelmatig te 25 herhalen, zodat beoordeeld kan worden of het gaat om een stabiel of progressief gehoorverlies en tot nadere precisering van het gehoorverlies (laagfrequent, midfrequency, discant). Deze kennis is niet alleen voor de audiologische behandeling van groot belang, maar ook voor de besluitvorming omtrent onderzoeken in het kader van etiologische diagnostiek. Het neonataal gehoorverlies kan eveneens een eerste, zich presenterend, symptoom zijn van een 30 gegeneraliseerde aandoening, dat mede richting kan geven aan het aanvullend onderzoek dat bij het kind moet worden verricht.

Voor deze richtlijn is gezocht naar evidence voor aan te houden tijdstippen na neonatale gehoorscreening waarop het audiologisch onderzoek herhaald zou moeten worden ten behoeve van het etiologisch onderzoek. De richtlijnen die momenteel door de FENAC ontwikkeld worden, kunnen hierbij van hulp zijn.

5

Voor deze uitgangsvraag is een literatuur search verricht. Selectie van literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). De literatuur search leverde geen artikelen waarin evidence based is vastgesteld op welke leeftijd het audiologisch onderzoek na de neonatale gehoorscreening dient te worden uitgevoerd en herhaald. Wel is in 2007 een aantal richtlijnen verschenen betreffende dit onderwerp en waarin een advies wordt gegeven.

10

Samenvatting van de literatuur

De literatuur search levert geen publicatie waarmee op wetenschappelijke wijze bepaald kan worden op welke leeftijd het audiologisch onderzoek na de neonatale gehoorscreening moet worden uitgevoerd en of herhaald. MacArdle et al. (2010) geven wel aan dat een accurate beschrijving van het gehoorverlies en vestibulaire functies bij het kind noodzakelijk is voor het opstellen van een goede differentiaal diagnose en het bepalen van het te verrichten aanvullend onderzoek in het kader van het etiologisch onderzoek. De slechthorendheid moet gedefinieerd zijn in termen van type, ernst en audiogram.

20

De Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) (2007) stelt dat bij alle kinderen, die niet geslaagd zijn voor de neonatale gehoorscreening vóór de leeftijd van 3 maanden audiologisch onderzoek dient te worden verricht. Dit ter bevestiging en typering van het gehoorverlies. Bij alle kinderen met een bevestigd gehoorverlies dient vóór de leeftijd van 6 maanden audiologische revalidatie te zijn opgestart. De JCIH heeft een richtlijn voor het te verrichten audiologisch onderzoek ter bevestiging van het gehoorverlies na de neonatale gehoorscreening en verdere evaluatie van het gehoorverlies op de leeftijd van 0 tot 6 maanden, en de leeftijd van 6 maanden tot 36 maanden.

25

Conclusie

Niveau 4	De experts zijn van mening dat audiologische evaluatie van kinderen die niet geslaagd zijn voor de neonatale gehoorscreening vóór de leeftijd van 3 maanden dient te zijn verricht.
-----------------	---

	<i>D</i> <i>JCIH (2007)</i>
--	-----------------------------

Niveau 4	De experts zijn van mening dat bij kinderen waarbij een gehoorverlies is bevestigd op de leeftijd van 6 tot 36 maanden verdere evaluatie van het gehoorverlies dient te worden verricht.
	<i>D</i> <i>JCIH (2007)</i>

Overwegingen

Het audiologisch vervolgonderzoek na neonatale gehoorscreening dient met behulp van objectieve, fysiologische tests verricht te worden. Dit zal meestal gebeuren middels BERA, OAE en tympanometrie. Tympanometrie geeft informatie over de beweeglijkheid van het trommelvlies (en mogelijk vocht in het middenoor of trommelvliesdefecten) maar geeft geen informatie over ernst van het gehoorverlies. Evenzo kan het al dan niet aanwezig zijn van OAE's niet meer betekenen dan dat er sprake is van een normaal gehoor of een verminderd gehoor (maar zegt ook niets over de ernst van het gehoorverlies). Alleen BERA kan informatie verschaffen omtrent de ernst van het gehoorverlies. BERA geeft echter met name informatie omtrent het gehoorverlies in de hoge frequenties (2-4kHz) en niet omtrent andere frequenties. Het is derhalve moeilijk om een onderscheid te maken tussen een vlak gehoorverlies en een hoge tonen gehoorverlies. Een zuiver lage tonen gehoorverlies kan eventueel niet onderkend worden door de BERA. Met behulp van nieuwere audiologische onderzoeksapparatuur (Auditory Steady State Responses (ASSR)) kunnen deze tekortkomingen ondervangen worden. De ASSR zou men kunnen zien als een BERA die meerdere frequenties (ook lage frequenties) kan onderzoeken. De ASSR is echter nog niet dermate betrouwbaar dat hij de BERA al kan vervangen. Wel kan hij aanvullende informatie verschaffen naast de BERA. Tot op heden beschikken nog niet alle Audiologische Centra over ASSR-apparatuur. Een bijkomend nadeel van BERA is, dat het kind gedurende enige tijd (½ tot 1 uur) rustig/stil dient te liggen. In lang niet alle gevallen lukt dit, zodat een BERA onderzoek regelmatig herhaald moet worden om tot een betrouwbaar resultaat te komen. Soms is zelfs sedatie nodig, hetgeen alleen in een ziekenhuissetting kan geschieden. De meeste Audiologische Centra zullen derhalve na een eenmaal goed geslaagd en betrouwbaar BERA-onderzoek de volgende herhalingsonderzoeken doen met andere vormen van pedo-audiometrie, zoals de VRA (Visual Reinforcement Audiometrie). Deze vormen van audiometrie zijn niet objectief en fysiologisch, maar kunnen,

uitgevoerd door ervaren medewerkers, toch behoorlijk betrouwbaar zijn en kunnen ook frequentiespecifiek afgenomen worden. Men is echter meer afhankelijk van kindvariabelen, zoals cognitieve ontwikkeling, aandachtsspanne, coöperatie, etc. Tevens kan met VRA geen onderscheid gemaakt worden tussen bv conductieve of perceptieve gehoorverliezen. Wel is het mogelijk om progressie van het gehoorverlies vast te stellen.

Naast deze onderzoeken bestaat ook de mogelijkheid van gehoorsdiagnostiek middels ECoG (electrocochleografie), hetgeen alleen in het LUMC verricht wordt.

Gezien al deze overwegingen mag het duidelijk zijn dat het derhalve niet mogelijk is om een eenduidige richtlijn voor te stellen met betrekking tot herhaalfrequentie van audiologisch onderzoek bij het jonge slechthorende kind. Dit zal afhankelijk zijn van factoren betreffende het AC (expertise, apparatuur, etc.) en kind (algehele ontwikkeling, coöperatie, bijkomende medische problematiek, etc.). Tevens is het derhalve evenzeer moeilijk om een vast tijdstip voor te stellen waarop het kind voor etiologisch onderzoek verwezen moet worden, aangezien het hiervoor zeer wenselijk is om duidelijkheid te hebben omtrent het gehoorverlies (perceptief/conductief, lage-/midden-/hoge tonen gehoorverlies, stabiel/progressief).

Aanbevelingen

Bij kinderen die niet geslaagd zijn voor de neonatale gehoorscreening dient uiterlijk vóór de leeftijd van 3 maanden aanvullende diagnostische audiologische evaluatie te worden verricht.

Dit audiologisch onderzoek dient met behulp van objectieve, fysiologische tests verricht te worden.

Behandeling en revalidatie van gehoorverlies dient vóór de leeftijd van 6 maanden aan te vangen.

20

Voordat een kind wordt verwezen voor etiologisch onderzoek bij slechthorendheid is het van belang dat er reeds een bepaalde mate van zekerheid omtrent het gehoorverlies (aard, soort, ernst) bestaat.

Regelmatig vervolgonderzoek wordt geadviseerd, niet alleen voor behandeling en begeleiding, maar ook om eventuele veranderingen in het gehoorverlies tijdig te bemerken, die van belang kunnen zijn voor het etiologisch medisch onderzoek.

Literatuur

MacArdle, B., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Archives of disease in Childhood Education and Practice Edition 95*, 14-23.

5 Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). (2007). Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics 120*, 898-921

FENAC (2012). Richtlijnen neonatale gehoordiagnostiek en gehoorrevalidatie 0-4 jarigen. (in ontwikkeling)

Hoofdstuk 4 Verwijzing

Uitgangsvraag 2

Op welk moment dient een kind met slechthorendheid (en diens ouders) doorverwezen te worden voor aanvullend etiologisch onderzoek?

Inleiding

Het is van belang dat na het vaststellen van de slechthorendheid gestart wordt met het etiologisch onderzoek. De kennis dat het gehoorverlies stabiel of progressief is, of dat er (op termijn) nevenstoornissen zich gaan ontwikkelen, kan van groot belang zijn bij behandeling en begeleiding. Er is echter geen duidelijke internationale richtlijn die aangeeft op welk moment een kind met slechthorendheid verwezen dient te worden.

Verschillende factoren kunnen een rol spelen in het moment van verwijzing. Vroege onderkenning van bepaalde (syndroom)diagnosen kan ondermeer bepalend zijn voor het tijdstip van verwijzing. Voorts kan het te verrichten aanvullend onderzoek (zie UV 5, 6 en 7) technisch richtinggevend zijn aan het tijdstip van verwijzing. Mogelijke behandelconsequenties (bijv. plaatsing CI, start antivirale behandeling congenitale CMV) kunnen eveneens een rol spelen. Ook sociale implicaties en de begeleiding van ouders kunnen van invloed zijn op de termijn van verwijzing en het verrichten van aanvullend onderzoek (zie UV 10).

Voor deze uitgangsvraag is een literatuur search verricht. Selectie van literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Van de 107 geselecteerde artikelen werden 83 na lezen van de titel en het abstract uitgesloten op grond van een afwijkend onderwerp, dat niet relevant bleek voor de vraagstelling. Na lezing van de overige artikelen werden 13 hiervan alsnog uitgesloten op grond van het ontbreken van gespecificeerde informatie voor het onderhavige onderwerp. Er is alleen gezocht in literatuur van na 2000. Voorts is nog gebruik gemaakt van aan de auteur bekende artikelen, die niet uit de literatuur search voort waren gekomen.

Voor het beantwoorden van uitgangsvraag 2, is de literatuur beoordeeld op het optimale tijdstip van verwijzing voor etiologisch onderzoek bij slechthorendheid. Tevens is nagegaan of de literatuur inzicht geeft in de belangrijkste redenen van verwijzing.

Samenvatting van de literatuur

De literatuur vermeldt niet op welke leeftijd gestart dient te worden met het etiologisch onderzoek. De JCIH (2007) stelt voor dat de medische evaluatie reeds voor de 3^e levensmaand zou moeten aanvangen. Het is echter niet duidelijk of medisch onderzoek op deze jonge leeftijd met name gericht is op het stellen van de audiologische diagnose (dus bijvoorbeeld KNO-onderzoek om middenoorpathologie uit te sluiten c.q. te bevestigen), of dat op deze leeftijd reeds gestart wordt met etiologische (otogenetische) diagnostiek.

In de literatuur wordt in verschillende publicaties wel een overzicht gegeven van de verschillende redenen om etiologisch onderzoek naar doofheid op kinderleeftijd te doen. Deze redenen kunnen richtinggevend zijn aan het moment waarop gestart dient te worden met het etiologisch onderzoek.

MacArdle et al. (2010) geven de volgende redenen:

- 15 - de vraag van ouders beantwoorden waarom hun kind doof is en of het gehoorverlies progressief is;
- syndromen identificeren en medisch behandelen; lang QT interval bij Jervell en Lange-Nielsen syndroom, nierafwijkingen bij Alport syndroom, visus bij Usher syndroom;
- congenitale CMV vaststellen in verband met progressiviteit van het gehoorverlies en antivirale therapie ter sprake brengen;
- 20 - anatomische binnenoorafwijkingen aantonen teneinde advies te kunnen geven betreffende risico op herhaaldelijke meningitis, mogelijkheden voor/tegen CI (ernstige congenitale cochleaire afwijkingen, NVIII hypo-/aplasie);
- verder onderzoek, waaronder genetische, instigeren, syndroomdiagnoses bevestigen, uitleg van verschillende uitingsvormen van erfelijke aandoeningen;
- 25 - middenooraafwijkingen uitsluiten bij conductief gehoorverlies;
- tumor uitsluiten bij eenzijdig gehoorverlies;
- de familie praktische adviezen geven bij vestibulaire afwijkingen;
- bij Usher syndroom cochleair implantaat (CI) ter sprake brengen;
- 30 - ter behoud van het gehoor bij mitochondrieel bepaalde aminoglycoside doofheid;
- genetische counseling.

Kochhar et al. (2007) geven aan dat het vaststellen van de oorzaak voor gehoorverlies belangrijk is voor:

- het vaststellen van de prognose;
- een goede genetic counseling.

5

In de richtlijn van het American College of Medical Genetics (ACMG (2002)) worden de volgende redenen van verwijzing aangegeven:

- verkeerde ideeën bij ouders over de oorzaak van slechthorendheid bij hun kind kunnen worden weggenomen, hetgeen mogelijk ook schuldgevoel kan wegnemen;
- 10 - een juiste herhalingskans kan worden vastgesteld;
- zinvolle aanvullende diagnostiek kan worden geadviseerd aangezien bijkomende verschijnselen of ontwikkelingsproblemen aanwezig kunnen zijn, die zo nodig moeten worden gecontroleerd of nadere zorg en behandeling behoeven;
- beter advies kan worden gegeven met betrekking tot CI;
- 15 - bij snelle diagnosestelling kan afgezien worden van onnodig belastend aanvullend onderzoek, waaronder ERG onderzoek, MRI en ECG.

De Clau et al. (2008) geven aan dat redenen voor verwijzing voor etiologisch onderzoek van belang is voor:

- 20 - goede revalidatie;
- gerichte audiologische follow-up;
- counseling van ouders.

Matsunaga (2009) beschrijft de volgende redenen voor verwijzing:

- 25 - voorkomen van 'shoppen' van ouders op zoek naar de oorzaak;
- vaststellen prognose en juiste revalidatie;
- voorkomen van progressie slechthorendheid; bij dragers van een mitochondrieel overerfbare vorm van aminoglycoside-geïnduceerd gehoorverlies mutatie mtA1555G, en geven van leefadviezen bij patiënten met EVA;
- 30 - behandeling mogelijke bijkomende verschijnselen;
- voorkomen van onnodig verrichten van (belastend) aanvullend onderzoek;
- vaststellen therapeutische mogelijkheden, ondermeer indicatie stelling bij CI;
- genetic counseling.

In verschillende publicaties wordt de behandeling van congenitale CMV als een reden van verwijzing voor etiologisch onderzoek vermeld. Er zijn aanwijzingen dat antivirale behandeling van congenitale CMV infectie een gunstig effect heeft op de prognose van de slechthorendheid, zowel op de ontwikkeling als toename van het gehoorverlies (de Vries et al. 2011). In een systematische review van Shin et al. (2011) wordt echter aangegeven dat nog niet duidelijk is wanneer gestart dient te worden met de antivirale therapie.

Verschiede studies noemen ook genetische counseling als een van de redenen voor verwijzing voor etiologisch onderzoek. Onderzoek door Palmer et al. (2009) geeft aan dat ouders niet eenduidig zijn in hun mening over het moment dat zij geïnformeerd zouden moeten worden over de mogelijkheid van genetisch onderzoek: 25% geeft aan, na een onvoldoende uitslag bij de neonatale gehoorscreening; 28% na het niet slagen voor de audiologische screening op het Audiologisch Centrum en 38% nadat de diagnose doofheid definitief gesteld wordt op het Audiologisch Centrum.

Conclusies

Niveau 3	<p>Middels etiologisch onderzoek wordt getracht de oorzaak van slechthorendheid / doofheid vast te stellen met als doel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ouders te kunnen informeren over de oorzaak van het gehoorverlies en mogelijk een prognose te kunnen geven; - bijkomende ziekteverschijnselen of ontwikkelingsproblemen vast te stellen of uit te sluiten; - vaststellen van een diagnose en vervolg beleid bepalen; bijv. met betrekking tot plaatsen CI of eventueel starten van een antivirale therapie bij congenitale CMV; - genetische diagnostiek en counseling; - voorkomen van onnodig verrichten van (belastend) aanvullend onderzoek. <p><i>B Shin et al. (2011)</i></p> <p><i>C de Vries et al. (2011)</i></p> <p><i>D MacArdle et al. (2010), JCIH (2007), AMCG (2002), Matsunaga (2009), Kochhar et al. (2007)</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Over het beste tijdstip van otogenetisch onderzoek zijn de meningen niet eenduidig. In ieder geval lijkt doorverwijzing direct na bevestiging van het gehoorverlies te adviseren.</p> <p><i>D Palmer et al. (2009)</i></p>
-----------------	---

Overwegingen

Het al dan niet ingang zetten van etiologisch onderzoek dient in overleg met de ouders plaats te vinden. Meerdere factoren kunnen hierbij van belang zijn, welke verder bij uitgangsvraag 10
5 besproken zullen worden (onder andere verwerking van het recent ontdekte gehoorverlies, draagkracht van het gezin, verdere kindwens, attitude ten opzichte van doofheid of verzekeringstechnische factoren).

Als sprake is van een duidelijke medische indicatie (bijvoorbeeld verdenking chromosomale
10 afwijking of syndroomdiagnose) voor vervolgonderzoek, is het wenselijk dat dit met de ouders wordt besproken en toegelicht. Dit kan dus daarmee bepalend zijn voor het tijdstip van de aanvang van het etiologisch onderzoek.

Het tijdstip van verwijzen hangt ook af van de uiteindelijke behandelconsequenties, zoals
15 antivirale behandeling van congenitale CMV infectie en plaatsing cochleair implantaat. Het is echter niet duidelijk wanneer met de antivirale therapie gestart moet worden. Om deze behandelconsequentie als overweging mee te kunnen nemen in het tijdstip van verwijzing, is verder onderzoek hiernaar van belang.

Om de mogelijkheid tot het plaatsen van een cochleair implantaat (CI) op de optimale leeftijd
20 van maximaal 1 jaar te garanderen/mogelijk te maken, is het aan te raden om het kind voor de leeftijd van 6 maanden te verwijzen voor etiologisch vervolgonderzoek.

Door een vroegtijdige aanvang van het etiologisch onderzoek (vanaf de leeftijd van een paar
25 maanden) zou deze simultaan kunnen lopen met de selectieprocedure voor cochleaire implantatie. Het aantal bezoeken aan de kliniek kan zodoende gecombineerd (en verminderd) worden. Beeldvormend onderzoek kan voor CI-selectie gebruikt worden als ook voor etiologisch onderzoek. Hetzelfde geldt voor evenwichtsonderzoek. Eventueel bloedonderzoek kan tijdens sedatie of narcose plaatsvinden. Bij de beslissing tot CI kan een eventuele etiologische diagnose (later bijkomende handicaps, progressiviteit van het gehoorverlies) zowel voor de ouders als voor het CI-team van nut zijn. Het standpunt van CI-ON (2010) geeft aan, dat bilaterale

simultane implantatie voor Usher gewenst is. Opgemerkt moet worden dat dit standpunt niet is overgenomen door CvZ. Volgens de CvZ-criteria mag bilaterale simultane implantatie alleen plaatsvinden bij doofheid ontstaan na meningitis.

- 5 Vroegtijdige bekendheid van de diagnose kan bijdragend zijn bij mogelijke verdere gezinsplanning. Met name bij het vaststellen van een erfelijke oorzaak van slechthorendheid en/of een specifieke diagnose (bijvoorbeeld Usher syndroom) en/of snelle progressie van de slechthorendheid kan zeer belastend zijn voor het (jonge) gezin, maar ook realistische overwegingen mogelijk maken. Anderzijds kan het voor ouders geruststellend zijn dat "slechts"
- 10 sprake is van een niet syndromale vorm van hereditair gehoorverlies en dat men zich geen zorgen hoeft te maken voor een mogelijke syndromale vorm van gehoorverlies.

Aanbevelingen

Het is wenselijk de ouders van een slechthorend/doof kind zo spoedig mogelijk, uiterlijk vóór de leeftijd van 6 maanden, na de vaststelling van het gehoorverlies aanvullend etiologisch onderzoek aan te bieden.

Het al dan niet in gang zetten van dit etiologisch onderzoek dient in overleg met de ouders plaats te vinden.

15

Literatuur

- AMCG Statement(2002). Genetics evaluation guidelines for etiologic diagnosis of congenital hearing loss. *Genetics in Medicine* 4, 162-71.
- CI-Overleg Nederland (CI-ON) (2010) CI-ON-standpunt bilaterale cochleaire implantatie. Juli
- 20 DeClau, F., Boudewyns, A., Van den Ende, J Peeters, A., van den Heyning, P., (2008). Etiologic and Audiologic Evaluations After Universal Neonatal Hearing Screening: Analysis of 170 Referred Neonates. *Pediatrics* 121, Number 6, 1119 -1126.
- Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). (2007). Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 120, 898-921
- 25 Kochhar A., Hildebrand, M.S., Smith, R.J.H. (2007). Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genetics in Medicine* 9, 393-408.
- MacArdle, B., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Archives of disease in Childhood Education and Practice Edition* 95, 14-23.
- Matsunaga, T. (2009). Value of genetic testing in the ontological approach for sensorineural hearing loss. *Keio*
- 30 *Journal Medicine* 58, 216-222.

Palmer, C.G.S., Martinez, A., Fox, M. (2009). A prospective, longitudinal study of the impact of GJB2/GJB6 genetic testing on the beliefs and attitudes of parents of deaf and hard-of-hearing infants. *American Journal Medicine Genetics* 149, 1169-1182.

5 Shin J. J., Keamy D. G. Jr, Steinberg E. A. (2011) Medical and surgical interventions for hearing loss associated with congenital cytomegalovirus: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 144:662-75.

de Vries J. J., Vossen A. C., Kroes A. C., van der Zeijst B. A. (2011) Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol.* 21:54-61

Hoofdstuk 5 Anamnese

Uitgangsvraag 3

5 Welke aspecten dienen bij het kind met slechthorendheid (en diens ouders) in de anamnese nagegaan te worden?

Inleiding

10 Het vragen naar de medische voorgeschiedenis en ontstaan van het klachtenpatroon oftewel het afnemen van een anamnese bij een patiënt, of verwanten daarvan (heteroanamnese), heeft als doelstelling het verzamelen van nuttige informatie voor het stellen van een juiste diagnose en daarop aansluitend adviseren van een juiste behandeling voor de patiënt.

Tot op heden is er geen gestandaardiseerde anamnese voor slechthorendheid. Ook komt er geen specifieke vragenlijst voor vroegkinderlijke slechthorendheid uit de literatuur search.

15 Samenvatting van de literatuur

Vanuit de literatuur search werden slechts vijf artikelen geselecteerd omdat zij een studie verrichtten naar vragenlijsten. Ze evalueren echter questionnaires die slechthorendheid zouden moeten detecteren in plaatsen waar gehoortesten niet direct beschikbaar zijn zoals bijvoorbeeld China en Kenia en andere minder ontwikkelde landen.

20 De resultaten van studies uit deze uitvoerige en systematische search zijn geenszins een leidraad voor het opstellen van richtlijnen voor anamnesevragen. Een juistere formulering is misschien dat een standaardisatie van de anamnese bij slechthorende patiënten nog niet bestudeerd is. Vele handboeken formuleren wel items die moeten worden nagevraagd bij slechthorendheid. Er zijn voor zover bekend geen wetenschappelijke publicaties met expliciete vragenlijsten voor aspecten die dienen te worden nagegaan in de anamnese bij een kind met slechthorendheid (en diens ouders. Wel stellen Billings et al. (1999), Greinwald et al. (2002), en Mafong et al. (2002) dat anamnese gecombineerd met klinisch onderzoek richtinggevend moet zijn voor het efficiënt aanvragen van aanvullend onderzoek om tot een juiste diagnose voor slechthorendheid te komen.

30

Conclusies

Niveau 4	Geconcludeerd wordt dat geen wetenschappelijke standaardisatie van vragenlijsten is terug te vinden middels de alhier uitgevoerde literatuur search. Er blijken echter wel standaard vragenlijsten te bestaan voor experts die betrokken zijn bij management van vroeg kinderlijke doofheid. <i>D Mening werkgroep</i>
-----------------	--

Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat anamnese en klinisch onderzoek richtinggevend moeten zijn bij etiologisch onderzoek naar slechthorendheid en het aanvragen van aanvullend onderzoek <i>D Billings et al. (1999), Greinwald et al. (2002), Mafong et al. (2002)</i>
-----------------	---

Overwegingen

- 5 Vanuit professioneel perspectief kan iedere kno-arts, kinderarts of klinisch geneticus een anamnese uitvoeren voor slechthorendheid, zoals hierboven gedefinieerd. Ondanks het ontbreken van wetenschappelijk bewijs voor welke vragen er in geval van vroeg kinderlijke doofheid niet mogen ontbreken in de anamnese, geeft de richtlijncommissie toch onderstaande aanbevelingen. Deze zijn gebaseerd op referenties, mogelijke (syndroom)diagnosen en
10 ervaringen bekend bij auteur en werkgroepleden. Bewijsniveau ligt dan ook op dat van experts opinion.

Het lijkt voor de hand liggend maar toch nuttig om te vermelden dat een anamnese bij een slechthorend kind vaak een heteroanamnese is. De werkgroep is van mening dat daarom het
15 spreken van beide ouders, bij voorkeur gelijktijdig, een meerwaarde heeft. Juist in gevallen van scheiding, relationele problemen binnen de familie, en familiale vormen van slechthorendheid kan dit nuttige informatie opleveren.

Een ander aspect in de anamnese is het uitvragen hoe de slechthorendheid aan het licht is
20 gekomen. Zijn er al (objectieve en correcte) metingen gedaan? Komt de patiënt op eigen initiatief of via verwijzing van een medisch specialist of zelfs rechtstreeks vanuit een screeningsprogramma? Het type gehoorverlies kan en moet gekarakteriseerd worden in ernst,

graad, progressie. Hoewel dit uitvoerig onderzocht wordt tijdens audiologische onderzoeken is het vragen naar deze aspecten soms ook verhelderend.

5 In de eerste plaats moet veel aandacht in de anamnese gaan naar het achterhalen van het tijdstip van het optreden van slechthorendheid. In het geval van congenitaal sensorineuraal gehoorverlies kan een hereditaire aanleg worden vermoed. Parving et al. (2001) definieerden duidelijke criteria voor erfelijke doofheid:

1. een of beide ouders of grootouders slechthorend;
2. twee of meer generaties aangedaan;
- 10 3. stamboom suggereert bepaald type overerving;
4. twee of meer slechthorende kinderen bij normaal horende ouders;
5. een slechthorend kind met normaal horende ouders maar:
 - met een slechthorende neef of nicht, of
 - duidelijke X-linked of mitochondriale overerving of
 - 15 • duidelijk herkenbaar syndroom.

De anamnese naar syndromale doofheid vergt specifieke kennis van deze syndromen en dus expertise in het domein van erfelijke doofheid. Menig frequent voorkomende of erg specifieke syndromen zullen bekend zijn bij algemene KNO-artsen terwijl de ervaring met zeldzamere of
20 aspecifieke syndromen naar verwachting gering zal zijn. Deze syndromen worden vaak na gerichte syndroomdiagnostiek, en zo mogelijk met behulp van moleculaire onderzoek, gediagnosticeerd. Inmiddels zijn meer dan 400 syndromale vormen van doofheid beschreven (Toriello et al. (2004)).

In dit handboek worden aandoeningen in onderstaande orgaansystemen beschreven in het
25 kader van een syndroom waarvan ook slechthorendheid deel uit kan maken. Aldus zal bij de anamnese voor syndromale slechthorendheid expliciet hiernaar gevraagd moeten worden.

Syndromale slechthorendheid beschreven in verschillende hoofdstukken in Toriello et al. (2004) associeert slechthorendheid met afwijkingen van:

- 30 1. uitwendige oorschelp en/of gehoorgang
2. oog en visus
3. musculoskeletaal stelsel
4. nieren

5. zenuwstelsel
6. endocrien en metabool stelsel
7. chromosomaal
8. huid en haren
- 5 9. oraal en dentaal
10. variabel: Cardiaal/schisis/Glomus Tympanicum

Op te merken valt dat simultane aantasting van het vestibulair systeem niet als apart syndroom wordt erkend daar het eenzelfde orgaansysteem betreft. Kennis is vereist van motorische mijlpalen bij het groeiend kind om te kunnen inschatten of er een motorische ontwikkelingsachterstand is bijvoorbeeld ten gevolge van een vestibulaire aandoening. Spraak- en taalachterstand moeten in kaart kunnen worden gebracht om eventueel gehoorverlies te herkennen

15 Verworven vroegkinderlijke slechthorendheid kent vele oorzaken. Bij een aantal van die oorzaken is de relatie duidelijk, bij een ander aantal is er slechts een statistische relatie vastgesteld met gehoorverlies. Veel van deze studies zijn te vinden in een review artikel van Picket et al. (1999).

Permanente slechthorendheid kan ontstaan door:

- 20 1. Congenitale infecties met Toxoplasma gondii, Rubellavirus, Cytomegalovirus, Treponema pallidum (syfilis), Postnataal opgelopen meningitis.
2. trauma (evt. geluidstrauma)
3. ototoxiciteit (zowel prenataal als peri- en postnataal)
4. kernicterus
- 25 5. rhesus incompatibiliteit
6. neonatale hypoxie
7. neonataal antibiotica gebruik
8. laag geboortegewicht (< 1500gram)
9. lage Apgar score (<5 op 1 min en < 7 op 5 min)
- 30 10. prematuriteit
11. verblijf op NICU
12. neonataal mechanische ventilatie (voor meer dan 5 dagen)

13. niet-infectieuze zwangerschapsproblemen zoals diabetes mellitus, metabole aandoeningen, preeclampsie, placenta praevia, etc.

5 Een voorbeeld van een goed overzicht van vragen die in de anamnese bij het slechthorend kind moeten terugkomen is te vinden in het review artikel van Mac Ardle et al. (2010) en zijn nader gespecificeerd in de aanbeveling behorende bij deze uitgangsvraag.

In Bijlage 4 is een voorbeeld van een gestandaardiseerde vragenlijst gegeven. Op dit moment zijn in verscheidene otogenetische centra verschillende vragenlijsten in gebruik, die onderling veel overeenkomst hebben.

10

Aanbevelingen

Bij een kind met slechthorendheid dient een gestructureerde anamnese te worden afgenomen.

In de anamnese dienen de volgende aspecten te worden uitgevraagd:

- Informatie over de zwangerschap: koorts, huiduitslag, ziekte, medicatiegebruik, intoxicaties en vaccinatiestatus moeder, reisanamnese vlak vóór en tijdens de zwangerschap, groei van het kind.
- Informatie over de perinatale periode: prematuriteit, dysmaturiteit, asfyxie, apnoe, acidose, kernicterus, meningitis of andere infecties, congenitale hartafwijkingen/persisterende foetale circulatie, intracraniële bloeding, ototoxische medicatie.
- Ontwikkelingsmijlpalen.
- Aanwijzingen voor een auto-immuun aandoening, zoals plotseling ontstaan of progressief gehoorverlies in combinatie met gewrichts- en/of oogklachten.
- Hoofdtrauma met bewustzijnsverlies met/zonder audiovestibulaire symptomen.
- Aanwijzingen voor een metabole aandoening, zoals groeiretardatie, een grof uiterlijk of skeletproblemen.
- Aanwijzingen voor ritmestoornissen, zoals syncope of breath holding spells.
- Gebruik van ototoxische medicatie.
- Tinnitus of vertigo, suggestief voor een tumor.
- Aanwijzingen voor een mitochondriale aandoening, af te leiden uit een maternaal overervingspatroon, blootstelling aan aminoglycosiden, diabetes of een multisysteem ziekte.

In de familieanamnese dienen de volgende aspecten te worden uitgevraagd:

- Consanguïniteit.
- Gehoorverlies, door het tekenen van een 3-generatiestamboom met daarin bij de betreffende familieleden aangegeven het type doofheid, leeftijd waarop gehoorverlies is aangetoond, eventuele progressie, eventuele vestibulaire symptomen.
- Ontwikkelingsachterstand.
- Metabole aandoeningen.
- Cardiale problematiek, hartritmestoornissen en plotseling overlijden.
- Kenmerken die voorkomen bij bekende syndromen met gehoorverlies, zoals nierafwijkingen, schildklierproblemen of hals cysten/-fistels.
- Pigmentatieafwijkingen van huid, haar en/of ogen.
- Oogaandoeningen.
- Aangeboren afwijkingen (bv. palatoschisis).

Literatuur

- Billings, K. R. and Mc. Kenna (1999). Causes of pediatric Hearing loss. *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 125:517-521.
- 5 Greinwald, J. H. Jr., Hartnick, C. J. (2002). The Evaluation of Children With Sensorineural Hearing Loss. *ArchOtolaryngol Head Neck Surg* 28, 84-87.
- MacArdle, B., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Archives of disease in Childhood Education and Practice Edition* 95, 14-23.
- 10 Mafong, D., Shin, E., Lalwani, A., (2002). Use of Laboratory Evaluation and Radiologic Imaging in the Diagnostic Evaluation of Children With Sensorineural Hearing Loss. *Laryngoscope* 112, 1-7.
- Parving, A., & Davis A. (2001). In A. Martini, M. Mazzoli, D. Stephens & A. Read (red). *Definitions Protocols and guidelines in genetic hearing impairment* (Ch 10 pp40-44). London and Philadelphia: Whurr Publishers London.
- 15 Pickett, B.P., Ahlstrom, K. (1999). Clinical evaluation of the hearing-impaired infant. *Otolaryngol Clinical North America* 32 (6), 1019-35.
- Toriello, H.V., Reardon, W., Gorlin, R.J. (2004). *Hereditary hearing loss and its syndromes* (Third edition). New York – Oxford: Oxford University Press.

Hoofdstuk 6 Lichamelijk onderzoek en dysmorfologisch onderzoek

5 **Uitgangsvraag 4**

Welk lichamelijk onderzoek en dysmorfologisch onderzoek is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Inleiding

- 10 De meerderheid van de kinderen met gehoorverlies heeft geen andere bijkomende lichamelijke problemen. Systematisch uitgevoerd lichamelijk onderzoek kan helpen bij het differentiëren tussen deze niet-syndromale groep en de kinderen met een andere vorm van gehoorverlies, zoals syndromale vormen of vormen veroorzaakt door een infectie. Bij syndromale oorzaken van gehoorverlies kunnen de dysmorphe kenmerken zeer subtiel of afwezig zijn.
- 15 Bevindingen bij lichamelijk onderzoek zijn van belang voor het stellen van een (klinische) diagnose, maar ook voor het richting geven aan het vervolgonderzoek.

Er zijn meer dan 400 syndromen bekend, waarbij gehoorverlies één van de symptomen is (Toriello et al. (2004)). Niet bij al deze syndromen komen dysmorphe kenmerken voor. De meest
20 voorkomende syndromen met dysmorphe kenmerken, waarbij gehoorverlies een frequent kenmerk is, zijn: Down syndroom, deletie 22q11 (velocardiofaciaal syndroom), Waardenburg syndroom, branchio-oto-renaal (BOR) syndroom, Goldenhar syndroom (ofwel oculo-auriculo-vertebrale spectrum OAVS) en Stickler syndroom (Korver et al. (2011), Morzaria et al. (2004), Toriello et al. (2004)). Andere bekende syndromen met de dysmorphe kenmerken zijn CHARGE
25 syndroom en Treacher Collins syndroom. Overigens moet opgemerkt worden dat Down syndroom en velocardiofaciaal syndroom geen typische “doofheids-syndromen” zijn, maar syndromen die vaak gepaard gaan met mild tot matig gehoorverlies.

De belangrijkste dysmorphe kenmerken bij de genoemde syndromen staan vermeld in tabel 1. Voor alle syndromen geldt overigens dat niet alle kenmerken altijd aanwezig zijn bij de patiënt
30 en dat de ernst van de verschijnselen zeer variabel kan zijn (www.genereviews.org, www.utdol.com).

Tabel 1. Veel voorkomende syndromen met dysmorphe kenmerken, waarbij gehoorverlies een frequent kenmerk is.

<i>syndroom</i>	<i>dysmorphe kenmerken</i>	<i>klinische kenmerken naast gehoorverlies</i>
BOR	vormafwijkingen van de oorschelp en/of de uitwendige gehoorgang, preauriculaire pits, cyste of fistel in de hals	nierafwijking, vormafwijking van midden- en binnenoor
CHARGE	iriscoloboom, vormafwijkingen van de oorschelp en/of de uitwendige gehoorgang	choane atresie, retinacoloboom, hartafwijking, mentale retardatie, motore retardatie, groeiachterstand, genitale afwijkingen
Down	brachycephalie, vlak middengelaat, vormafwijkingen van de oorschelp, upslant van de ogen, epicanthusplooï, grote tong, korte handen met brachydactylie, doorlopende handlijn	kleine lengte, hypotonie, mentale retardatie, hartafwijking, gastrointestinale afwijking, schildklierfunctieafwijking, leukemie.
Goldenhar	asymmetrisch gelaat, vormafwijkingen van de oorschelp en/of de uitwendige gehoorgang (inclusief microtie), preauriculaire tags, macrostomie, asymmetrische hypoplasie mandibula, epibulbair dermoid	hartafwijking, wervelafwijkingen
Stickler	hypoplastisch middengelaat, ingezonken neusbrug, palatoschisis, micrognathie	ernstige myopie, cataract, ablatio retinae, milde spondylo-epifysaire dysplasie, vroege artritis
Treacher Collins	hypoplastisch middengelaat, downslant van ogen, retro-/micrognathie, vormafwijkingen van de oorschelp en/of de uitwendige gehoorgang, coloboom van het onderooglid, afwezige wimpers onderooglid	middenooraafwijkingen
Velocardiofaciaal	lang gelaat, soms "asymmetric crying face", rechte neusbrug, vormafwijkingen van de oorschelp (oa. vierkante helixvorm) , palatoschisis, lange dunne vingers.	hartafwijking, mentale retardatie, immunodeficiëntie, hypocalciëmie, voedingsproblemen, nierafwijkingen
Waardenburg	pigmentafwijkingen van iris (heterochromie), haren en huid, dystopia canthorum	--

Selectie van literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Van de 49 geselecteerde artikelen werden 41 na lezen van de titel en het abstract uitgesloten op grond van een afwijkend onderwerp of omdat het niet relevant bleek voor de vraagstelling. Na lezing van de overige artikelen werden vier hiervan
5 alsnog uitgesloten op grond van het ontbreken van gespecificeerde informatie over lichamelijk onderzoek bij kinderen met gehoorverlies.

Samenvatting van de literatuur

Het doel van de geselecteerde artikelen (Ardle et al. (2010), Hone et al. (2002), Pickett et al.
10 (1999), Tomaski et al. (1999)) is het geven van advies ten aanzien van uit te voeren onderzoek/
diagnostiek bij kinderen met gehoorverlies. Een onderdeel van het advies is het lichamelijk
onderzoek, waarbij geen specifiek verschil gemaakt wordt tussen algemeen lichamelijk
onderzoek en dysmorfologisch onderzoek. De meerderheid van de auteurs (Ardle et al. (2010),
Pickett et al. (1999), Tomaski et al. (1999)) adviseert een gestructureerd lichamelijk onderzoek
15 met aandacht voor specifieke kenmerken die van belang kunnen zijn voor het onderkennen van
een syndromale vorm van gehoorverlies. Opvallend is dat er inhoudelijk vrij weinig verschil is in
de adviezen voor lichamelijk onderzoek, ondanks de verschillende tijdstippen van publicatie.
Er wordt bij het advies geen rekening gehouden met unilateraal vs. bilateraal gehoorverlies, de
aard van het gehoorverlies (perceptief versus conductief), de ernst van het gehoorverlies of het
20 tijdstip van ontstaan van het gehoorverlies (Ardle et al. (2010), Hone et al. (2002), Pickett et al.
(1999), Tomaski et al. (1999)).

De geselecteerde artikelen zijn gepubliceerd in tijdschriften die zich richten op kinderartsen en
KNO-artsen, maar er wordt geen uitspraak gedaan in de adviezen over een specifiek specialisme
dat het lichamelijk onderzoek en/of het dysmorfologisch onderzoek zou moeten uitvoeren.

25 Er is geen wetenschappelijke basis voor het advies ten aanzien de specificatie van het lichamelijk
onderzoek. Het advies wordt gegeven op grond van de mening van experts. De geraadpleegde
artikelen voldoen dan ook niet aan de kwaliteitseisen voor een systematische review. Er zijn
echter geen betere artikelen op dit gebied.

30

Conclusies

	<p>De experts zijn van mening dat systematisch lichamelijk onderzoek moet worden verricht bij kinderen met gehoorverlies, ongeacht het type, met aandacht voor het volgende:</p> <ol style="list-style-type: none">1. meting van lengte, gewicht en hoofdomtrek.2. hoofd en gelaat: (a)symmetrie.3. haar: kleur, witte lok.4. oren: vorm, stand, grootte, preauriculaire pits of tags, uitwendige gehoorgang, trommelvlies.5. ogen: vorm, stand, dystopia canthorum, kleur van de iris, colobomen.6. mond en palatum: schisis.
Niveau 4	<ol style="list-style-type: none">7. nek/hals: vorm, fistel, schildklier.8. cardiovasculair: souffle van het hart.9. extremiteiten: vorm en grootte van vingers/tenen, aantal vingers/tenen, syndactylie.10. wervelkolom: scoliose, symmetrie.11. huid: pigmentatie.12. neurologie: algemene indruk, evenwicht, looppatroon.13. dysmorfe kenmerken bij de ouders. <p><i>D Ardle et al. (2010), Hone et al. (2002), Pickett et al. (1999), Tomaski et al. (1999)</i></p>

Overwegingen

5 Het dysmorfologisch onderzoek in de geraadpleegde literatuur is gericht op het vinden van afwijkingen, die passen bij een bekende syndromale vorm van gehoorverlies, en omvat daardoor niet een complete dysmorfologische evaluatie. Dit neemt niet weg dat beoordeling van lichaamsdelen die niet specifiek genoemd worden ook zinvol is.

10 De uitvoering van een juist en volledig lichamelijk onderzoek, waaronder dysmorfologische evaluatie, is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van kinderarts, klinisch geneticus en KNO-arts. De kinderarts zal zich daarbij meer richten op het algemene lichamelijk onderzoek, de

klinisch geneticus op het dysmorfologisch onderzoek met als doel syndroomherkenning, en de KNO-arts op inspectie van het keel-, neus-,oorgebied.

5 Bij het beschrijven van de dysmorphe kenmerken wordt geadviseerd gebruik te maken van de terminologie zoals beschreven door verschillende auteurs in een speciale uitgave van de American Journal of Medical Genetics Part A (2009) 'Elements of Morphology: Standard Terminology'.

Aanbevelingen

10 Bij een kind met slechthorendheid is een gestructureerd lichamelijk onderzoek geïndiceerd, inclusief dysmorfologische evaluatie en inspectie van het KNO gebied.

Bij alle kinderen met slechthorendheid wordt dit onderzoek geheel uitgevoerd, zonder onderscheid naar het type gehoorverlies.

Het onderzoek moet de volgende onderdelen bevatten:

1. Algemeen lichamelijk onderzoek

- meting van lengte, gewicht en schedelomtrek;
- cardiovasculaire beoordeling (auscultatie, beoordeling pulsaties en doorbloeding);
- algemeen neurologisch onderzoek, met specifieke aandacht voor het leeftijdsontwikkeld evenwicht en (wanneer van toepassing) het looppatroon.

2. Dysmorfologische evaluatie

- hoofd en gelaat, met specifieke aandacht voor frontal bossing en (a)symmetrie;
- haar en wenkbrauwen, daarbij lettend op structuur en kleur, eventuele aanwezigheid van een witte lok haar en al dan niet grove volle wenkbrauwen;
- oren, met specifieke aandacht voor vorm, stand en grootte van de oorschelp, en lettend op preauriculaire afwijkingen;
- ogen, met specifieke aandacht voor vorm en stand van de ogen, waaronder dystopia canthorum, en lettend op de kleur van de iris en de eventuele aanwezigheid van colobomen;
- mond en palatum, daarbij lettend op de eventuele aanwezigheid van schisis;

- nek en hals, met specifieke aandacht voor de vorm, en lettend op de eventuele aanwezigheid van fistels of schildklierafwijkingen;
- romp daarbij lettend op de eventuele aanwezigheid van een navelbreuk;
- liesbreuk;
- extremiteiten, met specifieke aandacht voor vorm, al dan niet plomp, en grootte van de handen en voeten, vingers en tenen, het aspect van de nagels, en lettend op syndactylie en het aantal vingers en tenen;
- rug, met specifieke aandacht voor de symmetrie, en lettend op de eventuele aanwezigheid van scoliose en kyfose;
- huid, met specifieke aandacht voor pigmentafwijkingen.

3. Inspectie van het KNO gebied.

- beoordeling van de oorschelp (stand, vorm), uitwendige gehoorgang en het trommelvlies (aanwijzingen ketenafwijking), earpits, pre-auriculaire skintags;
- beoordeling van de neus: vorm, neusrug, septum, doorgankelijkheid (atresie);
- inspectie mond-keelholte; dentitie, anatomie, (submuceuze) schisis, innervatie, halsfistels.

Het is sterk aan te bevelen bij het dysmorfologisch onderzoek ook de hierboven niet specifiek genoemde delen van het lichaam te inspecteren.

Literatuur

- 5 Ardle, B.M., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Archives of disease in Childhood Education and Practice Edition 95*, 14-23.
- Hone, S.W., Smith, R.J. (2002). Medical evaluation of pediatric hearing loss. Laboratory, radiographic, and genetic testing. *Otolaryngol Clinical North America*. 35 (4), 751-64.
- Korver, A., Admiraal, R., Kant, S., Dekker, F., Wever, C., Kunst, H., Frijns, J., Oudesluys-Murphy A. (2011). Causes of Permanent Childhood Hearing Impairment. *The Laryngoscope 121*, 409-416.
- 10 Morzaria, S., Westerberg, B., Kozak, F. (2004). Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 68*, 1193—1198.
- Pickett, B.P., Ahlstrom, K. (1999). Clinical evaluation of the hearing-impaired infant. *Otolaryngol Clinical North America 32* (6), 1019-35.
- 15 Special issue 'Elements of Morphology: Standard Terminology' (2009). *American Journal Medicine Genetics A149A* (1), 1-127.

Tomaski, S.M., Grundfast, K.M. (1999). A stepwise approach to the diagnosis and treatment of hereditary hearing loss. *Pediatr Clinical North America* 46 (1), 35-48.

Toriello, H.V., Reardon, W., Gorlin, R.J. (2004). *Hereditary hearing loss and its syndromes*. New York-Oxford: Oxford University Press.

5 www.Genereviews.org

www.utdol.com

Hoofdstuk 7

Aanvullend klinisch onderzoek

Uitgangsvraag 5

5 Welk aanvullend laboratorium- en functieonderzoek is binnen etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Inleiding

10 Aanvullend onderzoek bij kinderen met gehoorverlies heeft als doel het in kaart brengen van afwijkende klinische bevindingen naast het gehoorverlies. De combinatie van klinische afwijkingen kan op die manier direct leiden tot een diagnose of tot het doen van verder (gericht) aanvullend onderzoek. Bij aangetoonde afwijkingen kan een passende behandeling worden ingesteld.

15 Het onderzoek omvat zowel laboratoriumonderzoek als functieonderzoek. Specifieke onderdelen hiervan, zoals onderzoek naar congenitale infecties en moleculair genetisch onderzoek, worden in een apart hoofdstuk besproken.

20 De literatuur search is verricht in Medline volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Er werd geselecteerd uit literatuur uit 2000 tot 2010. In de loop van de ontwikkeling van deze richtlijn werden relevante artikelen uit 2011 toegevoegd. Op basis van klinische ervaring van de werkgroep en vanuit bekende overzichtsartikelen met betrekking tot diagnostiek bij kinderen met gehoorverlies werd gekozen om te kijken naar het belang van nier-/urineonderzoek, metabool onderzoek, schildklieronderzoek, ECG en audiologisch onderzoek bij familieleden.

25 • nier-/urineonderzoek

Voor zowel nieronderzoek als urineonderzoek werd een search verricht. Van de totaal geselecteerde artikelen werden 91 na lezen van de titel en het abstract uitgesloten op grond van een afwijkend onderwerp, dat niet relevant bleek voor de vraagstelling.

30 • metabool onderzoek

Van de geselecteerde artikelen was slechts één artikel relevant voor de vraagstelling.

• schildklieronderzoek

Vanuit de geselecteerde artikelen kon geen literatuur geïncludeerd worden. Er is gekozen om bekende overzichtsartikelen te bekijken voor deze vraagstelling, om hieruit

een expert opinion te destilleren met betrekking tot dit deelonderwerp (Ardle et al. (2010), Morzaria et al. (2005), Hone et al. (2002)).

- ECG

5 Van de totaal geselecteerde artikelen werden 25 na lezen van de titel en het abstract uitgesloten op grond van een afwijkend onderwerp, dat niet relevant bleek voor de vraagstelling.

- audiologisch onderzoek bij familieleden

10 Voor dit onderwerp bleek geen kwalitatief goede literatuur search mogelijk. Er is gekozen om bekende overzichtsartikelen te bekijken voor deze vraagstelling, om hieruit een expert opinion te destilleren met betrekking tot dit deelonderwerp (Ardle et al. (2010), Hone et al. (2002)). Ardle et al. (2010) baseren hun mening over dit onderwerp op een publicatie van Stephens uit 2001.

Samenvatting van de literatuur

15 In de overzichtsartikelen van Ardle et al. (2010), Morzaria et al. (2005), Hone et al. (2002) en Ohlms et al. (1999) pleiten de auteurs ervoor niet routinematige allerlei standaard bloed- en urine onderzoek in te zetten bij kinderen met gehoorverlies. Ohlms et al. (1999) komen bij 114 kinderen in 48% tot een diagnose, waarbij vermeld wordt dat routinematig uitgebreid laboratoriumonderzoek (o.a. hematologie, nierfunctie, schildklierfunctie en serologie) daarbij
20 van beperkte waarde was. De meeste kinderen hadden normale uitkomsten van dit laboratoriumonderzoek en in geen van de kinderen met afwijkende bevindingen hebben deze geleid tot het stellen van een etiologische diagnose van het gehoorverlies. Ook Mafong et al. (2002) en Preciado et al. (2004) geven bij hun onderzoek bij respectievelijk 114 en 474 kinderen met gehoorverlies om dezelfde reden aan dat het standaard onderzoek een zeer beperkte
25 waarde heeft met betrekking tot het opsporen van de oorzaak van het gehoorverlies. Het heeft de voorkeur het aanvullende onderzoek te baseren op de klinische bevindingen (Ardle et al. (2010)).

- nier-/urineonderzoek

30 Met urineonderzoek wordt doorgaans een urinesediment bedoeld, om zodoende microscopische hematurie passend bij Alport syndroom op te sporen (Ardle et al. (2010)). Bij dit meestal (80%) geslachtsgebonden recessief overervend syndroom is het gehoorverlies niet

congenitaal, maar ontstaat geleidelijk en wordt meestal voor het eerst opgemerkt tussen het 10^e en 20^e levensjaar (Kashtan (2010)).

Met betrekking tot het nier-/urineonderzoek wordt door Morzaria et al. (2005) opgemerkt dat een routine urineanalyse goedkoop is en gemakkelijk uit te voeren, maar dat er geen literatuur
5 bestaat welke aantoont dat dit onderzoek van nut is bij de detectie van Alport syndroom. Uiteindelijk wordt in hun diagnostisch algoritme geen urineanalyse opgenomen. Over (beeldvormend) onderzoek van de nieren wordt door deze auteurs niets gerapporteerd.

Meer recent wordt door Ardle et al. (2010) een positief advies gegeven ten aanzien van routine urineonderzoek, hoewel aangegeven wordt dat daar geen bewijs voor is in de praktijk. In
10 overweging wordt gegeven het urineonderzoek alleen te doen bij jongens waar geen oorzaak wordt gevonden voor het gehoorverlies bij het overige onderzoek. De Leenheer et al. (2011) neemt urineonderzoek niet op in het standaard onderzoek, omdat de meeste syndromen waarbij gehoorverlies en nierproblemen voorkomen klinisch zeer variabel zijn en pas op latere leeftijd gehoorverlies alsook detecteerbare afwijkingen in de urine geven. Er wordt in beide
15 artikelen geen leeftijd genoemd waarop dit onderzoek alsnog zou moeten plaatsvinden.

Het nut van echo-onderzoek van de nieren bij kinderen met gehoorverlies werd onderzocht door Lin et al. (2011) in een cohort van 106 kinderen met ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies. Bij 20
20 van hen werden nierafwijkingen gezien, waarvan bij 8 de afwijkingen in verband gebracht konden worden met branchio-oto-renaal syndroom (BOR). Deze diagnose kon echter bij geen van hen worden bevestigd. Zowel Lin et al. (2011) als Ardle et al. (2010) en De Leenheer et al. (2011) geeft aan een echo-onderzoek van de nieren alleen te adviseren bij verdenking op een syndromale oorzaak van gehoorverlies, met name bij kinderen met preauriculaire pits, een afwijking van de oorschelp, branchiale cysten of fistels, Mondini malformatie, permanent
25 geleidings- of gemengd gehoorverlies, of bij multipele congenitale afwijkingen, hetgeen indicatieve afwijkingen zijn voor BOR syndroom.

- metabool onderzoek

In de literatuur worden geen artikelen gevonden die de kans op een metabole aandoening
30 beschrijven bij het constateren van gehoorverlies. Veel artikelen gaan uit van een omgekeerde relatie, waarbij gekeken wordt hoe vaak gehoorverlies voorkomt bij een (specifieke) metabole aandoening. Er is slechts één valide en betrouwbaar uitgevoerd onderzoek (Anbari et al. (2010)) dat heeft gekeken naar een relatie tussen gehoorverlies en een metabole aandoening, in dit

geval dyslipidemie. Daarbij werd geconcludeerd dat er geen relatie bestond tussen dyslipidemie en gehoorverlies.

- schildklieronderzoek

5 Er is een relatie tussen gehoorverlies en schildklierafwijkingen bij het Pendred syndroom. Bij ongeveer 75% van de patiënten ontstaat struma, waarvan 40% op de late kinderleeftijd of in de vroege puberteit. De resterende groep patiënten ontwikkelt een struma op jong volwassen leeftijd. Intrafamiliair kan daarbij grote variatie bestaan (Smith et al. (2009)).

Bij dit syndroom zijn T3, T4 en TSH doorgaans normaal. Bij ongeveer 10% ontstaat een
10 afwijkende schildklierfunctie. Er zijn daarbij geen schildklierfunctieafwijkingen gerapporteerd zonder dat er sprake was van struma (Smith et al. (2009)).

De perchloraat discharge test is wel specifiek voor Pendred syndroom, maar bij jonge kinderen lastig uit te voeren (Hone 2002). Er is twijfel over het nut van zowel schildklierfunctie-onderzoek als perchloraat discharge test (Hone et al.(2002), Morzaria et al. (2005)). Ardle et al. (2010)
15 adviseren alleen schildklierfunctie-onderzoek te doen als er bij de patiënt sprake is van struma, of als er een Mondini malformatie dan wel bilateraal een EVA is gezien.

- ECG

De belangrijkste reden voor een ECG bij kinderen met gehoorverlies is het onderkennen van het
20 Jervell&Lange-Nielsen syndroom (JLNS). Dit syndroom is geassocieerd met een lange QT-tijd, syncope en plotseling overlijden. Kinderen hebben daarnaast vestibulaire areflexie en een vertraagde motorische ontwikkeling. Het gehoorverlies bij JLNS is vrijwel zonder uitzondering aangeboren, bilateraal, perceptief en zeer ernstig (Tranebjaerg et al. (2010)).

Over het routinematig verrichten van een ECG bij kinderen met gehoorverlies lopen de
25 meningen in de literatuur zeer uiteen. In een aantal studies wordt bij een relatief hoog percentage kinderen met gehoorverlies een verlengde QT-tijd gevonden (Tuncer et al. (2000), Rokicki et al. (2002), Sathyamurthy et al. (2009), Kang et al. (2011)) en wordt geconcludeerd dat een ECG zinvol is bij alle kinderen met gehoorverlies. Lin et al. (2011) evalueerde electrocardiografisch onderzoek bij 143 kinderen, waarbij 3 een verlengde QT-tijd hadden. Bij
30 twee van hen werd de diagnose JLNS bevestigd (uiteindelijk dus 1,4%); bij het derde kind werd de verlengde QT-tijd veroorzaakt door multipole ASD's en VSD's. Zeven kinderen hadden overigens andere ECG-afwijkingen, die ook kindercardiologische controle indiceerden, maar die niet werden veroorzaakt door JLNS.

Andere auteurs vinden een ECG alleen geïndiceerd als er een voorgeschiedenis is van syncope of als er een familieanamnese is die positief is voor syncope en plotseling overlijden (Ardle et al.(2010)). Tutar et al. (2004) laat dit in een grote studie bij ruim 600 kinderen ook zien. Morzaria et al. (2005) onderkent dit, maar adviseert ondanks deze bevindingen toch een routine ECG te verrichten bij alle kinderen met gehoorverlies, en vooral diegene met bilateraal zeer ernstig gehoorverlies, omdat de klinische implicaties bij niet onderkennen van deze aandoening ernstig zijn. Een advies om alleen een ECG te verrichten bij kinderen met ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies wordt ondersteund door De Leenheer et al. (2011), terwijl Lin et al. (2011) dit onderzoek in de diagnostische fase bij alle kinderen met gehoorverlies in zou willen zetten, ongeacht de mate van gehoorverlies.

Verschillende auteurs pleiten ervoor dat de beoordeling van het ECG wordt verricht door een daarvoor opgeleide arts, en dat het QT-interval wordt handmatig berekend door een arts die bekend is met JLNS (Ardle et al.(2010), Kang et al. (2011)). In de literatuur komt onvoldoende naar voren dat 24 uur Holter monitor zou moeten in plaats van alleen een ECG om lang-QT-tijd syndroom niet te missen (Mauriello et al. (2011)).

- audiologisch onderzoek bij familieleden

Gehoорverlies is vaak genetisch bepaald, waardoor het belangrijk is audiometrie te verrichten bij ouders en sibs van de index als dit niet eerder is gedaan (Ardle et al. (2010), Hone et al. (2002)). Geadviseerd wordt om, zo mogelijk, audiogrammen op te vragen van aangedane familieleden, met name bij lichte en milde verliezen (Ohlms et al. (1999)).

Conclusies

Niveau 3	<p>Het lijkt waarschijnlijk dat routinematig algemeen bloed- en urineonderzoek weinig bijdraagt aan het vaststellen van een diagnose bij een kind waarbij alleen sprake is van gehoorverlies</p> <p><i>C Ohlms et al. (1999), Mafong et al. (2002)</i></p>
-----------------	--

Niveau 4	<p>De experts zijn van mening dat het volgende onderzoek zinvol is bij kinderen met persisterend, niet syndromaal, perceptief gehoorverlies: audiometrie bij eerstegraads verwanten van de index (Ardle et al. (2010), Hone et al. (2002)).</p>
-----------------	---

	<p><i>D Hone et al. (2002), Tutar et al. (2004), Morzaria et al. (2005), Ardle et al. (2010), De Leenheer et al. (2011), Lin et al. (2011)</i></p>
--	--

Niveau 4	<p>De experts zijn van mening dat het volgende onderzoek zinvol is bij een specifieke groep kinderen met gehoorverlies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - urineonderzoek (hematurie, proteinurie) bij jongens, bij wie geen andere oorzaak voor het gehoorverlies kan worden aangetoond (Ardle et al. (2010)), waarbij dit onderzoek niet zinvol is in de eerste maanden na de geboorte (De Leenheer et al. (2011)). - echo-onderzoek van de nieren wanneer er verdenking is op een syndromale oorzaak van het gehoorverlies, m.n. het BOR syndroom (zoals: preauriculaire pits, een afwijking van de oorschelp, branchiale cysten of fistels, Mondini malformatie, permanent geleidings- of gemengd gehoorverlies) (Ardle et al. (2010), Lin et al. (2011), De Leenheer et al. (2011)). - schildklierfunctieonderzoek als er sprake is van struma of een Mondini malformatie dan wel EVA (Ardle et al. (2010)). <p><i>D Hone et al. (2002), Tutar et al. (2004), Morzaria et al. (2005), Ardle et al. (2010), De Leenheer et al. (2011), Lin et al. (2011)</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Bij de experts bestaat geen consensus over het volgende onderzoek bij kinderen met gehoorverlies: ECG alleen bij kinderen met een voorgeschiedenis van syncope of als er een familieanamnese is die positief is voor syncope en plotseling overlijden (Ardle et al. (2010), Tutar et al. (2004)) óf bij alle kinderen met zeer ernstig gehoorverlies óf bij alle kinderen met gehoorverlies, ongeacht de ernst daarvan, vanwege de verregaande klinische implicaties bij het missen van de diagnose (Morzaria et al. (2005), Lin et al. (2011)).</p> <p><i>D Hone et al. (2002), Tutar et al. (2004), Morzaria et al. (2005), Ardle et al. (2010), De Leenheer et al. (2011), Lin et al.(2011)</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>De experts zijn van mening dat het volgende onderzoek <i>niet als routine</i> zinvol is bij</p>
-----------------	--

	kinderen met gehoorverlies: metabool onderzoek.
D	<i>Hone et al. (2002), Tutar et al. (2004), Morzaria et al. (2005), Ardle et al. (2010), De Leenheer et al.(2011), Lin et al.(2011)</i>

Overwegingen

Nier-/urineonderzoek

Een urinesediment is een weinig belastend onderzoek, en kan vanwege het praktisch gemak
5 zonder onderscheid naar geslacht worden ingezet. Daarbij kan bovendien in aanmerking worden
genomen dat 20% van Alport syndroom autosomaal dominant of autosomaal recessief overerft.
Ondanks de relatief gemakkelijke uitvoerbaarheid van het onderzoek, lijkt inzetten ervan op
jonge leeftijd niet zeer zinvol. Onduidelijk is echter op welke leeftijd dit dan wel voor het eerst
gedaan zou kunnen worden. Op basis van het klinische beloop bij Alport syndroom kan gekozen
10 worden voor een startleeftijd van 10 jaar, bij kinderen met niet-aangeboren perceptief
gehoorverlies.

Metabool onderzoek

Hoewel onderzoek naar metabole aandoeningen niet als routine onderzoek wordt aanbevolen, is het
15 uiteraard wel zinvol dit onderzoek in te zetten wanneer er vanuit de anamnese of het lichamelijk
onderzoek aanwijzingen zijn voor een metabole aandoening.

Schildklieronderzoek

Bij de meeste pasgeborenen wordt kort na de geboorte de schildklierfunctie onderzocht in
20 hielprikbloed om te screenen voor congenitale hypothyreoïdie. Hoewel uit de literatuur blijkt dat
een afwijkende schildklierfunctie op deze leeftijd uitzonderlijk is bij Pendred syndroom, is het in
ieder geval af te raden onderzoek hiernaar op jonge leeftijd te herhalen als bij het onderzoek in
hielprikbloed geen afwijkingen zijn gebleken.

Met betrekking tot de perchloraat test bestaat in de literatuur twijfel over het nut en de
25 praktische toepassing bij jonge kinderen. In de praktijk wordt deze test in Nederland voor de
diagnosestelling Pendred syndroom nog zelden uitgevoerd.

Het inzetten van schildklieronderzoek alleen als er sprake is van struma of een Mondini
malformatie dan wel EVA, zoals uit de literatuur wordt geconcludeerd, suggereert een CT-scan
als standaard onderzoek bij kinderen met gehoorverlies (zie hoofdstuk 9).

ECG

Hoewel er in de literatuur geen consensus bestaat ten aanzien van een ECG bij kinderen met gehoorverlies, is het wel zinvol om in deze richtlijn een eenduidig advies te geven, op grond van de klinische kenmerken van JLNS en de kans op ernstige complicaties bij het niet (tijdig) 5 onderkennen van het ziektebeeld.

Audiologisch onderzoek bij familieleden

Het verrichten van audiologisch onderzoek bij sibs van het kind is niet zinvol als er een voldoende resultaat is behaald bij de neonatale gehoorscreening en/of bij eventuele 10 gehoortesten via de jeugdgezondheidszorg. Bij gebleken progressiviteit van het gehoorverlies, met name bij lichte en matige slechthorendheid, zou dit wellicht wel overwogen kunnen worden.

15 *Algemeen*

De discussie over het al of niet doen van schildklierfunctie-onderzoek, nier-/urineonderzoek en ECG zal minder belangrijk worden wanneer met behulp van exome sequencing alle (bekende) genen die gehoorverlies kunnen veroorzaken in één test kunnen worden geanalyseerd (zie hoofdstuk 11). Daarbij moet echter wel onderkend worden dat op dit moment voor veel 20 genetisch overervende vormen van gehoorverlies het gen (nog) niet bekend is.

Aanbevelingen

Bij kinderen met gehoorverlies wordt aangeraden om bij de ouders audiometrie te verrichten, met name als sprake is van licht of matig gehoorverlies bij het kind. Audiometrie van de sibs kan overwogen worden bij twijfel aan het gehoor.

Bij een kind met slechthorendheid dient het volgende aanvullende onderzoek op indicatie te worden verricht:

- echo nieren bij verdenking op een syndromale oorzaak van gehoorverlies (met name bij kinderen met preauriculaire pits, een afwijking van de oorschelp, branchiale cysten of fistels, Mondini malformatie, permanent geleidings- of gemengd gehoorverlies hetgeen indicatieve afwijkingen zijn voor BOR syndroom, of bij multipele congenitale afwijkingen (MCA)).

- schildklierfunctieonderzoek als er sprake is van struma, of als er een Mondini malformatie dan wel bilateraal een EVA is gezien.
- ECG bij kinderen met zeer ernstig congenitaal perceptief gehoorverlies, met aanwijzingen voor vestibulaire afwijkingen. Geadviseerd wordt om de beoordeling van het ECG over te laten aan een daarvoor gespecialiseerde arts.

Het wordt niet aanbevolen routinematig urineonderzoek, metabool onderzoek en algemeen bloedonderzoek te verrichten, tenzij dit op grond van specifieke aanwijzingen bij lichamelijk onderzoek en anamnese geïndiceerd is.

Literatuur

- 5 Anbari, S., Isazadeh, D., Safavi, A., Alaie, M., Azizi, F. (2010). The role of dyslipidemia in sensorineural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 74 (1), 32-6.
- Ardle, B.M., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 95 (1), 14-23.
- Hone, S.W., Smith, R.J. (2002). Medical evaluation of pediatric hearing loss. Laboratory, radiographic, and genetic testing. *Otolaryngol Clinical North America* 35 (4), 751-64.
- 10 Kashtan, C.E. (2010). Collagen IV-Related Nephropathies (Alport Syndrome and Thin Basement Membrane Nephropathy). In R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan, K. Stephens (red.). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Kang, S. L., Jackson, C., Kelsall, W. (2011). Electrocardiogram screening of deaf children for long QT syndrome: are we following UK national guidelines? *J Laryngol Otol* 125 (4), 354-6.
- 15 Leenheer, E.M. de, Janssens, S., Padalko, E., Loose, D., Leroy, B.P., & Dhooge, IJ (2011). Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: proposal of a flow chart. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75 (1), 27-32.
- Lin, J.W., Chowdhury, N., Mody, A., Tonini, R., Emery, C., Haymond, J., Oghalai, J.S. (2011) Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol* 32 (2), 259-64.
- Mafong, D.D., Shin, E.J., Lalwani, A.K. (2002). Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 112 (1), 1-7.
- 20 Mauriello, D.A. et al (2011). Holter monitoring in the evaluation of congenital long QT syndrome. *PACE*;34, 110-1104.
- Morzaria, S., Westerberg, B.D., Kozak, F.K. (2005). Evidence-based algorithm for the evaluation of a child with bilateral sensorineural hearing loss. *Journal Otolaryngol* 34 (5), 297-303.
- 25 Ohlms, L.A., Chen, A.Y., Stewart, M.G., & Franklin, D.J. (1999). Establishing the etiology of childhood hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 120 (2), 159-63.

- Preciado, D.A., Lim, L.H., Cohen, A.P., Madden, C., Myer, D., Ngo, C., Bradshaw, J.K., Lawson, L., Choo, D.I., Greinwald, J.H. Jr. (2004). A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 131 (6), 804-9.
- 5 Rokicki, W., Markiewicz-Łoskot, G., Michalewska, A., Włodarczyk, W., Mizia, M. (2002). Preliminary cardiological examinations in deaf children. *Przegl Lek* 59 (9), 737-9.
- Sathyamurthy, I., Jayanthi, K., Dash, J., Srinivasan, K.N. (2009). Long QT syndrome in children with congenital deafness. *Indian Pediatric* 46 (6), 507-8.
- Smith R.J.H., Van Camp G. Pendred Syndrome/DFNB4. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews [Internet]. *Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-1998 Sep 28 [updated*
10 *2009 Apr 02].*
- Tranebjaerg L., Samson R.A., Green G.E. Jervell and Lange-Nielsen Syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2002 Jul 29 [updated 2010 Feb 23].*
- Tuncer, C., Cokkeser, Y., Komsuoglu, B., Ozdemir, R., Güven, A., Pekdemir, H., Sezgin, A.T., Ilhan, A. (2000).
15 Assessment of ventricular repolarization in deaf-mute children. *Pediatric Cardiology* 21 (2), 135-40.
- Tutar, E., Tekin, M., Uçar, T., Comak, E., Ocal, B., Atalay, S. (2004). Assessment of ventricular repolarization in a large group of children with early onset deafness. *Pacing Clinical Electrophysiol* 27 (9), 1217-20.

Hoofdstuk 8 Oogheeskundig onderzoek

Uitgangsvraag 6

Welk oogheeskundig onderzoek is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Inleiding

Bij kinderen met slechthorendheid worden vaak (rapportages van 30-60%, Johnston et al. (2009) Sharma et al. (2009) Al-Ani et al. (2009) Nikolopoulos et al. (2006) bijkomende oogheeskundige afwijkingen gezien.

Deze oogheeskundige afwijkingen kunnen algemene bijkomende afwijkingen zijn zoals bijvoorbeeld refractie-afwijkingen en los staan van het gehoorverlies, maar kunnen ook onderdeel zijn van de verschijnselen passend bij een congenitale infectie (zoals bijvoorbeeld CMV), een overkoepelende syndroom (zie tabel 1), of bij andere aandoening zoals een metabole ziekte.

Er zijn meer dan 500 syndromen/ aandoeningen bekend, waarbij oogheeskundige afwijkingen en gehoorverlies bekende symptomen zijn (LMD- London Medical Database). De meest voorkomende en/of bekende syndromen zijn CHARGE syndroom, Waardenburg syndroom, branchio-oto-renaal (BOR) syndroom, Goldenhar syndroom (ofwel oculo-auriculo-vertebrale spectrum OAVS) en Stickler syndroom (Korver et al. (2011), Morzaria et al. (2004), Toriello et al. (2004)), deletie 22q11 (velocardiofaciaal syndroom), en Down syndroom. Daarnaast is er een variatie in voorkomen en ernst van de gehoor- en oogproblemen bij deze syndromen(www.genereviews.org, www.utdol.com).

Tabel 1. Meest voorkomende syndromale vormen van gehoorverlies in combinatie met oogheeskundige afwijkingen

syndroom	Oogheeskundige afwijkingen	klinische kenmerken naast gehoorverlies
CHARGE syndroom	colobomen	hartafwijking, choane atresie, groeiretardatie en mentale- en motore retardatie, genitale hypoplasie

Usher syndroom	retina dystrofie	vestibulaire afwijkingen
Goldenhar syndroom	epibulbair dermoid	Hartafwijking, wervelafwijkingen, gelaatsasymmetrie, vormafwijkingen oorschelp en gehoorgang.
Stickler syndroom	ernstige myopie, cataract, ablatio retinae	hypoplastisch middengelaat, ingezonken neusbrug, palatoschisis, micrognathie, milde spondylo-epifysaire dysplasie, vroege artritis.
Waardenburg syndroom	pigmentafwijkingen van iris (heterochromie) , haar en huid, dystopia canthorum,	pigmentafwijkingen van huid en haar

Geconcludeerd kan worden dat oogheelkundig onderzoek bij kinderen met gehoorsverlies van belang is voor het vaststellen van eventueel bijkomende oogheelkundige afwijkingen. De aanwezigheid van specifieke oogafwijkingen kan direct leiden tot een (syndroom)diagnose of aanleiding zijn tot het verrichten van specifiek (gericht) aanvullend onderzoek. Daarnaast is het van belang dat bij aangetoonde oogafwijkingen zonodig en zo mogelijk gericht kan worden behandeld. Met name bij kinderen met slechthorendheid is een goede visus van belang in het kader van het bewerkstelligen van een optimale sociale interactie en communicatie.

- 10 Er is echter nog geen consensus waarin is vastgelegd op welke leeftijd het oogheelkundig onderzoek moet worden verricht, en waaruit dit oogheelkundig onderzoek dient te bestaan.

15 Selectie van literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Uit de search kwamen 99 artikelen. Na beoordeling van de referenties werd een aanvullende publicatie geselecteerd (Nikolopoulos et al. (2006)). In de loop van de ontwikkeling van de richtlijn werd een recent artikel (De Leenheer et al. (2011)) toegevoegd.

Samenvatting van de literatuur

- 20 In de geselecteerde artikelen worden prevalenties beschreven van oogheelkundige afwijkingen bij kinderen met slechthorendheid. Een aantal studies betroffen retrospectieve analyses van een

patiëntencohort (Johnston et al. (2009), Sharma et al. (2009)). Eén publicatie betrof een prospectieve studie (Al Ani et al. (2009)).

In de retrospectieve studies van Johnston et al. (2009) en Sharma et al. (2009) worden oogheelkundige afwijkingen gezien in respectievelijk 32% en 22% van de kinderen met perceptief gehoorverlies. Ook in de prospectieve studie van Al-Ani et al. (2009) werd een percentage van 32% gevonden.

In de beschrijvende cross sectionele studie van Bakshae werden in 32% van de slechthorende kinderen oogproblemen gezien, dit betrof een studie van kinderen tot 18 jaar. In deze groep werd ook retinitis pigmentosa gezien (Bakhshae et al. (2009)).

De gerapporteerde oogafwijkingen betreffen onder andere refractie-afwijkingen, stoornissen in oogbeweging, retina en oogzenuwproblematiek. Er was geen relatie tussen het type en de mate van slechthorendheid en het voorkomen van oogafwijkingen. De meest voorkomende oogproblemen in de genoemde studies zijn refractie-afwijkingen.

De studies vertonen belangrijke verschillen met betrekking tot definities, populatie en verricht oogheelkundig onderzoek. In bovengenoemde studies is geen eenduidige definitie voor de term oogheelkundige afwijkingen. Bijvoorbeeld Al-Ani et al. (2009) beschrijven alle gevonden oogheelkundige bevindingen, terwijl Johnston et al. (2010) onder de definitie oogheelkundige afwijking verstaat dat er correctie zou moeten plaatsvinden.

Er was ook een verschil in de onderzoekspopulatie tussen de verschillende studies. Bakhshae beschreef een cohort van 50 kinderen in de leeftijd van 3-7 jaar in een instituut voor slechthorenden. De studie van Sharma et al. (2009) betreft 226 kinderen, jonger dan 18 jaar, gezien in een universitair kinderziekenhuis. Johnston et al. (2010) verrichtten onderzoek in 77 patiënten, eveneens uit een universitair kinderziekenhuis. In deze studie werden prematuren en kinderen met een meningitis of bewezen congenitale infectie geëxcludeerd.

Nikolopoulos et al. (2006) verrichtten een systematische review van de literatuur over de combinatie van slechthorendheid en oogproblemen. Hierin worden onder andere de zwakke kanten van de retrospectieve studies belicht met de daarbij behorende lage niveaus van bewijs.

Zij vonden een hoge prevalentie van oogproblemen bij slechthorende kinderen (40-60%). Het belang van oogheelkundig onderzoek wordt in deze studie onderkend. In de studie wordt ook een advies gegeven met betrekking tot de specificatie van het oogheelkundig onderzoek. Het

belang wordt aangegeven van het eventueel herhalen van oogheelkundig onderzoek in de follow up van het slechthorende kind (retinitis pigmentosa).

5 Uit alle artikelen kwam een eenduidig advies om oogheelkundig onderzoek te verrichten bij ieder kind met slechthorendheid, ongeacht het type gehoorverlies.

Door sommigen werd gesuggereerd dit onderzoek door een oogarts gespecialiseerd in kinderoogheelkundige problematiek te laten verrichten met kennis van syndromen waarbij zowel gehoor- als visus problemen voorkomen.

10 Over het verrichten van een ERG (voor het opsporen van Usher syndroom, de meest voorkomende oorzaak van het gecombineerd voorkomen van gehoor- als oogproblemen) en over de leeftijd van uitvoeren van dit ERG onderzoek werd geen eenduidig advies gegeven. Er wordt beschreven dat dit onderzoek op jongere leeftijd onder sedatie plaatsvindt. In Australië, Queensland, werden alle slechthorende kinderen zonder diagnose op 6-jarige leeftijd verwezen voor een ERG.

15 In een retrospectieve studie van Camuglia et al. 2011 bleek een ERG in 9 % te worden verricht in het kader van slechthorendheid, in vergelijking tot een ERG in het kader van onderzoek naar nystagmus in 21%.

Follow-up van het oogheelkundig onderzoek (eventueel na een initieel niet afwijkend onderzoek) werd ook genoemd (Nikolopoulos et al.2006).

20

De Leenheer et al. (2011) geven in een flow chart weer welk diagnostisch onderzoek in het kader van etiologisch onderzoek bij een slechthorend kind zou moeten plaatsvinden. Ook in dit artikel wordt gesteld dat ieder slechthorend kind, beoordeeld moet worden door de oogarts en periodiek herhaald dient te worden, te weten: 3 maanden, en op de leeftijd van 3, 6 en 12 jaar.

25

Conclusies

Niveau 3	Er zijn duidelijke aanwijzingen dat kinderen met gehoorverlies een grotere kans hebben op oogheelkundige problemen.
	C <i>Al-Ani et al. (2009), Bakshae et al. (2009)</i>

Niveau 3	De prevalentie van oogheelkundige afwijkingen is 40-60% bij slechthorende kinderen.
	C <i>Nikolopoulos et al. (2006)</i>

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de meest voorkomende oogafwijkingen bij kinderen met gehoorverlies refractie-afwijkingen zijn.
	C <i>Johnston et al. (2010), Al-Ani et al. (2009)</i>

Niveau 4	De experts zijn van mening dat oogheelkundig onderzoek bij alle kinderen met slechthorendheid dient te worden verricht.
	C <i>Nikolopoulos et al. (2006)</i>
	D <i>De Leenheer et al. (2011)</i>

Niveau 4	De experts zijn van mening dat oogheelkundig onderzoek bij voorkeur verricht dient te worden door een oogarts.
	D <i>De Leenheer et al. (2011)</i>

Niveau 4	De Leenheer geeft aan dat het oogheelkundig onderzoek periodiek herhaald dient te worden, te weten: 3 maanden en op de leeftijd van 3, 6 en 12 jaar. Andere experts doen geen uitspraak over wanneer het oogheelkundig onderzoek dient plaats te vinden.
	Daarnaast dient op een later moment gericht oogheelkundig onderzoek naar retinitis pigmentosa verricht te worden
	C <i>Nikolopoulos et al. (2006)</i>
	D <i>De Leenheer et al. (2011)</i>

5

Overwegingen

Op grond van de (niet-Nederlandse) literatuur is duidelijk dat oogheelkundig onderzoek bij kinderen met slechthorendheid geïndiceerd is. De vraag is of de adviezen met betrekking tot het oogheelkundig onderzoek die in de literatuur gegeven worden (zoals bijvoorbeeld de flow chart van De Leenheer) direct te vertalen zijn naar de Nederlandse situatie waar de gezondheidszorg anders is georganiseerd.

Oogheelkundig onderzoek is van belang voor het mogelijk kunnen stellen van een (syndroom)diagnose, maar daarnaast ook voor adequate begeleiding van een kind met slechthorendheid omdat met name voor een kind met slechthorendheid een goede visus van essentieel belang is.

De meest voorkomende oogafwijkingen bij kinderen met slechthorendheid zijn refractieafwijkingen.

In Nederland worden alle kinderen reeds voor de leeftijd van 1 à 2 jaar gecontroleerd op mogelijk refractieafwijkingen en oogstand via de consultatiebureaus. Indien afwijkingen worden gevonden, vindt verwijzing plaats naar een orthoptist en/of een oogarts. Bij kinderen met slechthorendheid, die zeer afhankelijk zijn van het visuele systeem in verband met liplezen en gebarentaal, kan ondanks de oogheelkundige controles via de consultatiebureaus, overwogen worden om te verwijzen naar de oogarts.

Bij slechthorende kinderen kunnen oogheelkundige afwijkingen voorkomen, soms in het kader van een syndroom, die niet altijd bij deze controles opgemerkt hoeven te worden. Een oogheelkundig/orthoptisch consult is dan geïndiceerd.

Primair kan dit onderzoek gedaan worden in iedere praktijk, waar een oogarts en een orthoptisch werkzaam zijn. In voorkomende gevallen zullen zij doorverwijzen naar een hoger echelon. Verwijzingen kunnen via de bestaande procedures plaatsvinden.

De Leenheer et al. stellen dat bij ieder kind waarbij slechthorendheid is vastgesteld, oogheelkundig onderzoek dient te worden verricht, bij 3 maanden, 3, 6, en 12 jaar. De Leenheer et al. geven geen onderbouwing voor de bepaling van deze termijnen. In andere studies wordt bevestigd dat oogheelkundig onderzoek dient plaats te vinden bij de diagnose van een kind met slechthorendheid maar wordt geen exacte leeftijd waarop dit onderzoek verricht en herhaald zou moeten worden, genoemd.

De leeftijd waarop het oogheelkundig onderzoek moet worden verricht en waaruit het onderzoek moet bestaan hangt echter samen met de vraagstelling en met het moment van

diagnose van de slechthorendheid. Dit belemmert een eenduidig advies over de leeftijd waarop het oogheelkundig onderzoek dient plaats te vinden.

5 Bij (de verdenking op) oogafwijkingen/aanlegstoornissen bij een kind met slechthorendheid en eventuele andere aangeboren afwijkingen, kan uiteraard de oogarts in consult worden gevraagd onafhankelijk van het tijdstip van de diagnose gehoorverlies, zoals onder andere bij het zien van colobomen, cataract, nystagmus of bij de verdenking op een congenitale infectie.

Bij een verdenking op cataract of een congenitale infectie door CMV of Toxoplasma gondii is het van belang tijdig te verwijzen in het kader van de behandeling van deze aandoeningen.

10 Een vroege verwijzing naar een oogarts is dan belangrijk omdat bij het bestaan van een oogafwijking de visuele ontwikkeling in gevaar kan komen.

Daarnaast kunnen aanlegstoornissen van het oog een belangrijke ingang zijn voor een syndroomdiagnose (bijvoorbeeld OAV-spectrum of CHARGE syndroom). Bij een specifieke verdenking op een syndroomdiagnose heeft het de voorkeur dat het onderzoek wordt verricht door een oogarts met ervaring in dit veld.

15 Oogheelkundige verschijnselen van Usher syndroom zijn zeer variabel en kunnen zich op verschillende leeftijden openbaren. Een gericht advies wat betreft oogheelkundig onderzoek in het kader van etiologisch onderzoek bij het slechthorende kind in de richting van Usher syndroom kan op dit moment, op grond van de literatuur en op basis van de Nederlandse situatie niet worden gegeven. Bij (verdenking op) Usher syndroom, dient oogheelkundig
20 onderzoek (inclusief ERG en gezichtsveldonderzoek) plaats te vinden met daarbij het advies voor her evaluatie bij een initieel niet afwijkend oogheelkundig onderzoek. Echter, direct DNA-onderzoek kan overwogen worden bij een verdenking op Usher syndroom na adequate counseling van ouders, hiermee kan een belastend ERG-onderzoek bij het kind worden voorkomen.

25

Visusproblemen kunnen zich ook later nog ontwikkelen of een progressief beloop hebben. Daarom is het wenselijk dat het oogheelkundig onderzoek bij het slechthorende kind waarbij geen oorzakelijke diagnose is gesteld maar ook bij die kinderen met een bekend diagnose waarbij oogproblemen kunnen voorkomen, zoals Usher syndroom, wordt herhaald. Ook is het
30 van belang bij het kind alert te zijn op bijvoorbeeld veranderingen in het visuele gedrag of algemeen dagelijks functioneren, die een aanwijzing kunnen zijn voor zich ontwikkelende visusproblemen. Een ERG en gezichtsveldonderzoek voor het opsporen van een retina dystrofie

kan worden overwogen op de leeftijd van 6 jaar. Echter, over de leeftijd van verrichten van dit onderzoek bestaat in Nederland, voor zover bekend, op dit moment geen consensus.

5 Indien het een kind betreft waarbij er sprake lijkt van een non-syndromale vorm van slechthorendheid met bijvoorbeeld een (sterke verdenking op) een GJB2/6-aanleg, zou men kunnen overwegen oogheelkundig onderzoek niet (op korte termijn) te verrichten, omdat eventuele refractieafwijkingen in het algemeen via de screening op de consultatiebureaus kunnen worden opgespoord.

Aanbevelingen

10 Bij kinderen met slechthorendheid moet de mogelijkheid van een geassocieerde visuele ontwikkelingsstoornis worden overwogen en zo nodig worden gevolgd door oogheelkundige etiologische diagnostiek.

Alhoewel alle kinderen door de consultatiebureau-/schoolarts oogheelkundig gescreend worden kan overwogen worden om kinderen met slechthorendheid, die zeer afhankelijk zijn van het visuele systeem in verband met liplezen en gebarentaal, te verwijzen naar de oogarts.

Bij verdenking op een syndromale aandoening is het advies om het oogheelkundig onderzoek door een oogarts, zonodig met ervaring in pediatrisch syndromale diagnostiek, uit te laten voeren.

In het kader van behandeling wordt geadviseerd om bij ieder kind met slechthorendheid vanaf het moment van diagnose aandacht te hebben voor de visus.

Bij twijfel over een mogelijke progressieve visusstoornis in een latere fase bij een kind met slechthorendheid wordt geadviseerd een oogheelkundig onderzoek te herhalen.

15 Bij verdenking op retinale afwijkingen wordt geadviseerd een ERG onderzoek en gezichtsveld onderzoek te overwegen.

Bij onverklaarde slechthorendheid kan overwogen worden, in het kader van aanvullende syndroomdiagnostiek, het oogheelkundig onderzoek op een latere leeftijd te herhalen.

Literatuur

- Al-Ani, R. M., Mohsin, T. M., Hassan, Z. M., Al-Dulaimy, H. I. (2009). Importance of ophthalmological examination in children with congenital sensorineural hearing loss. *Saudi Med J* 30 (9), 1197-201.
- 5 Bakhshaei, M., Banaee, T., Ghasemi, M. M., Nourizadeh, N., Shojaee, B., Shahriari, S., Tayarani, H. R. (2009). Ophthalmic disturbances in children with sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266 (6), 823-5.
- Camuglia, J.E., Greer, R.M., Welch, L., Gole, G.A. (2011). Use of the electroretinogram in a paediatric hospital. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 39: 506–512
- 10 Johnston, D. R., Curry, J. M., Newborough, B., Morlet, T., Bartoszesky, L., Lehman, S., Ennis, S., O'Reilly, R. C. (2010). Ophthalmologic disorders in children with syndromic and nonsyndromic hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 136 (3), 277-80.
- Korver, A., Admiraal, R., Kant, S., Dekker, F., Wever, C., Kunst, H., Frijns, J., Oudesluys-Murphy A. (2011). Causes of Permanent Childhood Hearing Impairment. *The Laryngoscope* 121, 409-416.
- 15 Leenheer, E. M. de, Janssens, S., Padalko, E., Loose D., Leroy B. P., Dhooge, I. J. (2011). Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: proposal of a flow chart. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75 (1), 27-32.
- Morzaria, S., Westerberg, B., Kozak, F. (2004). Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 68, 1193–1198.
- 20 Nikolopoulos, T. P., Lioumi, D., Stamataki, S., O'Donoghue, G. M. (2006). Evidence-based overview of ophthalmic disorders in deaf children: a literature update. *Otol Neurotol* 27(2 Suppl 1):S1-24.
- Sharma, A., Ruscetta, M. N., Chi, D. H. (2009). Ophthalmologic findings in children with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 135 (2), 119-23.
- Toriello, H.V., Reardon, W., Gorlin, R.J. (2004). Hereditary hearing loss and its syndromes. New York-Oxford: Oxford University Press.
- 25

Hoofdstuk 9

Beeldvormend onderzoek

Uitgangsvraag 7

Welk beeldvormend onderzoek (MRI of CT-scan) is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Inleiding

Vele oorzaken van gehoorverlies kunnen worden herleid tot congenitale binnenoorafwijkingen die middels beeldvormende technieken kunnen worden aangetoond. Soms kunnen deze afwijkingen relatief aspecifiek zijn (Mondini aplasie), maar anderzijds kunnen ze soms zeer specifiek zijn (vestibulaire aplasie bij CHARGE syndroom) of het onderzoek naar de etiologie van het gehoorverlies een duidelijke richting geven (EVA bij Pendred of BOR syndroom). De aanlegstoornissen van het binnenoor kunnen aangetoond worden met CT-scan en MRI. In het algemeen wordt gesteld dat CT-scan betere beeldvorming geeft bij benige afwijkingen, zoals trauma, otosclerose, benige binnenoor afwijkingen en erosieve of destructieve lesies van het temporaal bot. MRI laat betere afbeeldingen zien van weke weefsels (membraneuze labyrint, inwendige gehoorgang, Nervus VIII, brughoek, hersenstam, cerebrum) Simons et al. (2006).

De keus van onderzoek hangt uiteindelijk af van verschillende factoren. In praktijk spelen bij de afweging vaak praktische factoren een rol, zoals leeftijd van het kind, lokale logistiek en beschikbare expertise in het verrichten en beoordeling van een bepaalde vorm van beeldvormend onderzoek. Beeldvormend onderzoek kan in geval van jonge kinderen een aanzienlijke belasting zijn voor de patiënt. Bij zeer jonge baby's kan soms een radiologisch onderzoek worden uitgevoerd na de voeding, zodat het kind rustig slaapt en bijna niet beweegt. In andere gevallen is een sedatie of narcose noodzakelijk om een kwalitatief goede beeldvorming te krijgen waarmee de vraagstelling kan worden beantwoord.

Het doel van deze uitgangsvraag is om op grond van wetenschappelijk bewijs vast te stellen welk type beeldvormend onderzoek geïndiceerd is per type slechthorendheid om de oorzaak van vroegkinderlijke doofheid te kunnen achterhalen.

Selectie van literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Hierbij kwamen 69 artikelen naar voren. Van deze artikelen bleken tien bruikbaar. Redenen voor exclusie waren onder meer: afwijkend onderwerp, een radiologische techniek bij een al gestelde diagnose, volwassenen.

Samenvatting van de literatuur

5 Lowe et al. (1997) schrijven een editorial die embryologie en anatomie, met name radiologische anatomie, toelicht zonder verdere studie van de 2 beeldvormende onderzoeken (CT-scan en MRI). Ze adviseren wel aan de hand van de algemene consensus onder experts dat CT 1^e keus is bij evaluatie van kinderen met SNHL (sensorineural hearing loss), zeker in geval van trauma en niet acute dysplasieën van het binnenoor. Bij inflammatoire en neoplastische aandoeningen is MRI beter, zeker in geval van acute onset SNHL bij een ouder kind.

10 Antonelli et al. (1999) verrichtten een retrospectief onderzoek waarin 383 CT onderzoeken in 351 kinderen zijn beoordeeld. In 31% worden duidelijke afwijkingen gezien. Ze concluderen dan dat CT-scan een hoge diagnostische waarde heeft.

Hone et al. (2002) vermelden dat de CT-scan het radiologisch onderzoek van keuze is.

15 Mafong et al. (2002) bestuderen een populatie kinderen met SNHL met onbekende etiologie maar excluderen kinderen die slechthorend zijn als gevolg van Chronisch Otitis Media, CMV, Rubella en Toxoplasmosis. Ze concluderen dat een CT-scan vaker (in 37%) tot een diagnose leidt dan laboratorium onderzoek. Ze vermelden echter dat ze op grond van hun data geen rol kunnen toekennen aan het MRI onderzoek binnen het etiologisch onderzoek. Zij beschouwen de beschikbare data hiervoor als insufficiënt.

20 McClay et al. (2008) bestudeerden enkel MRI interventie en concludeerden hieruit dat de incidentie van binnenoorabnormaliteiten, bestudeerd met MRI, naar inschatting 40% bedraagt.

25 Simons et al. (2006) vergelijken de prevalentie van CT en MRI afwijkingen bij 131 kinderen met een asymmetrisch of unilateraal gehoorverlies. Afwijkingen op de CT-scan waren aanwezig in 41% (in vergelijking met 44% in de literatuur) en op de MRI-scan waren in 30% afwijkingen zichtbaar (in vergelijking met 28-35% in de literatuur). Auteurs suggereren als eerste een CT scan te verrichten en enkel in geselecteerde gevallen een aanvullend MRI van hersenen en rotsbeen.

30 Adunka et al. (2007) bestuderen retrospectief 19 kinderen (31 oren) met een afwezige gehoorzenuw of een zeer smalle inwendige gehoorgang. Bij normale afmeting van de IAC (internal auditory canal) op CT zouden benige cochleair zenuw kanaal afwijkingen gemist kunnen worden. Auteurs vinden MRI het voorkeursonderzoek bij zeer ernstig SNHL. Indien op grond van MRI argumenten zijn voor single nerve IAC, dan kan HR CT in meer dan 50% van de gevallen afwezigheid van benig gehoorzenuw kanaal aantonen.

De artikelen van Trimble et al. (2007), Sennaroglu et al. (2002), Westerhof et al. (2001) omvatten in hun inclusie criteria zeer ernstig dove kinderen die kandidaat zijn voor cochleair implantatie. Vooraf aan deze chirurgische ingreep is CT-scan een goede preoperatieve voorbereiding. Toch vinden alle drie de studies aanvullend MRI onderzoek waardevol. Trimble et al. (2007) adviseren dan ook dual modality bestaande uit CT en MRI.

Laury et al. (2009) tonen dat bij kinderen met een unilateraal perceptief gehoorverlies (62%) veel vaker een afwijking bij MRI wordt vastgesteld dan bij een bilateraal gehoorverlies (38%).

In een recente publicatie van Lin et al. (2011) wordt de opbrengst van verschillende onderdelen van het etiologisch onderzoek weergegeven. In totaal werden bij 245 kinderen 18% binnenoorafwijkingen met CT gezien en 17% met MRI. MRI laat veel vaker afwijkingen zien bij niet genetische slechthorendheid. Kinderen die ‘geslaagd’ waren voor de neonatale gehoorscreening en een later optredende slechthorendheid hebben, tonen ook vaker afwijkingen op de MRI (23%) dan op CT-scan (8%), waarschijnlijk als gevolg van infecties of andere omgevingsfactoren. Bij syndromale slechthorendheid wordt iets vaker een afwijking op de CT-scan gevonden dan op de MRI scan (56 resp. 50%).

Er is onvoldoende wetenschappelijke basis voor het advies ten aanzien van de 1^e keus van beeldvormend onderzoek. Op grond van mening van experts lijkt CT-scan het beeldvormend onderzoek van 1^e keus bij evaluatie van kinderen met SNHL, zeker in geval van trauma en niet acute dysplasieën van het binnenoor. Bij inflammatoire en neoplastische aandoeningen is MRI beter, zeker in geval van acute onset SNHL bij oudere kinderen. Deze mening komt in meerdere artikelen terug zonder dat hiervoor wetenschappelijk bewijs wordt geleverd. De geraadpleegde artikelen voldoen dan ook niet aan de kwaliteitseisen voor een systematische review. Er zijn echter geen betere artikelen op dit gebied

Conclusies

Niveau 4	Er zijn aanwijzingen dat Dual modality screening bestaande uit MRI en CT-scan meerwaarde lijkt te hebben boven beide onderzoeken afzonderlijk <i>D</i> Trimble et al. (2007), Lin et al. (2011)
-----------------	--

Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de incidentie van binnenoorafwijkingen die met beeldvorming bij kinderen met SNHL worden vastgesteld omstreeks 40% is. <i>C McClay et al.(2008)</i>
-----------------	--

Niveau 3	Indien er op MRI argumenten voor single nerve in IAC zijn dan kan HR CT in meer dan 50% van de gevallen afwezigheid van het benig gehoorzenuw kanaal aantonen. <i>C Adunka et al.(2007)</i>
-----------------	---

Niveau 4	Bij kinderen met een unilateraal perceptief gehoorverlies (62%) wordt veel vaker een afwijking bij MRI vastgesteld dan bij een bilateraal gehoorverlies (38%). <i>D Laury et al.(2009)</i>
-----------------	--

Niveau 4	Bij kinderen met een na de neonatale periode vastgestelde gehoorverlies wordt vaker een afwijking bij MRI (23%) vastgesteld dan bij een CT-scan (8%). Bij congenitaal gehoorverliezen lijkt weinig verschil te zijn tussen de 'opbrengst' tussen CT-scan en MRI. <i>D Lin et al. (2011)</i>
-----------------	---

5

Niveau 4	Trimble et al. (2007) is van mening dat zowel een CT-scan als een MRI onderzoek verricht moeten worden om geen binnenoor abnormaliteiten te missen. <i>D Trimble et al.(2007)</i>
-----------------	---

Overwegingen

Een niet te onderschatten praktisch aspect in de pediatrie radiologie is niet goed belicht in de gelezen artikelen. Kinderen hebben vaak een sedatie of narcose nodig voor kwalitatief goede beeldvorming; lokale beschikbaarheid voor sedatie of narcose voor zulk onderzoek is sterk verschillend. Een ander aspect van CT-scan is dat bij kinderen ook gelet moet worden op de

10

stralenbelasting bij een High Resolution CT. Anderzijds is het voordeel dat deze CT kan dienen voor zowel diagnostische doelen als voor preoperatieve voorbereiding in geval van cochleaire implantatie. Hierbij moeten de opnames die bij de CT-scan worden gemaakt wel zodanig worden gekozen dat ze voor beide doeleinden geschikt zijn. De literatuur gaat niet verder in op de
5 kosteneffectiviteit van CT en MRI.

De keuze van beeldvorming (CT-scan en MRI) verschilt tussen de verschillende diagnostische teams in Nederland. Dit hangt mede samen met de logistiek en expertise binnen de teams (Uphoff, 2010). De beschikbaarheid en/of toegankelijkheid van MRI en CT in de vereiste kwaliteit
10 voor etiologisch onderzoek lijkt geen belemmering te zijn in Nederland. De voorkeur voor MRI bij asymmetrisch gehoorverlies leeft reeds bij medici mede op basis van andere studies (Preciado et al., 2005; Song et al., 2009).

Op grond van de literatuur heeft dual modality screening, bestaande uit MRI en CT-scan, de voorkeur. Gezien de belasting en impact van een MRI voor het kind is te overwegen bij bilateraal
15 gehoorverlies allereerst een CT-scan te verrichten. Inmiddels is er ook een nieuwe, zeer snelle, HR CT-scan beschikbaar (scantijd <1 sec) die veel minder stralenbelasting veroorzaakt en door de zeer korte scantijd meestal zonder sedatie of narcose kan plaatsvinden. Mocht bij CT-scan geen verklaring worden gevonden voor slechthorendheid dan kan in tweede instantie een MRI worden verricht.

20 Indien er duidelijke aanwijzingen zijn voor een congenitale middenoorafwijking of sterke aanwijzingen zijn voor een syndroom dat hiermee gepaard gaat (bijv. BOR syndroom, Treacher-Collins syndroom) heeft het de voorkeur een CT-scan te verrichten. Bij unilateraal perceptief gehoorverlies heeft een MRI scan de eerste voorkeur.

25 **Aanbevelingen**

Dual modality screening bestaande uit MRI en CT-scan kan geadviseerd worden aangezien dit meerwaarde lijkt te hebben boven beide onderzoeken afzonderlijk.

Wanneer Dual modality screening niet mogelijk is dan is het advies om in geval van bilateraal congenitaal ernstig sensorineuraal gehoorverlies sequentieel beeldvormend onderzoek te verrichten. Hierbij dient in eerste instantie een CT-scan van het binnenoor te worden verricht. Indien bij CT-scan geen aanwijzingen zijn voor de oorzaak van de slechthorend en nog twijfel bestaat over de aanwezigheid van de gehoorzenuw (diagnostisch of therapeutisch) dan kan

alsnog MRI onderzoek worden overwogen.

Wanneer Dual modality screening niet mogelijk is, is het advies om bij unilateraal perceptief gehoorverlies in eerste instantie een MRI te verrichten.

Wanneer Dual modality screening niet mogelijk is, is het advies om bij niet-congenitaal gehoorverlies in eerste instantie MRI te verrichten. Indien MRI geen afwijkingen toont, dient aanvullend CT-scan te worden overwogen.

Bij sterke aanwijzingen op congenitale middenoorafwijking of sterke verdenking op een syndroom die hiermee gepaard gaat (bijvoorbeeld BOR syndroom, Treacher Collins syndroom) is het advies een CT-scan te verrichten.

5 Literatuur

- Adunka, O. F., Jewells, V., Buchman, C. A. (2007). Value of computed tomography in the evaluation of children with cochlear nerve deficiency. *Otology & Neurotology* 28 (5), 597-604.
- Antonelli, P. J., Varela, A. E., Mancuso, A. A. (1999). Diagnostic yield of high-resolution computed tomography for pediatric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 109 (10):1642-7.
- 10 Hone, S.W., Smith, R.J. (2002). Medical evaluation of pediatric hearing loss. Laboratory, radiographic, and genetic testing. *Otolaryngologic Clinics of North America* 35 (4):751-64.
- Laury, A. M., Casey, S., McKay, S., Germiller, J. A. (2009). Etiology of unilateral neural hearing loss in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 73(3):417-27.
- Lin, J.W., Chowdhury, N., Mody, A., Tonini, R., Emery, C., Haymond, J., Oghalai, J.S. (2011) Comprehensive
15 diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol* 32 (2), 259-64.
- Lowe, L.H., Vezina, L.G., (1997). Sensorineural hearing loss in children. *Radiographics* 17 (5):1079-93.
- Mafong, D.D., Shin, E.J., Lalwani, A.K. (2002). Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 112(1):1-7.
- McClay, J.E., Booth, T.N., Parry, D.A., Johnson, R., Roland, P. (2008). Evaluation of pediatric sensorineural
20 hearing loss with magnetic resonance imaging. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 134 (9), 945-52.
- Preciado D.A., Lawson L., Madden C., Myer D., Ngo C., Bradshaw J.K., Choo D.I., Greinwald J.H. (2005). Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Journal. Otolaryngology Neurotol.* Jul;26(4):610-5.
- 25 Sennaroglu, L., Saatci, I., Aralasmak, A., Gursel, B., Turan, E. (2002). Magnetic resonance imaging versus computed tomography in pre-operative evaluation of cochlear implant candidates with congenital hearing loss. *Journal of Laryngology & Otolology* 116 (10), 804-10.

- Simons, J.P., Mandell, D.L., Arjmand, E.M. (2006). Computed tomography and magnetic resonance imaging in pediatric unilateral and asymmetric sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132, 186-192.
- 5 Song J.J., Choi H.G., Oh S.H. Chang S.O., Kim C.S., Lee J.H. (2009). Unilateral sensorineural hearing loss in children: the importance of temporal bone computed tomography and audiometric follow-up. *Otol Neurotol. Aug;30(5):604-8*.
- Trimble, K., Blaser, S., James, A.L., Papsin, B.C. (2007). Computed tomography and/or magnetic resonance imaging before pediatric cochlear implantation? Developing an investigative strategy. *Otology & Neurotology* 28 (3), 317-24.
- 10 Uphoff, N. (2010). rapport Etiologische diagnostiek: op zoek naar een speld in de hooiberg – (kneelpuntanalyse)
- Westerhof, J.P., Rademaker, J., Weber, B.P., Becker, H. (2001). Congenital malformations of the inner ear and the vestibulocochlear nerve in children with sensorineural hearing loss: evaluation with CT and MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography* 25 (5), 719-26.

15

Hoofdstuk 10

Onderzoek naar congenitale infecties

Uitgangsvraag 8

5 Welk onderzoek naar congenitale infecties is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Inleiding

10 Congenitale infecties veroorzaakt door *Toxoplasma gondii*, rubellavirus, Cytomegalovirus en *Treponema pallidum* (syfilis), kunnen de oorzaak zijn voor slechthorendheid bij kinderen. De slechthorendheid die bij een congenitale infectie optreedt, kan congenitaal zijn maar kan zich ook pas later ontwikkelen.

Tabel 1 geeft een overzicht van de geschatte incidentie voor de verschillende infecties in Nederland, de transmissie kans en het verwacht aantal kinderen dat met een congenitale infectie worden geboren. Congenitale CMV infectie is de meest frequente congenitale infectie.

15

Tabel 1: incidentie en prevalentie van congenitale infecties in Nederland.

Verwekker	Incidentie	Transmissiekans	Verwachte aantallen*
CMV Primair Reactivatie	0,50%	40% 1%	1000 (hoog percentage asymptotisch)
Toxoplasma 1e trimester 2e trimester 3e trimester	0,040-0,2%	3% 25% 70%	80-400
Rubella 1 ^e trimester +mnd 9	?	90%	?
Syfilis	?	10 – 60%**	1-5***

* bij een geboortecohort van 200.000 levend geboren kinderen.

** afhankelijk van stadium van de infectie; Weinig bekend over transmissiekans in relatie tot zwangerschapstermijn.

*** Gebaseerd op waarnemingen over de periode 2006-2008 (op de Coul et al. 2010)

Bron: vrij naar J. Remington, *Toxoplasmosis in: Remington JS, Klein JO. Infections in the fetus and newborn infant. Philadelphia: Saunders; 2001. p. 205-346 en Montoya en Liesenfeld O. Lancet, (2004).*

Om de uitgangsvraag te beantwoorden is een literatuur search verricht. Selectie van de literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Selectie vond plaats van 2000 tot 2010, en in het beloop van de richtlijn aangevuld met relevante artikelen uit 2011.

- 5 Aangezien de search voor sommige congenitale infecties weinig relevante literatuur opleverde, is een aanvullende search verricht naar publicaties waarin een expert opinion wordt gegeven met betrekking tot het onderwerp. Bij deze search is ook literatuur van vóór 2000 meegenomen.

Samenvatting van de literatuur

- 10 • Congenitale CMV infectie

Incidentie en prevalentie

In een recente studie is in Nederland een geboorte prevalentie voor congenitale CMV infectie vastgesteld van 0.54%. Dit correleert met de mate van reeds bestaande immuniteit in de populatie. Gebaseerd op de kennis van het natuurlijk verloop van een congenitale CMV infectie zullen jaarlijks naar verwachting ongeveer 1.000 kinderen geboren worden met een congenitale CMV infectie (de Vries et al. (2011). Foulon et al. (2008) hebben in België gedurende 10 jaar een prospectieve studie gedaan waarin 14.000 kinderen gescreend werden op CMV via virusisolatie uit de urine. Bij 0.53% van de kinderen werden een congenitale CMV infectie vastgesteld.

De meeste congenitale infecties met CMV verlopen asymptomatisch (Gaytant et al. (2002)). Een symptomatische beloop kan variëren met kenmerken als microcefalie, mentale retardatie en chorioretinitis. Later kunnen zich ook nog verschijnselen ontwikkelen zoals gedragsproblemen en (progressief) gehoorverlies. Van de kinderen met klinische verschijnselen van congenitale CMV bij geboorte heeft 36% gehoorverlies (Fowler et al. (1999)). Van alle kinderen met een asymptomatische congenitale CMV infectie ontwikkelt ongeveer 15% een vorm van gehoorverlies (Grosse et al. (2008)). Ongeveer de helft van de kinderen ontwikkelt het gehoorverlies pas later op de kinderleeftijd hetgeen verklaart waarom deze kinderen met een goed resultaat door de neonatale gehoorscreening komen (Fowler et al. (1999)).

Er zijn aanwijzingen dat hogere waarden van infectieus CMV in urine en CMV DNA in het bloed van kinderen met een congenitale CMV infectie en die bij de geboorte nog asymptomatisch waren, correleren met de kans om later alsnog een gehoorverlies te ontwikkelen (Boppana et al. (2005), Ross et al. (2009)).

Dollard et al. (2007) hebben in een systematisch review gekeken naar de prevalentie van neurologische symptomen, sensorische symptomen en naar mortaliteit geassocieerd met een congenitale CMV infectie. Hierin werden 15 studies beoordeeld, met in totaal bijna 18.000 gescreende kinderen. Een van de selectiecriteria van de studie was dat de detectie van de CMV-
5 infectie plaatsvond via kweek van urine of speeksel binnen drie weken na de geboorte. Uit deze analyse kwam een geboorte prevalentie van congenitale CMV van 0.7%. Wat betreft de classificatie van het gehoorverlies in deze studie werd zowel uni- als bilateraal gehoorverlies meegenomen. Conductief gehoorverlies werd buiten beschouwing gelaten.

Onderscheid werd gemaakt in een bij de geboorte symptomatische CMV groep en een bij de
10 geboorte asymptomatische CMV groep zonder rekening te houden met de zwangerschapsduur. In de symptomatische groep waren de lange termijn symptomen ernstig met vaak zowel gehoorverlies als een verstandelijke beperking. Gebaseerd op 10 follow-up studies blijkt 13.5% (34/252) van de bij geboorte asymptomatische CMV groep in de loop van de tijd verschijnselen te ontwikkelen. In 68% (24/34) van deze kinderen werd een geïsoleerd gehoorsverlies zonder
15 bijkomende verschijnselen vastgesteld. Dit houdt in dat in 9.5% van de asymptomatische kinderen sprake is van een geïsoleerd gehoorsverlies. De twee studies, waarin alleen gehoorverlies werd geëvalueerd,vermeldden een percentage van 11.9% gehoorverlies.

Congenitale CMV infectie blijkt de belangrijkste oorzaak van niet-genetische slechthorendheid
20 bij kinderen (Nance et al. (2006)).

Grosse et al. (2008) geven aan dat, op basis van een systematische review, bij 15 tot 20% van de kinderen met bilateraal matig tot ernstig gehoorverlies een congenitale CMV-infectie wordt aangetoond. In deze publicatie werd unilateraal gehoorverlies en gehoorsverliezen onder de 40dB niet meegenomen in de analyse. De auteurs vermelden dat van alle kinderen met een
25 congenitale CMV infectie ongeveer 14% een gehoorverlies ontwikkelt.

De Vries et al. (2011a) vermelden dat naar inschatting 180 kinderen per jaar op langere termijn verschijnselen zullen vertonen, waaronder gehoorverlies het meest frequent is.

In de Nederlandse Decibel studie werd een prevalentie van congenitale CMV in jonge kinderen met permanent gehoorverlies gevonden van 8%. In kinderen met ernstig gehoorverlies was de
30 prevalentie 23% (Korver et al. (2009)). Boudewyns et al. (2009) verrichten een prospectieve studie bij 98 kinderen, die niet door de neonatale gehoorscreening kwamen of waren verwezen met een niet-congenitale slechthorendheid. Bij vier (7,3%) kinderen werd met behulp van een real-time PCR CMV in het hielprikbloed gevonden.

Behandeling

In de literatuur wordt gesteld dat vroege opsporing van een congenitale CMV-infectie van belang is, omdat er dan de mogelijkheid zou zijn van behandeling met antivirale therapie (Kimberlin et al. (2003)). Daarmee zou het ontstaan van gehoorverlies of de progressie van het gehoorverlies
5 (de Vries et al. (2011b)) voorkomen kunnen worden. De Vries et al. (2011b) geven aan dat, bij gebrek aan andere studies, verder onderzoek naar het effect van antivirale therapie van belang is, evenals onderzoek naar de kosten - effectiviteit van neonatale screening op congenitale CMV. Kadambari et al. (2011) merken op dat tot op heden slechts beperkte data bekend zijn met
10 betrekking tot farmacokinetiek, risico's en bijwerkingen van behandeling met ganciclovir, vooral in prematuren en oudere kinderen. Zij vermelden dat een nieuwe gerandomiseerde studie binnenkort zal worden afgerond, waarbij ganciclovir en Valganciclovir worden vergeleken en gekeken is naar het gehoor, bijwerkingen en effect op ontwikkeling. Op dit moment zijn de gegevens nog beperkt.

Voor kinderen met een congenitale CMV infectie, geboren met ernstige systemische
15 verschijnselen of CZS symptomen, wordt antivirale behandeling geadviseerd. Zowel de Vries et al. 2011 en Kadambari 2011 geven aan dat robuuste data nodig zijn voordat antivirale behandeling als standaard aan alle opgespoorde kinderen met congenitale CMV kan worden geadviseerd. Zodra bevestigd wordt dat behandeling een gunstig effect heeft op het gehoor, zal het van belang zijn kinderen met een congenitale CMV infectie op jonge leeftijd op te sporen.

20

Laboratorium tests in urine, bloed en speeksel

Over de optimale techniek van testen op een congenitale CMV-infectie is nog geen eenduidig advies te vinden in de literatuur. De gouden standaard is de kweek op CMV in de urine van de pasgeborene afgenomen binnen 21 dagen na de geboorte. Echter dit onderzoek is niet goed te
25 automatiseren, waardoor niet elk laboratorium dit onderzoek aan kan bieden. Goede resultaten worden behaald met PCR op urine en speeksel. Zowel urine en speeksel van een pasgeborene met congenitale CMV infectie bevatten een hoge virale load zodat een zeer hoge sensitiviteit (99.7%) m.b.v. de PCR waargenomen is (Yamamoto et al. (2006), Dollard et al. (2010)).

Dollard et al. (2010) beschrijven dat PCR op urine een goede manier is om congenitale CMV vast
30 te stellen, waarbij de urine binnen 7 á 10 dagen na geboorte moet worden opgevangen. Dit kan eenvoudig thuis door ouders worden gedaan met filterpapier.

Verder geven deze auteurs aan dat de hielprik standaard wordt afgenomen. Aangezien het hielprikbloed in Nederland een aantal jaren wordt bewaard, kan dit ook gebruikt worden voor diagnostiek naar congenitale CMV bij kinderen bij wie onderzoek wordt ingezet na de periode van 21 dagen na de geboorte. In bloed worden echter lagere waarden van CMV gevonden
5 vergeleken met urine en speeksel (Dollard et al. (2010)).

Deze lage virale load en daarmee gepaard gaande lagere sensitiviteit (50-100%) van de PCR kan een nadeel zijn. Boppana et al. (2010) vonden in een grote prospectieve studie (n=20.448) een sensitiviteit van 28% bij gebruik van CMV real time PCR in hielprikbloed vergeleken met detectie van CMV in speeksel met behulp van de versnelde kweek (98%).

10 Volgens andere studies varieert de sensitiviteit van de PCR op CMV in hielprikbloed tussen 71 en 100% afhankelijk van gebruikte methode en onderzochte populatie (De Vries et al. 2009). In een klein aantal prospectieve studies, waarin CMV DNA detectie in hielprikbloed vergeleken werd met de gouden standaard (CMV kweek of CMV PCR op urine afgenomen binnen 2 á 3 weken na geboorte), werd een sensitiviteit van 34% tot 83% waargenomen (samengevat in De Vries et al.
15 2011a). Leruez-Ville et al (2011) vergeleken een PCR voor CMV op hielprikbloed met de gouden standaard van CMV detectie in urine, in 271 neonaten geboren met duidelijke symptomen van een congenitale CMV infectie of geboren na een primaire CMV infectie bij de moeder. Deze prospectieve studie in een geselecteerde populatie toonde een hoge sensitiviteit en specificiteit van 95 tot 100% van de PCR. Dit onderzoek is nog niet verricht op een grote populatie kinderen
20 met slechthorendheid (in Nederland zal een dergelijk onderzoek starten in 2012).

De sensitiviteit van de PCR op CMV hangt ook samen met de virale load in het te onderzoeken materiaal (Barbi et al. (2008), de Vries et al. (2009), de Vries et al. (2010), de Vries et al. (2011b). De virusload in het bloed blijkt bij symptomatische kinderen en bij asymptomatische kinderen met een congenitale CMV infectie die later een slechthorendheid ontwikkelen, hoger te liggen
25 dan de virale load bij asymptomatische kinderen die uiteindelijk geen verschijnselen ontwikkelen (Boppana 2005).

Eerdere studies toonden echter aan dat nog niet door alle laboratoria de gerapporteerde hoge sensitiviteit op dit moment kunnen bereiken (Barbi et al (2008), Pass et al. (2011)). De vraag blijft daarom bestaan of CMV-PCR in hielprik voldoende sensitief is voor een diagnostische test,
30 waarmee een congenitale infectie met CMV bij kinderen met slechthorendheid met voldoende betrouwbaarheid kan worden vastgesteld of uitgesloten.

Die studies die een hogere sensitiviteit in hielprikbloed rapporteren, zijn bovendien meestal verricht bij kinderen met een symptomatische congenitale CMV infectie waar je al een hogere virale load in het bloed verwacht en daarmee ook een hogere sensitiviteit.

5 Boudewyns et al. (2009) adviseren een PCR-CMV op het hielprikkaartje te verrichten in het etiologisch onderzoek van het slechthorende kind. Omdat zij in hun onderzoek ook fout-positieve resultaten hadden adviseren zij om een positieve uitslag te bevestigen met een serologisch onderzoek.

In het algemeen kan daarom gesteld worden dat wanneer een CMV niet in hielprikbloed met
10 PCR wordt aangetoond, een congenitale CMV infectie nog niet met zekerheid is uit te sluiten. Echter, De Vries et al. (2010b) berekenden dat een PCR met een sensitiviteit van 75% en een een geboorte prevalentie van 0.64% een negatieve voorspellende waarde zou hebben van 99.8%.

Naast gebruik van urine en hielprikbloed is ook het gebruik van speeksel onderzocht als
15 materiaal voor diagnostiek naar een congenitale infectie met CMV. Boppana et al. (2011) hebben detectie van CMV middels PCR in speeksel op een droge wattenstok (n=17.327) en in speeksel in een transportmedium (n=17.569) vergeleken waarbij ze een sensitiviteit vonden van respectievelijk 97.4% en 100%, en een specificiteit van respectievelijk 99.9% en 99% vonden. Bélec en Brogan (2011) vonden in een grote studie onder 34.989 pasgeborenen een
20 vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit (resp. >97% en >98%) voor speeksel op een wattenstok en speeksel in een transportmedium. Zij geven aan dat PCR op speeksel een goede methode is voor screening van neonaten op een congenitale CMV infectie.

Heel recent is een evidence based richtlijn voor detectie van congenitale CMV gepubliceerd door
Kadambari et al. (2011). Zij geven aan dat PCR op speeksel verkregen voor de leeftijd van 21
25 dagen geschikt zou kunnen zijn voor het vaststellen van een congenitale CMV infectie.

Tenslotte hebben De Vries et al. (2012) een multicenter studie verricht waarin real time CMV
PCR en urine kweek (gouden standaard) zijn vergeleken. Zij geven aan dat real time PCR
beschouwd kan worden als de gouden standaard in de diagnostiek van congenitale CMV infectie.
30 De voorkeur gaat uit naar afname van urine voor de leeftijd van 14 dagen.

- Congenitale toxoplasmose

De incidentie van congenitale toxoplasmose in Nederland is niet exact bekend. De getallen lopen uiteen van 0,4 tot 2,2 per 1000 levendgeborenen (Conyn-van Spaendonck et al, 1991, Hofhuis et al. 2011). Het laatste getal komt voort uit een regressieanalyse en betreft geen reële meting.

5 De incidentie van gehoorverlies bij een congenitale toxoplasma infectie varieert van 0 tot 26%. De incidentie zou mede bepaald worden door een eventuele eerdere behandeling van de infectie tijdens de zwangerschap (Brown et al. (2009)), verschillen in methodologie die gebruikt zijn om een congenitale toxoplasmose vast te stellen. Daarnaast lijken verschillen te bestaan in de gevolgen van een congenitale infectie met *T. gondii*, welke veroorzaakt worden door
10 stammen uit Zuid-Amerika of uit Europa (Gilbert et al (2008), Demar et al. (2011)). Vermeldenswaard is dat in een Europese meta-analyse geen significante effecten van prenatale behandelingen op de klinische gevolgen van congenitale toxoplasmose werden waargenomen (Thiébaud et al, SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, 2007). In een meer recente Europese multicenter studie (EMSCOT) wordt doofheid niet met name
15 genoemd bij de neurologische gevolgen van een congenitale infectie met *T. gondii* (Cortina-Borja et al, 2010).

- Congenitale rubella infectie

Het Congenitaal rubella syndroom (CRS) is zeldzaam. Sinds rubellavaccinatie in 1974 opgenomen
20 in het Rijksvaccinatie programma. De kans op CRS is met name aanwezig in bevolkingsgroepen waarin vanuit een levensbeschouwelijke overtuiging (religieus, antroposofen, vaccinatiesceptici) niet gevaccineerd wordt en bij allochtonen die uit een land komen waarin rubellavaccinatie later is gestart en/of een beperkt bereik heeft. Tot 2004 was de incidentie van CRS laag, maar tijdens de rubella-uitbraak in 2004/2005 zijn er infecties bij tientallen zwangeren beschreven. CRS is
25 sindsdien incidenteel gerapporteerd (Mol et al. (2006)*).

Wild et al. (1989) beschreef bij 60% van de kinderen met een congenitale rubella virus infectie een gehoorverlies. Hahné et al. (2009) rapporteerden over de Nederlandse rubella-uitbraak in 2004-2005 zelfs een hogere prevalentie van gehoorproblemen: Bij alle 11 kinderen met CRS na
30 een maternale infectie in het eerste trimester werd doofheid gemeld. Een congenitale rubellavirus infectie in het eerste trimester lijkt dus meestal gepaard te gaan met gehoorverlies. Daarnaast komen ook cataract en cardiologische afwijkingen veelal voor.

Buiten deze uitbraak is de incidentie in Nederland echter laag. Indien de moeder ooit gevaccineerd is geweest, of wanneer in het eerste trimestermonster IgG aantoonbaar is, mag de kans dat de slechthorendheid door een congenitale infectie met rubellavirus veroorzaakt wordt, als vrijwel uitgesloten worden beschouwd.

5

- Congenitale syfilis

Congenitale syfilis kan de oorzaak zijn van 'late onset' progressief gehoorverlies (Chau et al. (2009)). Congenitale syfilis is echter zeldzaam. Tot 1999 was er een meldingsplicht voor deze aandoening. Nadien werden in Nederland slechts enkele gevallen per jaar beschreven. In de periode 2006-2008 was dat tot 5 gevallen per jaar (Coul et al (2010)). De laatste jaren lijkt de incidentie van syfilis in Nederland toe te nemen (Boer, 2006), maar deze toename wordt vooral gezien bij homoseksuele mannen zodat het onzeker is of ook de incidentie van congenitale syfilis zal gaan toenemen. In Nederland worden zwangeren routinematig gescreend op deze aandoening.

15

Conclusies

Niveau 1	In diverse studies wordt het verband bevestigd tussen slechthorendheid en een congenitale CMV infectie. <i>A1 Grosse et al. (2008), Dollard et al. (2007)</i>
Niveau 3	Congenitale cytomegalovirus infectie is een belangrijke oorzaak van niet-genetische slechthorendheid bij kinderen. <i>C Nance e al. (2006), Boudewyns et al. (2009), (Korver et al. (2009)</i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat behandeling van een symptomatische congenitale infectie met CMV met antivirale middelen het ontstaan van gehoorverlies of de progressie van het gehoorverlies kan voorkomen. Echter nader onderzoek is van belang. Het nut van antivirale therapie van bij de geboorte asymptomatische kinderen is nog niet aangetoond. <i>C Bélec en Brogan (2011), Kadambari et al. (2011), De Vries et al. (2011b)</i>

Niveau 3	<p>De sensitiviteit van PCR op CMV in het hielprikkaartje varieert, afhankelijk van populatie en methode (28-100%).</p> <p>C <i>Boudewyns et al. (2009), de Vries et al. (2009), de Vries et al. (2010), Boppana et al. (2010), de Vries et al. (2011a)</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>Het lijkt waarschijnlijk dat een PCR voor CMV op het hielprikkaartje voldoende sensitiviteit en specificiteit heeft om te worden gebruikt in het etiologisch onderzoek van het slechthorende kind.</p> <p>C <i>Boudewyns et al. (2009), de Vries et al. (2009), de Vries et al. (2010), de Vries et al. (2011a), Leruez-Ville et al (2011)</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>Zowel urine als speeksel van een pasgeborene met een congenitale CMV infectie bevat een hoge virale load en geeft een zeer hoge sensitiviteit (99.7%) bij PCR</p> <p>C <i>Yamamoto et al. (2006), Dollard et al. (2010).</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>Detectie van CMV middels PCR in speeksel heeft een zeer hoge sensitiviteit (> 97%)</p> <p>C <i>Boppana et al. (2011), Bélec en Brogan (2011)</i></p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Het lijkt waarschijnlijk dat PCR op speeksel, afgenomen voor de leeftijd van 21 dagen, de meest aangewezen detectiemethode is voor congenitale CMV, gezien de hoge sensitiviteit en eenvoudige wijze van afname.</p> <p>C <i>Bélec en Brogan (2011), Boppana et al. (2011), Kadambari et al. (2011)</i></p>
-----------------	--

5

Niveau 3	<p>Real-time PCR op urine afgenomen binnen de eerste twee levensweken kan beschouwd worden als een gouden standaard in de diagnostiek van congenitale CMV.</p> <p>C <i>de Vries et al. (2012)</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	<p>De incidentie van congenitale syfilis en rubella is laag.</p> <p>C <i>Kortbeek et al. (2009), Coul et al. (2010), Hofhuis (2011)</i></p>
-----------------	---

Niveau 3	De kans op gehoorproblemen bij een congenitale rubella infectie lijkt hoog. <i>C Boudewyns et al. (2009), Hahne et al. 2009</i>
-----------------	--

Overwegingen

Algemeen

- 5 In hoeverre en in welke richting onderzoek naar een congenitale infectie in het etiologisch onderzoek dient te worden ingezet, zal ook bepaald worden door de anamnese en de daarbij behorende verdenking op een mogelijk congenitale infectie als oorzaak voor het gehoorverlies. Naarmate het gehoorverlies op latere leeftijd gesteld wordt, is het lastiger een diagnose van een congenitale infectie te stellen. Een congenitale infectie kan echter wel uitgesloten worden indien
- 10 op dat moment moeder of kind nog geen antistoffen hebben tegen de mogelijke verwekker. De genoemde incidentiecijfers voor gehoorverlies bij een congenitale CMV infectie en congenitale toxoplasmose lijken erg hoog. Bij dergelijk hoge incidenties zou men in de in de praktijk vaker geconfronteerd moeten worden met gevallen van congenitale toxoplasmose. Mogelijk dat deze ogenschijnlijke discrepantie deels veroorzaakt wordt doordat een aanzienlijk
- 15 deel van de congenitaal geïnfecteerde kinderen geen symptomen heeft.

CMV-onderzoek

- Tijdens de zwangerschap is detectie van CMV door middel van PCR uitgevoerd op vruchtwater bewijzend voor een congenitale infectie met CMV. Na de geboorte is de meest
- 20 sensitieve en specifieke methode voor het aantonen van een congenitale CMV infectie een CMV PCR bepaling op urine afgenomen in ieder geval binnen 21, maar bij voorkeur binnen 14 dagen na de geboorte. Alternatieve methoden zijn een CMV PCR op een keel wat of speeksel afgenomen direct na geboorte, of een CMV PCR uitgevoerd op een hielprikkaartje of een CMV PCR uitgevoerd op vruchtwater. Zoals beschreven is de sensitiviteit van CMV op hielprikkaartje
- 25 in het algemeen veel lager dan in speeksel en urine. Aantonen van CMV in urine en speeksel na deze periode van 20 dagen kan ook passen bij een infectie die rond of na de geboorte is opgelopen. Dit geldt zowel voor viruskweek, PCR, als ook het aantonen van IgM antistoffen tegen CMV.
- 30 Bij vastgesteld gehoorverlies kan het kind zelf of de moeder getest worden op de aanwezigheid van antistoffen tegen CMV in bloed. Indien deze niet worden aangetroffen is een congenitale

infectie met CMV uitgesloten. Indien IgG tegen CMV in het bloed wordt aangetroffen is het moeilijk om onderscheid te maken tussen een postnataal opgelopen infectie of een congenitale infectie. De infectie kan ook via moedermelk zijn doorgegeven. De seroprevalentie neemt ook toe met de leeftijd, waardoor bij oudere kinderen de kans op een positieve IgG hoger zal zijn. De seroprevalentie is in een allochtone populatie in het algemeen hoger dan in een autochtone populatie. Bij positieve IgG moet overwogen worden om het hielprikbloed te testen op aanwezigheid van CMV.

Een belangrijk punt is dat de lage virusload van bloed uit het hielprikkaartje kan leiden tot een lage sensitiviteit van PCR van CMV in gedroogd hielprikbloed. Dit houdt in dat met PCR voor CMV op hielprikbloed een congenitale CMV infectie niet met zekerheid als oorzaak voor de slechthorendheid kan worden uitgesloten.

Een PCR voor CMV op het hielprikkaartje is een eenvoudige, snelle, weinig kostbare test, waarbij niet opnieuw materiaal van het kind hoeft te worden afgenomen, omdat het hielprikbloed kort na de geboorte is afgenomen en opgeslagen. Ouders dienen toestemming te geven om het hielprikkaartje op te vragen bij het RIVM en dan de PCR-analyse uit te voeren. Kanttekening is dat de hielprikkaartjes in Nederland 5 jaar bewaard worden. Indien gehoorproblemen ontstaan na de leeftijd van 5 jaar, kan dit onderzoek niet meer verricht worden. Een bewaartermijn van het hielprikkaartje >5 jaar kan een voordeel zijn in de diagnostiek naar congenitale CMV bij kinderen met slechthorendheid.

Indien na een negatieve PCR-test, toch de verdenking blijft bestaan op een CMV-infectie, kan er in urine of speeksel nog een PCR gedaan worden omdat in deze materialen een hogere virale load aanwezig is dan in bloed. CMV kan na een congenitale infectie gedurende meerdere jaren na de geboorte uitgescheiden worden in speeksel of urine (Stagno et al. (2001)).

Gezien de aanzienlijke incidentie van (progressieve, later ontstane) slechthorendheid bij een congenitale CMV-infectie en de mogelijkheden van antivirale therapie wordt momenteel gespeculeerd over het opnemen van het onderzoek naar CMV in het neonatale screeningsprogramma (de Vries et al. (2011b)). De Vries et al. (2011b) benadrukken daarbij het belang van wetenschappelijk onderzoek naar het effect van antivirale therapie bij congenitale CMV en de kosteneffectiviteit van neonatale screening op CMV. Op dit onderwerp wordt verder

niet ingegaan in deze uitgangsvraag. Mocht besloten worden tot neonatale screening op congenitale CMV, dan kan dit wel van invloed zijn op het etiologisch onderzoek bij slechthorendheid.

- 5 De mogelijkheid van behandeling zal een reden zijn om bij slechthorende kinderen, bij wie bij de neonatale gehoorscreening gehoorverlies is gevonden, een congenitale infectie al in de vroege fase als oorzaak aan te tonen of uit te sluiten.

10 Wanneer de sensitiviteit van PCR in hielprikbloed in de uitvoerende laboratoria vergelijkbaar is met PCR in speeksel is het advies standaard PCR in hielprikbloed te verrichten om een congenitale CMV vast te stellen of uit te sluiten. Op lokaal niveau moet dus worden bepaald welke detectiemethode kwalitatief en logistiek haalbaar is.

15 Belangrijk is te realiseren dat de incidentie van congenitale CMV relatief hoog is en niet alle kinderen met congenitale CMV een congenitale slechthorendheid hebben (zie tabel 1). Het is mogelijk dat kinderen met een congenitale CMV infectie een andere bijkomende oorzaak hebben voor het gehoorverlies dat is vastgesteld. Dit houdt in dat bij vaststellen van een congenitale CMV ook andere mogelijke oorzaken nog moeten worden overwogen.

20 Bovenstaande overwegingen worden weergegeven in het flowdiagram aan het eind van dit hoofdstuk. Hierbij moet worden opgemerkt dat dit flowdiagram een resultaat is van praktische haalbaarheid en meest optimale diagnostiek.

Aanbevelingen

25 Het advies is ieder slechthorend kind, ongeacht het type en de mate van gehoorverlies, te onderzoeken op congenitale CMV, tenzij er reeds een andere aangetoonde/suspecte oorzaak is voor het gehoorverlies.

Er kan geen definitieve aanbeveling worden gegeven voor de meest optimale manier van testen aangezien de meest optimale manier van de screening op CMV in het etiologisch onderzoek nog bepaald dient te worden. Er zijn aanwijzingen dat voor kinderen met slechthorendheid PCR voor CMV op het hielprikkaartje of op speeksel afgenomen binnen 14 dagen na de geboorte afgenomen goede methoden zijn om een congenitale CMV infectie aan te tonen.

Geadviseerd wordt lokaal de meest optimale logistiek te bepalen met betrekking tot het aantonen van een congenitale CMV infectie.

Bij een kind jonger dan 14 dagen wordt geadviseerd speeksel-of urineonderzoek naar CMV te doen.

Bij een kind ouder dan 14 dagen kan het algoritme worden gevolgd zoals aan het einde van dit hoofdstuk wordt weergegeven.

Het screenen op congenitale rubella, syfilis en toxoplasmose in het etiologisch onderzoek is wenselijk indien in de voorgeschiedenis aanwijzingen zijn voor een van deze infecties (o.a. anamnestic aanwijzingen voor een recent doorgemaakte infectie, niet gevaccineerden, ongecontroleerde zwangerschappen).

Literatuur

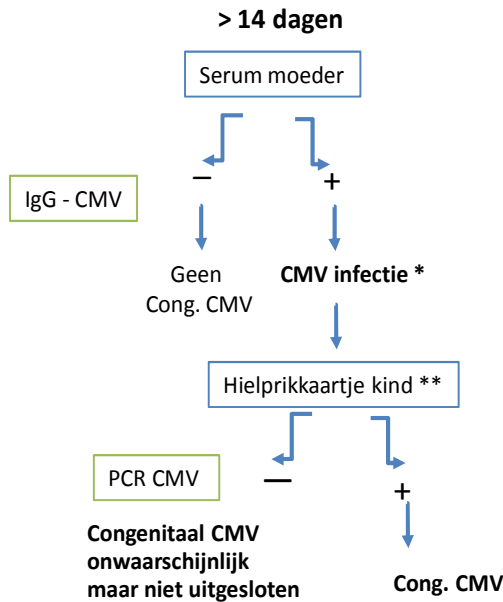
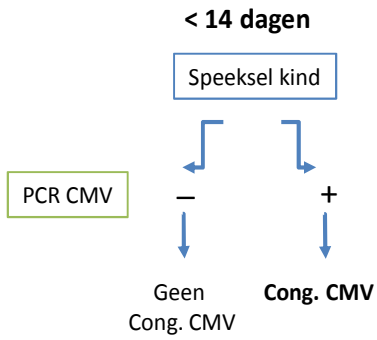
- 5 Barbi, M., Binda, S., Caroppo, S. (2006). Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol* 16 (6), 385-92.
- Barbi M, MacKay WG, Binda S, van Loon AM. (2008) External quality assessment of cytomegalovirus DNA detection on dried blood spots. *BMC Microbiol.* 8, 8:2.
- Beuker, R. J., Laar, M. J. W. van de, Rijlaarsdam, J. (2001). Het voorkomen van syfilis in Nederland. Serie SOA in Nederland, deel 3. *Infectieziekten Bulletin* 12, 153-8.
- 10 Boer, I. M. de, Laar, M. J. W. van de. (2006). Voorlopige soacijfers 2005. Toename van Chlamydia en HIV. SOA-peilstation. *Infectieziekten Bulletin* 17, 129-131.
- Boppana, S. B., Ross, S. A., Novak, Z., Shimamura, M., Tolan, R. W. Jr, Palmer, A. L., Ahmed, A., Michaels, M. G., Sánchez, P. J., Bernstein, D. I., Britt, W. J., & Fowler, K. B. (2010). National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 303(14), 1375-82.
- 15 Boppana, S.B., Ross, S.A., Shimamura, M., Palmer, A.L., Ahmed, A., Michaels, M.G., Sánchez, P.J., Bernstein, D.I., Tolan, R.W. Jr, Novak, Z., Chowdhury, N., Britt, W.J., Fowler, K.B. (2011). National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl. J Med* 364 (22), 2111-8.
- 20 Boudewyns A., Declau, F., Smets K., Ursi D Eyskens, F., Van den Ende, F., Van de Heyning P. (2009). Cytomegalovirus DNA Detection in Guthrie Cards: Role in the Diagnostic Work-Up of Childhood Hearing Loss. *Otology & Neurotology* 30, 943-949.
- Bélec L, Brogan TV. (2011) Real-time PCR-based testing of saliva for cytomegalovirus at birth. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 9, 1119-24.
- 25 Brown, E. D. Chau, J. K., Atashband, S., Westerberg, B. D., Kozak, F. K. (2009). A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73 (5), 707-11.

- Chau, J., Atashband, S., Chang, E., Westerberg, B. D., & Kozak, F. K. (2009). A systematic review of pediatric sensorineural hearing loss in congenital syphilis. *Int. J Pediatr Otorhinolaryngol* 73 (6), 787-92.
- Cortina-Borja et al. (2010). Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. *Plos Medicine*, 7:pii: e1000351
- 5 Coul et al. (2010). Prenatale screening op hiv, hepatitis B en syfilis in Nederland effectief. *Nederlands Tijdschrift v Geneeskunde* 154:A2175.
- Demar M. et al, (2011). *Clin Microbiol Infect.* Aug 17.
- Dollard, S. C., Grosse, S. D., & Ross, D. S. (2007). New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 17 (5), 355-63.
- 10 Dollard, S.C., Schleiss, M.R., Grosse, S.D. (2010) Public health and laboratory considerations regarding newborn screening for congenital cytomegalovirus. *J Inher Metab Dis.* 33(Suppl 2), S249-54.
- Foulon, I., Naessens, A., Foulon, W., Casteels, A., Gordts, F. (2008) A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *Journal Pediatric.* 153 (1), 84-8.
- 15 Gaytant, M. A., Steegers, E. A., Semmekrot B. A., Merkus, H. M., Galama, J. M. (2002). Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv* 57 (4), 245-56.
- Gaytant, M. A., Steegers, E. A., Cromvoirt, P. L. van, Semmekrot, B. A., Galama, J. M. (2000). Incidence of herpes neonatorum in Netherlands. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 144 (38), 1832-6.
- 20 Gilbert RE et al (2008). *PloS Negl Trop Dis*, 2:e277
- Göhring K, Dietz K, Hartleif S, Jahn G, Hamprecht K. (2010) Influence of different extraction methods and PCR techniques on the sensitivity of HCMV-DNA detection in dried blood spot (DBS) filter cards. *J Clin Virol.* 48, 278-81
- Grosse, S. D., Ross, D. S., & Dollard, S. C. (2008). Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 41 (2), 57-62.
- 25 Hahné, S., Macey, J., Binnendijk, R. van, Kohl, R., Dolman, S., Veen, Y. van der, Tipples, G., Ruijs, H., Mazzulli, T., Timen, A., Loon, A. van, Melker, H. de (2009). Rubella outbreak in the Netherlands, 2004-2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J* 28 (9), 795-800.
- Halwachs-Baumann G, Genser B, Pailer S, Engele H, Rosegger H, Schalk A, Kessler HH, Truschnig-Wilders M. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 2002 Dec;25 Suppl 3:S81-7
- 30 Havelaar, A. H., Kemmeren, J. M., Kortbeek, L. M. (2007). Disease burden of congenital toxoplasmosis. *Clin Infect Dis* 44 (11), 1467-74.
- Hofhuis, A., Pelt, W. van, Duynhoven Y. T. van, Nijhuis C. D., Mollema, L., Klis, F. R. van der, Havelaar, A. H., Kortbeek, L. M. (2011). Decreased prevalence and age-specific risk factors for *Toxoplasma gondii* IgG antibodies in The Netherlands between 1995/1996 and 2006/2007. *Epidemiol Infect* 139 (4), 530-8.
- 35 Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. (2011) Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev.* 87, 723-8.

- Kimberlin, D. W., Lin, C. Y., Sánchez, P. J., Demmler, G. J., Dankner, W., Shelton, M., Jacobs, R. F., Vaudry, W., Pass, R. F., Kiell, J. M., Soong, S. J., Whitley, R. J., National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. (2003). Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143 (1), 16-25.
- 5 Kortbeek L.M., Hofhuis A., Nijhuis C.D., Havelaar A.H. (2009). Congenital toxoplasmosis and DALYs in the Netherlands. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Mar;104(2):370-3.
- Korver, A. M., de Vries, J. J., Konings, S., de Jong, J. W., Dekker, F. W., Vossen, A. C., Frijns, J. H., Oudesluyt-Murphy, A. (2009). DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol* 46 Suppl 4, S27-31.
- 10 Leruez-Ville M, Vauloup-Fellous C, Couderc S, Parat S, Castel C, Avettand-Fenoel V, Guilleminot T, Grangeot-Keros L, Ville Y, Grabar S, Magny JF. (2011) Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots. *Clin Infect Dis*. 52,575-81.
- 15 Mol, A. C. de, Vrancken, S., Eggink, A. J., Verduyn Lunel, F. M., Warris, A. (2006). De eerste pasgeborene met congenitaal rubella syndroom tijdens de rubella-epidemie in Nederland in 2004/05. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde* 150, 741-6.
- Montoya JG, Liesenfeld O. (2004) Toxoplasmosis. *Lancet* 363, 1965-76. Nance, W. E., Lim, B. G., Dodson, K. M. (2006). Importance of congenital cytomegalovirus infections as a cause for pre-lingual hearing loss. *J Clin Virol* 35, 221-5.
- 20 Pass RF. (2011). Dried blood spots and universal newborn screening for congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 52, 582-4.
- Ross, S.A, Novak Z., Fowler K.B. , Arora N, Britt W.J.,Boppana S.B. Cytomegalovirus bloodviral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J*. 28, 588-592.
- 25 Schatorjé, E. J. H., Bruijn, M., Op de Coul, M. E., Busar, J. O. O. (2007). Klinische les : Preventie en behandeling van congenitale syfilis. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*151, 2241-7.
- Stagno S. (2001) Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO. *Infections in the fetus and newborn infant*. Philadelphia: Saunders; p. 389-424
- Thiébaud et al. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet*, 2007;369:115 - 122
- 30 Vries J. J. de, Claas E. C., Kroes A. C., Vossen A. C.(2009) Evaluation of DNA extraction methods for dried blood spots in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*.;46 Suppl 4:S37-42.
- Vries JJ de, Vossen AC, Kroes AC. 2010 Screening newborns for congenitalcytomegalovirus infection. *JAMA*. Jul 28;304(4):407; author reply 408.
- 35 Vries JJ de, Korver A. M., Verkerk P. H., Rusman L, Claas E. C., Loeber J. G., Kroes A. C., Vossen A. C. (2011a) Congenital cytomegalovirus infection in the Netherlands: Birth prevalence and risk factors. *J Med Virol*.83:1777-82.

- Vries J. J. de, Vossen A. C., Kroes A. C., van der Zeijst B. A. (2011b) Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol.* 21:54-61
- de Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, Claas EC, Kroes AC, Vossen AC. (2012) Real-time PCR versus viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.*53:167-70
- 5
- Westerberg B. D., Atashband S., & Kozak F. K. (2008). A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72 (7), 931-7.
- Wild, N. J., Sheppard, S., Smithells, R. W., Holzel, H., Jones, G. (1989). Onset and severity of hearing loss due to congenital rubella infection. *Arch Dis Child* 64 (9), 1280-3.
- 10
- Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Marin LJ, Brito RM, Oliveira PF, Coelho TB. (2006) Is saliva as reliable as urine for detection of cytomegalovirus DNA for neonatal screening of congenital CMV infection? *J Clin Virol.*36, 228-30

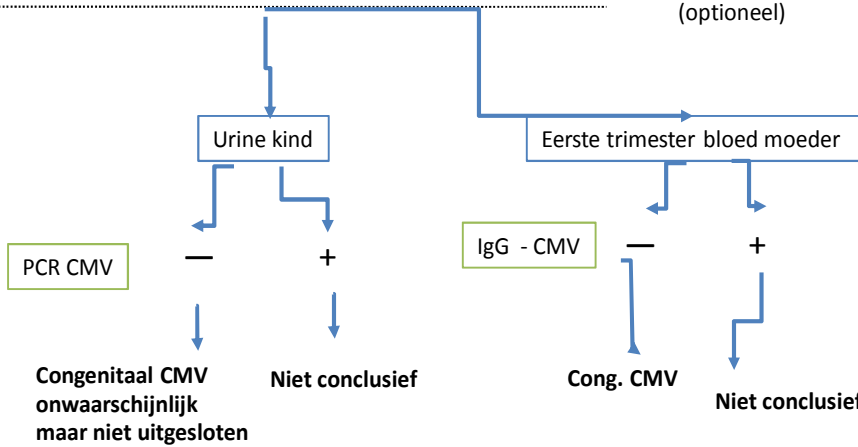
15



* kan zowel een congenitale CMV als postnatale CMV infectie betreffen.

** Hielprik – Een negatieve uitslag bij PCR CMV sluit een congenitale CMV infectie niet uit.

Mogelijke vervolgstappen (optioneel)



Algoritme CMV infectie

Hoofdstuk 11 Moleculair genetisch onderzoek

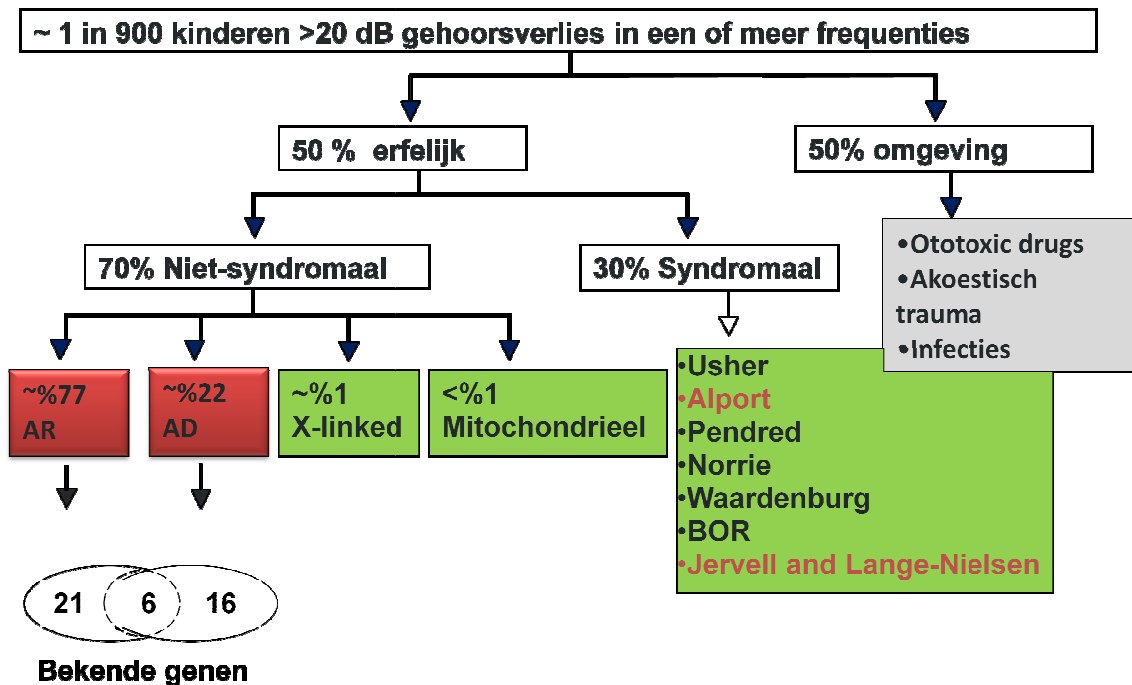
Uitgangsvraag 9

Welk moleculair genetisch onderzoek is binnen het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid van belang?

Inleiding

Volgens recente inzichten bestaan er meer dan 400 verschillende soorten genetische doofheid. Tot op heden zijn er tientallen genen voor syndromaal en non-syndromaal gehoorverlies ontdekt (Kochhar et al.(2007), <http://hereditaryhearingloss.org>). In de literatuur bestaat een grote mate van diversiteit in samenstelling van otogenetische onderzoeksgroepen, in onderzoeken en onderzoeksprotocollen. Daardoor verschillen de getallen die gevonden worden voor de verdeling tussen erfelijk en niet-erfelijk aanzienlijk. Ook voortschrijdend inzicht door nieuwe onderzoekstechnieken en verandering in zorg in de tijd zullen hierin waarschijnlijk een rol spelen.

In het algemeen wordt aangenomen dat 50-55% van de oorzaken van slechthorendheid/doofheid op kinderleeftijd erfelijk bepaald is en 45-50% niet erfelijk (Kochhar et al.(2007), MacArdle et al (2010), Morton et al (2006)). Binnen de erfelijke groep is ongeveer 75-85% autosomaal recessief, 15-25% autosomaal dominant, 1-4% X-linked en 1-2% mitochondrieel bepaald. Van de erfelijk gehoorverliezen zijn ongeveer 30% syndromaal en 70% non-syndromaal. Deze getallen weergegeven in figuur 1 zijn gebaseerd op aannames.



Figuur 1

Een systematic review van Morzaria et al. (2004) vermeldt de volgende getallen: onbekend 37,7%, genetisch nonsyndromaal 29,2%, prenataal 12%, perinataal 9,6%, postnataal 8,2%, genetisch syndromaal 3,2%. Korver et al. (2011) vinden een erfelijke oorzaak in 30%, een verworven oorzaak in 30%, en onbekend in 24%. Zij hadden een restgroep van 7%, waarbij de diagnose niet goed te classificeren was. Vermeldenswaard is dat in deze studie systematisch onderzoek gedaan is naar CMV en DNA-afwijkingen. Admiraal (2011) komt tot non-syndromaal autosomaal recessief gehoorverlies in 22%, nonsyndromaal autosomaal dominant in 18%, 27% syndromaal, 7% niet te classificeren oorzaak van gehoorverlies en 26% onbekend in 489 patiënten in een otopogenetisch spreekuur.

Het lijkt waarschijnlijk dat de groep van kinderen waarbij de oorzaak als “onbekend” geassocieerd wordt er mogelijk toch een genetische oorzaak zal zijn.

Wanneer omgevingsfactoren zoals CMV of teratotoxiciteit zijn uitgesloten, is het stellen van de juiste erfelijke diagnose van belang voor de patiënt, de ouders en eventueel verdere familie. Stellen van deze genetische diagnose is echter niet altijd eenvoudig, omdat (niet syndromale) slechthorendheid genetisch zeer heterogeen is. Hierbij kan mogelijk het specifieke fenotype behulpzaam zijn, zoals onder andere de vorm van het audiogram, de leeftijd van onset, en de ernst van het gehoorverlies.

Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van onderzoek naar de genotype-fenotype relaties, waarbij de ARTA (Age Related Typical Audiogram) een belangrijke rol speelt. Op basis van de vorm van het audiogram, (bijvoorbeeld hoge tonenverlies, komvormig verlies of juist lage tonenverlies), en door onderscheid te maken tussen progressief of stationair gehoorverlies, en
5 door andere kenmerken zoals de leeftijd van aanvang en de ernst van het gehoorverlies kan een eerste keuze gemaakt worden voor het testen van specifieke genen (Admiraal et al. (2008). Preciado et al. (2004, 2005) geven aan dat GJB2 screening meer oplevert bij ernstiger gehoorverliezen dan milde slechthorendheid. In een recente publicatie van Lin et al. (2011) blijkt de opbrengst van GJB2/6 analyse significant hoger in niet-syndromale slechthorendheid (22%)
10 ten opzichte van syndromale slechthorendheid (0%). Slechts bij 1 patiënt van de 33 patiënten met een GJB2 mutatie had afwijkingen van het binnenoor.

Wanneer sprake is van syndromale doofheid, is het meestal eenvoudiger te bepalen welk moleculair genetisch onderzoek moet plaatsvinden.

15

Voor deze uitgangsvraag is een literatuur search verricht. Selectie van literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Het ruwe aantal van 258 referenties is beperkt met floating subheadings etiologie en diagnostiek (sensitief). Het totaal aantal referenties was 114. Er is behalve op Pendred niet op specifieke
20 aandoeningen/syndromen gezocht, omdat Pendred na DFNB1 de meest voorkomende oorzaak van vroegkinderlijke slechthorendheid is. Deze 114 referenties zijn op titel en abstract bekeken, hiervan bleken vier artikelen bruikbaar. Deze zijn opgenomen in de evidence tabel. Op grond van eigen kennis en referenties is nog een internetbron toegevoegd.

Criteria bij de selectie van de literatuur zijn geweest: grootte van de studipopulatie, mate van
25 bewijs (inclusie van reviews en richtlijnen), onderwerp (genetische achtergrond van slechthorendheid), artikel niet ouder dan 10 jaar en het artikel geeft mogelijk antwoord op de uitgangsvraag. Verder moest het mogelijk zijn de volledige tekst van het artikel in te zien.

Samenvatting van de literatuur

30 In de literatuur die hier besproken wordt, wordt uitgegaan van bilateraal gehoorverlies. Unilateraal gehoorverlies gaat vaak samen met een structurele afwijking, of is geassocieerd met een specifiek syndroom (bijvoorbeeld Waardenburg type 2). Vaak is ook sprake van een verworven oorzaak.

Autosomaal recessieve, niet syndromale congenitale/prelinguale slechthorendheid, of sporadische patiënten met niet syndromale congenitale/prelinguale slechthorendheid.

Uit de literatuur blijkt dat wanneer er een genetische oorzaak vermoed wordt bij
5 vroegkinderlijke niet-syndromale doofheid met een mogelijk autosomaal recessief
overervingspatroon in verreweg de meeste gevallen een mutatie gevonden kan worden in het
DFNB1 locus (GJB2/GJB6). De getallen lopen uiteen voor de Kaukasische bevolking van 19% in
een relatief ongeselecteerde populatie (eigen waarneming, LH) tot 35% (Pandya (2004), Hutchin
et al.(2005)) in sibpairs met niet-syndromale doofheid. De aanbeveling is dan ook om te
10 beginnen met dit locus als er genetisch getest gaat worden (Mac Ardle et al. (2010)).

Als tweede gen komt SLC26A4 naar voren, waarbij vaak ook een EVA (verwijd vestibulair
aquaduct) gevonden wordt (Pendred syndroom), hiermee valt dit gen dan ook onder de
syndromale slechthorendheid. De andere bekende genen voor DFNB (autosomaal recessieve,
niet-syndromale doofheid) zijn veel minder vaak gemuteerd. In volgorde zou dat zijn MYO15A
15 (DFNB3), OTOF (DFNB9), CHD23 (DFNB12) en TMC1 (DFNB7/11) (Hilgert et al. (2009)). Kinderen
met mutaties in het OTOF gen kunnen in de eerste twee levensjaren zich presenteren als
auditieve neuropathie met afwezige ABR (auditieve hersenstam responsies) en aanwezige OAE
(Oto-acoustische emissies). Auditieve neuropathie kan ook veroorzaakt worden door mutaties in
het PJVK (pejvakin) gen (DFNB59). Echter, de prevalentie van deze mutaties is niet bekend, en
20 waarschijnlijk zeer laag.

Kinderen met Usher syndroom kunnen zich presenteren als een niet-syndromale
slechthorendheid, omdat de bijbehorende retinitis pigmentosa pas op latere leeftijd ontstaat.
Aanwijzingen voor Usher syndroom kunnen zijn congenitale volledige doofheid en laat leren
lopen (vestibulaire areflexie bij Usher type 1) of een prelinguaal gehoorverlies (met een
25 downsloping audiogram) van 60-80dB (Usher type 2).

Patiënten met een niet-syndromale, autosomaal dominante vorm van slechthorendheid.

Bij autosomaal dominante niet-syndromale doofheid is met name de vorm van het audiogram en
de leeftijd van onset van belang voor het bepalen van welk gen getest moet worden (zie tabel;
30 uit Smith (2010) GeneReviews). Omdat de frequentie van mutaties in het DFNB1 locus in de
bevolking hoog is, kan er echter in families met slechthorendheid in meerdere generaties, toch
sprake zijn van een autosomaal recessieve overerving met mutaties in dit locus.

Overzicht autosomaal dominante niet-syndromale loci en de betrokken genen

<i>Locus Name</i>	<i>Gene Symbol</i>	<i>Onset/Decade</i>	<i>Audioprofile</i>
DFNA1	DIAPH1	Postlingual/1st	Low frequency progressive
DFNA2	KCNQ4	Postlingual/2nd	High frequency progressive
DFNA2B	GJB3	Postlingual/4th	High frequency progressive
DFNA3	GJB2	Prelingual	High frequency progressive
	GJB6		
DFNA4	MYH14	Postlingual	Flat/gently downsloping
DFNA5	DFNA5	Postlingual/1st	High frequency progressive
DFNA6/14/38	WFS1	Prelingual	Low frequency progressive
DFNA8/12	TECTA		Mid-frequency loss
DFNA9	COCH	Postlingual/2nd	High frequency progressive
DFNA10	EYA4	Postlingual/3rd, 4th	Flat/gently downsloping
DFNA11	MYO7A	Postlingual/1st	
DFNA13	COL11A2	Postlingual/2nd	Mid-frequency loss
DFNA15	POU4F3	Postlingual	High frequency progressive
DFNA17	MYH9	Postlingual	High frequency progressive
DFNA20/26	ACTG1	Postlingual	High frequency progressive
DFNA22	MYO6	Postlingual	High frequency progressive
DFNA23	SIX1	Prelingual	Downsloping
DFNA25	SLC17AB	Postlingual/2nd-6th decades	High frequency progressive
DFNA28	TFCP2L3	Postlingual	Flat/gently downsloping
DFNA36	TMC1	Postlingual	Flat/gently downsloping
DFNA39	DSPP	Postlingual	High frequency progressive
DFNA44	CCDC50	Postlingual	Low to mild frequencies progressive
DFNA48	MYO1A	Postlingual	Progressive
DFNA50	MIR96	Postlingual/2nd	Flat progressive
DFNA51	TJP2 & FAM189A2	Postlingual/4th	High frequency progressive

Uit: R. Smith, Genetests/GeneReview 2010

Mitochondriële overerving

Slechthorendheid kan ook veroorzaakt worden door (specifieke) mutaties in het mitochondriële DNA, maar de prevalentie daarvan onder patiënten met vroegkinderlijke doofheid is niet hoog.

Daarom wordt testen hiervoor slechts aangeraden onder de volgende voorwaarden (MacArdle et al. (2010):

- Er is sprake van postlinguaal progressief gehoorverlies, en/of gehoorverlies na gebruik van aminoglycosiden, als eerst aangewezen mutatie is de m.1555A>G te onderzoeken, eventueel gevolgd door de andere beschreven mitochondriële mutaties.
- Een familieverhaal waarbij overerving via de maternale lijn plausibel is, is een reden om te testen op mitochondriële mutaties.

Syndromale slechthorendheid

Voor de syndromale vormen van doofheid is het eenvoudiger te bepalen welke genen getest moeten worden vanwege de bijkomende klinische verschijnselen. Relatief vaker voorkomend

zijn Waardenburg Syndroom (autosomaal dominant, oa PAX3, MITF), Pendred Syndroom (autosomaal recessief, SLC26A4), Alport syndroom (COL4A5, X-gebonden, COL4A3, autosomaal dominant) en Mohr-Tranebjaerg (TIMM8A, X-gebonden) (zie de online overzichten bij Genetests, Smith et al, 2010). Soms kan er ook sprake zijn van Usher syndroom, waarbij veel verschillende

genen betrokken zijn. Omdat de bijbehorende RP (retinitis pigmentosa) pas op latere leeftijd ontstaat, kunnen kinderen met Usher zich presenteren als een niet-syndromale

slechthorendheid. Aanwijzingen voor Usher syndroom kunnen zijn congenitale volledige doofheid en laat leren lopen (vestibulaire areflexie bij Usher type 1) of een prelinguaal

gehoorverlies van 60-80dB (Usher type 2). Ook bij vormen van mitochondriële aandoeningen komt slechthorendheid voor, bijvoorbeeld Leigh syndroom en MELAS. Hierbij zullen echter de

andere klinische verschijnselen op de voorgrond staan.

Conclusies

Niveau 3	Het is aangetoond dat mutaties in het GJB2/GJB6 gen (DFNB1 locus) de meest voorkomende vorm van niet-syndromale doofheid veroorzaken.
	C <i>Pandya et al. (2003)</i>

Niveau 3	<p>In de literatuur zijn aanwijzingen dat het tweede meest voorkomende gen bij deze groep het Pendred-gen (SLC26A4) is.</p> <p><i>C Hilgert et al (2009)</i></p>
-----------------	--

Niveau 4	<p>Hoewel Usher syndroom een zeldzame aandoening is, is het belangrijk deze diagnose te overwegen omdat de bijkomende Retinitis Pigmentosa pas op latere leeftijd ontstaat.</p> <p><i>D McArdle et al. (2010)</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Patiënten met een niet-syndromale, autosomaal dominante vorm van slechthorendheid: hierbij kan op geleide van audiogram en andere bijkomende kenmerken een keuze gemaakt worden voor het eerst te testen gen.</p> <p><i>D Huygen et al. (2003)</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Mitochondriële overerving kan getest worden wanneer aan bepaalde voorwaarden voldaan is (zie boven).</p> <p><i>D McArdle et al. (2010)</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Voor patiënten met syndromale slechthorendheid wordt op geleide van de bijbehorende klinische kenmerken de test van het betrokken gen aangevraagd.</p> <p><i>D McArdle et al. (2010)</i></p>
-----------------	---

5

Overwegingen

De cijfers uit de literatuur zijn niet eenduidig. Pas wanneer bij in principe ieder kind met bij de neonatale gehoorscreening vastgestelde slechthorendheid etiologisch onderzoek wordt verricht, kan geschat worden bij welk percentage kinderen werkelijk sprake is van een genetische oorzaak.

10

Gezien de extreme heterogeniteit van alle genetische vormen van slechthorendheid, is het kostentechnisch waarschijnlijk een goed idee om met de in de nabije toekomst ter beschikking komende technieken (exome sequentie-analyse, eventueel op termijn genomewijd), een groot aantal genen voor de verschillende vormen van (genetisch bepaalde) slechthorendheid tegelijkertijd te onderzoeken. Tot die tijd is (sequentieel) testen van genen op grond van hun waarschijnlijke betrokkenheid zoals boven beschreven een goede optie. Zie ook Huygen et al. (2003) en Pennings et al (2003) voor beschrijving van specifieke ARTA's bij de verschillende vormen van autosomaal dominante doofheid.

Het is echter te verwachten dat de huidige aanbevelingen snel weer herzien zullen moeten worden omdat de technieken voor het diagnostisch testen van veel genen tegelijkertijd binnenkort binnen handbereik zijn (Mac Ardle et al. (2010)). Dit moleculaire onderzoek moet alleen in de context van een klinisch genetisch onderzoek gebeuren, vanwege de mogelijkheid dat de bevindingen allerm minst eenduidig zijn, en specialistische kennis nodig is om de uitslagen te kunnen duiden in het kader van de vraag van de patiënt.

Op termijn is testen met (een vorm van) Next Generation Sequencing (bijvoorbeeld Exome Sequencing) een goede vervolgstap wanneer in eerste instantie geen betrokken gen is gevonden, en een genetische oorzaak vermoed wordt. Verwacht wordt dat dit diagnostisch beschikbaar komt eind 2012, begin 2013, op voorwaarde van financiering door de zorgverzekeraars.

Bij unilateraal gehoorverlies wordt geadviseerd om niet routinematig DFNB1 DNA onderzoek te verrichten. Unilaterale slechthorendheid kan voorkomen bij een aantal syndromen, zoals bijvoorbeeld Waardenburg Syndroom, Pendred of BOR. Bij aanwijzingen voor een specifieke syndroomdiagnose kunnen de betrokken genen onderzocht worden.

Aanbevelingen

Bij patiënten met autosomaal recessieve, niet syndromale congenitale/prelinguale slechthorendheid, of sporadische patiënten met niet syndromale congenitale/prelinguale slechthorendheid is voor het bepalen van het betrokken gen de eerst aangewezen test DNA analyse van het GJB2/GJB6 gen (DFNB1 locus). Daarnaast kan analyse SLC26A4 overwogen worden, zeker als er sprake is van EVA.

Hoewel Usher syndroom een zeldzame aandoening is, is het belangrijk deze diagnose te

overwegen, en de bijbehorende genen te testen, omdat de bijkomende Retinitis Pigmentosa pas op latere leeftijd ontstaat. Het gaat hierbij met name om kinderen met een zeer ernstige vorm van gehoorverlies en vestibulaire afwijkingen.

Wanneer er aanwijzingen zijn voor een autosomaal dominante niet syndromale vorm van slechthorendheid dient op geleide van het familievershaal, audiogram, leeftijd van diagnose besloten te worden welk gen getest moet worden.

De hoge carrier frequentie van GJB2/GJB6 kan aanleiding geven tot schijnbaar autosomale dominante slechthorendheid. Dit kan reden zijn om in dergelijke situaties GJB2/GJB6 analyse te verrichten.

Bij syndromale vormen van slechthorendheid wordt aanbevolen de meest waarschijnlijk betrokken genen te testen.

Op termijn is testen met (een vorm van) Next Generation Sequencing (bijvoorbeeld Exome Sequencing) een goede vervolgstap wanneer in eerste instantie geen betrokken gen is gevonden, en een genetische oorzaak vermoed wordt.

5

Literatuur

- Admiraal, R.J.C., Kunst, H.P.M., Cremers, C.W.R.J. (2008). Otogenetica. In: J.Meuwese-Jonghejeugd & H.L.M. van Straaten (red). Werkboek Neonatale gehoorscreening (pp 95-100). Amsterdam: VU University Press.
- Admiraal, R.J.C., Kremer, H., Hoefsloot, L., van Slobbe-Knoers, N., Kunst, H.P.M., Cremers, C.W.R.J. (2011) Etiological investigation of hearing impairment: an outpatient clinic. Proceedings ASPO (poster 118).
- 10 Hilgert, N., Smith, R.J.H., Camp, G.van. (2009) Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: Which ones should be analyzed in DNA diagnostics? *Mutation Research* 681, 189–196.
- Hutchin, T., Coy, N.N., Conlon, H., Telford, E., Bromelow, K., Blyden, D., Taylor, G., Coghill, E., Brown, S., Trembath, R., Liu, X.Z., Bitner-Glindzicz, M., Mueller, R. (2005). Assessment of the genetic causes of recessive childhood non-syndromic deafness in the UK - implications for genetic testing. *Clin. Genet.* 68, 506-512.
- 15 Huygen P.L.M., Pennings R.J.E., Cremers C.W.R.J. (2003). Characterizing and distinguishing progressive phenotypes in nonsyndromic autosomal dominant hearing impairment. *Aud. Med.* 1: 37-46
- 20 Kochhar A., Hildebrand, M.S., Smith, R.J.H. (2007). Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genetics in Medicine* 9, 393-408.

- Korver, A., Admiraal, R., Kant, S., Dekker, F., Wever, C., Kunst, H., Frijns, J., Oudesluys-Murphy A. (2011). Causes of Permanent Childhood Hearing Impairment. *The Laryngoscope* 121, 409-416.
- Lin, J.W., Chowdhury, N., Mody, A., Tonini, R., Emery, C., Haymond, J., & Oghalai, J.S. (2011) Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol* 5 32 (2), 259-64.
- Mac Ardle, B., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed* 95, 14-23.
- Morton CC, Nance WE. (2006) Newborn hearing screening--a silent revolution. *N Engl J Med.* 354, 2151-2164.
- Morzaria, S., Westerberg, B., Kozak, F. (2004). Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 68, 1193—1198. 10
- Pandya, A., Arnos, K.S., Xia, X.J., Welch, K.O., Blanton, S.H., Friedman T.B., Garcia, S.G., Liu, M.D., X, Morell, R., and Nance, W.E. (2003). Frequency and distribution of GJB2 (connexin 26) and GJB6 (connexin 30) mutations in a large North American repository of deaf probands. *Genet. Med.* 5, 295-303.
- Pandya, A. (2004). [updated 2011 Apr 21]. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, Mitochondrial. In: RA Pagon, TD Bird, CR Dolan, K Stephens (red). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=mt-deafness> 15
- Pennings, R.J.E., Huygen P.L.M., van Camp G., Cremers C.W.R.J. A (2003). A review of progressive phenotypes in nonsyndromic autosomal dominant hearing impairment. *Aud. Med.* 1:47-55 20
- Preciado, D. A., Lim, L. H., Cohen, A. P., Madden, C., Myer, D., Ngo, C., Bradshaw, J. K., Lawson, L., Choo, D. I., Greinwald, J. H. Jr. (2004). A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 131, 804-809.
- Preciado DA, Lawson L, Madden C, Myer D, Ngo C, Bradshaw JK, Choo DI, Greinwald JH Jr. Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. 25 *Otol Neurotol.* 26, 610-615
- Smith, R.J.H., Hildebrand, M.S., Van Camp, G. (1999) [updated 2010 Oct 14]. Deafness and Hereditary Hearing Loss Overview. In: RA Pagon, TD Bird, CR Dolan, K Stephens, editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=deafness-overview> 30
- Smith, R.J.H., Gurrola, I.I.J.G., Kelley, P.M. (2009). OTOF-Related Deafness. 2008 Feb 29. In: RA Pagon, TD Bird, CR Dolan, K Stephens (red). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=dfnb9>
- Smith, R.J.H., Hildebrand, M. (2008). DFNA2 Nonsyndromic Hearing Loss [updated 2011 Feb 17]. In: RA Pagon, TD Bird, CR Dolan, K Stephens (red). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=dfna2> 35

Smith, R.J.H., Sheffield, A.M., Van Camp, G. (1998). [updated 2009 Apr 30]. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNA3. In: RA Pagon, TD Bird, CR Dolan, K Stephens (red). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=dfna3>

- 5 Smith, R.J.H., Van Camp, G. (1998). [updated 2008 Jul 11]. Nonsyndromic Hearing Loss and Deafness, DFNB1. In: RA Pagon, TD Bird, CR Dolan, K Stephens (red). GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=dfnb1>

10

Hoofdstuk 12 Diagnostisch traject

Overkoepelende uitgangsvraag

Welke diagnostisch traject heeft de voorkeur bij kinderen met bij de neonatale gehoorscreening vastgestelde slechthorendheid?

Inleiding

Op grond van verschillende studies is vastgesteld dat middels etiologisch onderzoek in meer dan de helft van de kinderen met slechthorendheid de oorzaak hiervoor kan worden vastgesteld (zie hoofdstuk 3).

Er bestaan echter grote verschillen in de mogelijke benadering van het etiologisch onderzoek. Uit de knelpuntanalyse, die in het kader van deze richtlijn is verricht, blijkt dat de benadering van het etiologisch onderzoek na het vaststellen van slechthorendheid bij de neonatale gehoorscreening ook tussen de diagnostische teams sterk verschilt. Het etiologisch onderzoek loopt uiteen van een heel gericht sequentieel onderzoek verspreid over een langere termijn tot een simultaan breed ingezet onderzoek dat op een onderzoeksdag tijdens 1 dagopname wordt verricht (Uphoff, 2010). De vraag is welke benadering de voorkeur heeft.

Samenvatting van de literatuur

De Joint Commitete on Infant Hearing (JCIH) (2007) stelt dat bij alle kinderen, die niet geslaagd zijn voor de neonatale gehoorscreening vóór de leeftijd van 3 maanden audiologisch onderzoek dient te worden verricht. Dit ter bevestiging en typering van het gehoorverlies. Bij alle kinderen met een bevestigd gehoorverlies dient vóór de leeftijd van 6 maanden audiologische revalidatie te zijn opgestart. De JCIH heeft een richtlijn voor het te verrichten audiologisch onderzoek ter bevestiging van het gehoorverlies na de neonatale gehoorscreening en verdere evaluatie van het gehoorverlies op de leeftijd van 0 tot 6 maanden, en de leeftijd van 6 maanden tot 36 maanden. Tevens adviseren zij dat ieder kind met een bevestigd gehoorverlies doorverwezen wordt voor etiologisch onderzoek.

In verschillende studies wordt vermeld dat het verrichten van breed simultaan ingezet aanvullend onderzoek minder kosteneffectief is bij het etiologisch onderzoek bij kinderen met een sensorineuraal gehoorverlies (Billings et al. (1999); Greinwald et al. (2002), Mafong et al.

(2002); Preciado et al. (2004); Preciado et al. (2005); Lin et al. (2011)). Er zijn met name aanwijzingen dat het verrichten van routine bloed onderzoek als onderdeel van het etiologisch onderzoek niet zinvol is, aangezien dit in het algemeen weinig oplevert (Hone et al. (2002); Preciado et al. (2005)).

5 Daarentegen blijkt uit de literatuur dat een congenitale CMV infectie een belangrijke frequente oorzaak van congenitale/vroegkinderlijke slechthorendheid is (Declau et al. (2008), Korver et al. (2009), Korver et al. (2011)). Gezien de mogelijkheid tot behandeling (mits vroegtijdig gediagnosticeerd), wordt steeds vaker voorgesteld om CMV-testen zo vroeg mogelijk te verrichten (de Vries et al. (2011b), Shin et al. (2011)).

10 Preciado et al. (2004 en 2005) tonen aan dat het percentage diagnoses gerelateerd is aan de ernst van het gehoorverlies. Zij adviseren bij ernstige slechthorendheid in eerste instantie DNA analyse GJB2/GJB6 te verrichten en bij milde slechthorendheid het etiologisch onderzoek te starten met beeldvorming en pleiten voor een kosteneffectief sequentieel protocol.

Lin et al. (2011) geven aan dat de nieuwe moleculaire ontwikkelingen het te verrichten
15 aanvullend onderzoek zal gaan bepalen. Ook in Nederland zal binnen 1 á 2 jaar een DNA onderzoek beschikbaar worden waarbij in één diagnostische test verschillende genen tegelijk kunnen worden onderzocht. Naar verwachting zal door deze ontwikkelingen de keus van het moleculaire onderzoek en het tijdstip van het DNA onderzoek in het diagnostisch traject de komende tijd gaan veranderen.

20

Richtlijnen

De afgelopen jaren zijn verschillende richtlijnen voor het etiologisch onderzoek bij slechthorendheid gepubliceerd met een verschillende benadering.

Smith et al. (1998) adviseren een onderzoeksprotocol bestaande uit 3 fasen verricht door een
25 kinder-KNO-arts, audioloog, klinisch geneticus en radioloog. Als protocol stellen zij voor:

Fase 1; audiologie, KNO, genetica (dysmorfologie, anamnese, familie);

Fase 2; ENG, OHK, CT, urine, creat, serologie CMV;

Fase 3; ECG, ERG, Schildkliertesten, DNA.

In 2002 zijn de richtlijnen van het American College of Medical Genetics (ACMG) gepubliceerd.

30 In deze richtlijn wordt een multidisciplinaire benadering van het etiologisch onderzoek geadviseerd. Het geadviseerde onderzoek bestaat uit: (familie-)anamnese; lichamenlijk onderzoek: otologisch, dysmorfologisch, neurologisch; aanvullend laboratorium onderzoek:

CMV, genetisch onderzoek (met name GJB2), op indicatie gericht aanvullend onderzoek (ACMG, 2002).

5 Kochar et al. (2007) adviseren breed ingezet aanvullend onderzoek bestaande uit: (familie-) anamnese; lichamelijk onderzoek; audiologisch onderzoek bij proband en ouders; CT-scan; echo nieren; aanvullend laboratorium onderzoek: IgM antilichamen assay; urine onderzoek, nier- en schildklierfuncties op indicatie; DNA analyse GJB2 en GJB6 en overig moleculair onderzoek op indicatie.

10 In 2010 zijn door de British Association of Audiovestibular Physicians (BAAP) en de British Association of Children's Doctors in Audiology (BACDA) richtlijnen voor verschillende vormen van slechthorendheid geformuleerd (MacArdle et al. (2010). De BACDA is momenteel bekend als de British Association of Paediatricians in Audiology (BAPA). Er wordt een richtlijn gegeven voor het onderzoek van kinderen met ernstig bilateraal permanent gehoorverlies gebaseerd op literatuur en expert opinion.

15 Deze richtlijnen van de BAAP/BAPA bevelen aan om alle kinderen met bilaterale ernstige slechthorendheid/doofheid op level 1 te onderzoeken (anamnese, lichamelijk onderzoek, audiologisch onderzoek van familieleden, aanvullend onderzoek: CMV, moleculair onderzoek, beeldvorming, oogheelkundig onderzoek, op indicatie ECG, urine onderzoek en vestibulair onderzoek) en afhankelijk van de resultaten ook op level 2 (aanvullend onderzoek: congenitale
20 infecties, hematologisch en biochemisch bloedonderzoek, nierecho, chromosoom- of aanvullend genetisch onderzoek) te onderzoeken.

Bij unilateraal gehoorverlies wordt dezelfde systematische benadering geadviseerd, echter met nadruk op anamnese, klinisch onderzoek, audiogrammen van familieleden, beeldvorming, oogheelkundig onderzoek en testen op CMV.

25 Bij mild tot matig gehoorverlies wordt geadviseerd de nadruk te leggen op anamnese, klinisch onderzoek, audiologisch onderzoek van familieleden, oogheelkundig onderzoek en CMV-test. De opbrengst van DNA onderzoek en beeldvorming is meestal beperkt in vergelijking met de opbrengst bij ernstiger gehoorverliezen.

30 De Leenheer et al. (2011) beschrijven een sequentieel etiologisch traject in de tijd, waarin een vorm van pre-screening wordt voorgesteld, bestaande uit onderzoek naar CMV en GJB2/6 analyse. Daarna volgt vestibulaire evaluatie, beeldvorming en ECG.

Kosten

Er zijn aanwijzingen dat een sequentieel protocol meer kosteneffectief is. Met name wanneer reeds vroeg in het onderzoeksprotocol bij de eerste testen een diagnose gesteld kan worden, hoeven verdere aanvullende testen vaak niet meer gedaan te worden (hetgeen ook de belasting voor het kind kan verminderen). Greinwald et al. (2002) bespreken de kosten van een groot aantal diagnostische testen, die vaak gedaan worden in het kader van een etiologisch diagnostische work-up. De opbrengst van die testen is soms maar beperkt en zij pleiten voor een sequentiële diagnostische aanpak in plaats van een brede simultane diagnostiek. Preciado et al. (2004 en 2005) pleiten eveneens voor een kosteneffectief sequentieel protocol.

10 Conclusie

Niveau 4	<p>De experts zijn van mening dat audiologische evaluatie van kinderen die niet geslaagd zijn voor de neonatale gehoorscreening vóór de leeftijd van 3 maanden dient te zijn verricht.</p> <p><i>D JCIH (2007)</i></p>
-----------------	--

Niveau 4	<p>De experts zijn van mening dat bij kinderen waarbij een gehoorverlies is bevestigd op de leeftijd van 6 tot 36 maanden verdere evaluatie van het gehoorverlies dient te worden verricht.</p> <p><i>D JCIH (2007)</i></p>
-----------------	---

Niveau 4	<p>Er bestaat een aantal internationale richtlijnen met een voorstel voor het etiologisch onderzoekstraject na het vaststellen van slechthorendheid, die onderling verschillen. De verschillen betreffen zowel de inhoud als volgorde van het voorgesteld aanvullend onderzoek.</p> <p><i>D Smith et al. (1998), ACMG (2002), Kochhar et al. 2007, MacArdle et al. (2010), De Leenheer et al. (2011)</i></p>
-----------------	--

Niveau 4	<p>Vanuit internationale richtlijnen zijn er aanwijzingen dat etiologisch onderzoek naar slechthorendheid uit de volgende onderdelen kan bestaan, wisselend al dan niet op indicatie:</p>
-----------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> - (familie-)anamnese, - lichamelijk onderzoek, - audiologisch onderzoek, - evenwichtsonderzoek, - beeldvormend onderzoek (MRI en CT), - oogheelkundig onderzoek (ERG), - CMV onderzoek, - DNA onderzoek, - cardiologisch / ECG onderzoek, - lab onderzoek (schildklier, nierfunctie en urine onderzoek) <p><i>D Smith et al. (1998), ACMG (2002), Kochhar et al.(2007), MacArdle et al. (2010), De Leenheer et al. (2011)</i></p>
--	--

Niveau 4	<p>Er bestaan aanwijzingen dat een sequentieel onderzoekstraject naar de oorzaak van slechthorendheid meer kosteneffectief is.</p> <p><i>D Greinwald et al. (2002), Preciado et al. (2004 en 2005)</i></p>
-----------------	--

Niveau 4	<p>Het is te verwachten dat nieuwe moleculaire ontwikkelingen het te verrichten aanvullend onderzoek zal gaan bepalen.</p> <p><i>D Lin et al. (2011)</i></p>
-----------------	--

Overwegingen

- 5 De neonatale gehoorscreening van gezonde pasgeborenen wordt uitgevoerd binnen de jeugdgezondheidszorg (JGZ). Volgens een vast protocol worden kinderen met een gehoorverlies van 40 dB of meer aan één of beide oren opgespoord en doorverwezen naar een audiologisch centrum voor nadere diagnostiek, behandeling en begeleiding.
- Kinderen die worden behandeld in een van de Nederlandse NICU's worden eveneens op
- 10 gehoorverliezen gescreend. Bij ongeveer 80 kinderen per jaar wordt een mogelijke slechthorendheid ontdekt bij de gehoorscreening op de NICU's. Bij kinderen die in een NICU verpleegd zijn, zal reeds vaak aanvullend onderzoek gedaan zijn in het kader van de behandeling

op een NICU (congenitale infecties (waaronder CMV), ECG, elektrolyten, nierfuncties, leverfuncties, urineonderzoek, beeldvorming, CMV onderzoek). De kinderen vanuit de NICU blijven tevens onder controle van een kinderarts. In het algemeen wordt otogenetisch onderzoek door de neonatoloog en kinderarts aangeboden, wanneer het gehoorverlies is vastgesteld op het audiologisch centrum. Wanneer uit het onderzoek van neonatoloog / kinderarts geen etiologische oorzaak voor het gehoorverlies gevonden wordt, wordt geadviseerd door te verwijzen naar een otogenetisch team.

De kinderen die vanuit de neonatale gehoorscreening worden opgespoord komen in aanmerking voor etiologisch onderzoek zoals geadviseerd in deze richtlijn.

Meestal is reeds na 3 maanden een duidelijke eerste indruk van het gehoor verkregen, maar kan het tot 6 maanden duren voordat meer exacte audiologische gegevens verkregen zijn. Na de bevestiging van het gehoorverlies zal het kind voor het etiologisch onderzoek verder worden doorverwezen.

Het etiologisch onderzoek zal in het algemeen sneller moeten worden opgestart wanneer er op grond van bijkomende verschijnselen reeds sterke aanwijzingen zijn dat er sprake is van een overkoepelende diagnose (bijvoorbeeld congenitale infectie, syndroomaal, metabool of neurologisch). Een deel van deze kinderen zal op de NICU verblijven, alwaar het onderzoek zal zijn opgestart. Een ander deel van de kinderen zal via het consultatiebureau of huisarts al zijn doorverwezen naar de kinderarts en/of klinisch geneticus voor verder etiologisch onderzoek. De kinderen die nog niet zijn verwezen, zullen door de audiologische centra snel moeten worden doorverwezen voor etiologische diagnostiek.

Ook als sprake blijkt te zijn van een progressieve slechthorendheid is snel etiologisch onderzoek geïndiceerd.

Indien na de neonatale gehoorscreening bij het kind echter sprake is van een geïsoleerde niet progressieve slechthorendheid hoeft het etiologisch onderzoek niet direct te worden verricht na vaststelling van het gehoorverlies.

Voordat een kind wordt verwezen voor etiologisch onderzoek bij slechthorendheid zal een bepaalde mate van zekerheid omtrent het type, ernst en progressie van het gehoorverlies

moeten zijn. Dit is belangrijk voor het opstellen van een goede differentiaal diagnose en het te verrichten etiologisch onderzoek. Hiervoor zal aanvullend audiologisch onderzoek en herhaling van het audiologisch onderzoek nodig zijn.

- 5 De leeftijd kan tevens een rol spelen in de uitvoering van het onderzoek. Dit geldt onder meer voor het beeldvormend- en oogheelkundig onderzoek. Onderzoek naar specifieke verschijnselen, zal ook afhangen van de leeftijd waarop deze verschijnselen zich openbaren. Bijvoorbeeld: bepaalde oogheelkundige verschijnselen ontstaan pas in de loop van het leven, waardoor onderzoek hiernaar voor een bepaalde leeftijd niet zinvol is.
- 10 Behandeling kan echter een reden zijn dat de diagnostiek voor een specifieke leeftijd is afgerond.

Bij een congenitale CMV infectie kan een vroege start met antivirale therapie een gunstig effect hebben op de prognose (de Vries 2011b, Shin et al. (2011)). In de literatuur zijn aanwijzingen dat

15 behandeling van congenitale CMV zinvol zou kunnen zijn, ook in relatie tot slechthorendheid. Er zijn echter nog onvoldoende robuuste data betreffende behandeling van kinderen met geïsoleerde slechthorendheid als gevolg van een congenitale CMV infectie. Prospectieve trials zullen hierop definitief antwoord geven. In 2012 zal gestart worden met Nederlandse gerandomiseerde gecontroleerde trial met valganciclovir bij kinderen met gehoorverlies,

20 vastgesteld naar aanleiding van de neonatale gehoorscreening. Kamdabari et al. (2011) adviseren in een recente richtlijn alleen symptomatische kinderen met congenitale CMV met ernstige verschijnselen ('focal organ disease or CNS disease) met antivirale therapie te behandelen. De behandeling moet gestart worden voor de leeftijd van 30 dagen. Onderzoek naar CMV bij slechthorendheid en verdenking congenitale CMV infectie dient daarom voortvarend te worden

25 verricht (urine en Guthriekaart). Bij vaststelling van een congenitale CMV infectie dient behandeling te worden overwogen.

Om de mogelijkheid tot het plaatsen van een cochleair implantaat (CI) voor de leeftijd van 1 jaar te garanderen zal het etiologisch onderzoek bij voorkeur voor deze leeftijd afgerond moeten zijn.

30 Het vaststellen van Usher syndroom kan een reden zijn aan beide zijden een CI te plaatsen.

Ervan uitgaand dat afronding van het etiologisch onderzoek voor de leeftijd van 1 jaar gewenst is, zal het etiologisch onderzoek rond de leeftijd van 6 maanden van start moeten gaan,

De volgorde van de verschillende onderzoeken in het diagnostisch traject zal bepaald worden door het type slechthorendheid en eventuele bijkomende verschijnselen bij het kind. Ook de aanwezigheid van slechthorendheid in de familie kan richting geven aan het etiologisch onderzoek.

5

Op grond van de literatuur en bekende richtlijnen zijn er verschillende argumenten voor het verrichten van een kosteneffectief sequentieel protocol.

Daar staat tegenover dat patiënten mogelijk vaker voor vervolgonderzoeken moeten terugkomen (hetgeen met name bij een grote reisafstand bezwaarlijk zou kunnen zijn) dan bij een simultaan onderzoeksprotocol, waarbij vele onderzoeken tegelijkertijd gedaan worden. Er worden geen significante verschillen gezien in het percentage diagnoses.

Het aanvullend onderzoek kan een belasting zijn voor het kind en een impact hebben op de ouders. Het onderzoek zal dan ook in nauw overleg met de ouders moeten worden verricht. Een goede uitleg van de noodzaak en het doel van het voorgestelde etiologisch onderzoek is van groot belang en het onderzoekstraject dient goed en zorgvuldig met ouders te worden besproken. Er dient ook een duidelijk aanspreekpunt te zijn voor ouders. Zowel binnen het otogenetisch diagnostisch team, als onder de behandeld specialisten.

Het kind blijft onder controle van het behandeld AC, perifeer KNO arts en/of kinderarts.

20

Door de implementatie van nieuwe moleculaire technieken zal op niet al te lange termijn een aanpassing in het stappenplan moeten plaatsvinden. Naar verwachting zal met name bij autosomaal dominante slechthorendheid next generation sequencing/ exome onderzoek eerder in het diagnostisch traject worden aangevraagd.

25

Aanbevelingen

Het volgende diagnostisch traject wordt geadviseerd:

1. vóór de leeftijd van 3 maanden verwijzing naar AC voor:

- aanvullend audiologisch onderzoek ter bevestiging van slechthorendheid.

Bij bevestiging van slechthorendheid:

- begeleiding ouders en start revalidatie;
- nagaan of slechthorendheid familiair bepaald is;

- audiometrie ouders bij verwijzing naar otogenetisch diagnostisch team.

2. rond de leeftijd van 3 maanden:

- consult perifeer kno-arts in het kader van audiologische diagnostiek en
 - beoordelen bijkomende kno-afwijkingen bv. palatoschisis/conductieve afwijkingen;
 - vaststellen aanwezigheid bijkomende afwijkingen/dysmorphieën;
 - vaststellen aanwijzingen erfelijk bepaalde slechthorendheid;
 - toelichting verwijzing otogenetisch diagnostisch team.

Direct verwijzen naar otogenetisch diagnostisch team voor etiologisch onderzoek bij:

- dysmorphieën/verdenking onderliggende aandoening en/of erfelijke slechthorendheid;
- progressiviteit in het gehoorverlies.

Indien er geen aanwijzingen zijn voor bovenstaande:

3. bij de leeftijd rond 6 maanden (of desgewenst eerder als audiometrie redelijk duidelijk is):

alle kinderen met vastgestelde slechthorendheid in overleg met én met instemming van ouders verwijzen naar otogenetisch team voor etiologisch onderzoek, bestaande uit:

- uitgebreide anamnese/familieanamnese;
- algemeen lichamelijk onderzoek, dysmorfologische evaluatie en inspectie KNO gebied.

- Daarnaast kunnen de volgende onderstaande onderzoeken in overleg tussen het diagnostische team en de ouders deel uit maken van het etiologisch onderzoek:
 - echo nieren bij verdenking op een syndromale oorzaak van gehoorverlies (met name bij kinderen met preauriculaire pits, een afwijking van de oorschelp, branchiale cysten of fistels, Mondini malformatie, permanent geleidings- of gemengd gehoorverlies hetgeen indicatieve afwijkingen zijn voor BOR syndroom, of bij multipele congenitale afwijkingen (MCA));
 - schildklierfunctieonderzoek als er sprake is van struma, of als er een Mondini malformatie dan wel bilateraal een EVA is gezien;
 - ECG bij kinderen met zeer ernstig congenitaal perceptief gehoorverlies, met

aanwijzingen voor vestibulaire afwijkingen;

- CMV onderzoek;
- Beeldvorming;
- moleculaire genetisch onderzoek;
- gerichte diagnostiek bij verdenking op specifieke syndroomdiagnose of onderliggende (bv. metabole) aandoening.

De volgorde waarin het aanvullend onderzoek zal worden verricht hangt samen met de differentiaal diagnose bij het kind.

Literatuur

- AMCG Statement. (2002). Genetics evaluation guidelines for etiologic diagnosis of congenital hearing loss. *Genet Med* 4, 162-71.
- 5 Billings K. R. and Mc. Kenna M. A. (1999) Causes of pediatric Hearing loss. *Arch otolaryngol Head Neck Surg* 125:517-521.
- Declau, F., Boudewyns, A., Van den Ende, J., Peeters, A., van den Heyning, P., (2008). Etiologic and Audiologic Evaluations After Universal Neonatal Hearing Screening: Analysis of 170 Referred Neonates. *Pediatrics* 121, Number 6, 1119 -1126.
- 10 Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). (2007). Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 120, 898-921
- Kadambari S, Williams EJ, Luck S, Griffiths PD, Sharland M. (2011) Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV. *Early Hum Dev.* 87, 723-8.
- Kochhar A., Hildebrand, M.S., Smith, R.J.H. (2007). Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genetics in*
15 *Medicine* 9, 393-408.
- Korver, A. M., de Vries, J. J., Konings, S., de Jong, J. W., Dekker, F. W., Vossen, A. C., Frijns, J. H., Oudesluys-Murphy, A. (2009). DECIBEL study: Congenital cytomegalovirus infection in young children with permanent bilateral hearing impairment in the Netherlands. *J Clin Virol* 46 Suppl 4, S27-31.
- Korver, A., Admiraal, R., Kant, S., Dekker, F., Wever, C., Kunst, H., Frijns, J., Oudesluys-Murphy A. (2011). Causes
20 of Permanent Childhood Hearing Impairment. *The Laryngoscope* 121, 409-416
- Leenheer, E. M. de, Janssens, S., Padalko, E., Loose, D., Leroy, B. P., Dhooge, IJ (2011). Etiological diagnosis in the hearing impaired newborn: proposal of a flow chart. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 75 (1), 27-32.
- Lin, J. W., Chowdhury, N., Mody, A., Tonini, R., Emery, C., Haymond, J., Oghalai, J. S. (2011) Comprehensive diagnostic battery for evaluating sensorineural hearing loss in children. *Otol Neurotol* 32 (2), 259-64.
- 25 Greinwald, J. H., Hartnick, C. J. (2002). The evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 84-7.

- Hone SW, Smith RJ. (2002) Medical evaluation of pediatric hearing loss. Laboratory, radiographic, and genetic testing. *Otolaryngol Clin North Am.* 35, 751-64. Review.
- MacArdle, B., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Archives of disease in Childhood Education and Practice Edition* 95, 14-23.
- 5 Mafong, D. D., Shin, E. J., Lalwani, A. K. (2002). Use of laboratory evaluation and radiologic imaging in the diagnostic evaluation of children with sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 112, 1-7.
- Preciado, D. A., Lim, L. H. Y., Cohen, A. P. (2004). A diagnostic paradigm for childhood idiopathic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 131, 804-809.
- Preciado, D. A., Lawson, L., Madden, C. (2005). Improved diagnostic effectiveness with a sequential diagnostic paradigm in idiopathic pediatric sensorineural hearing loss. *Otol&Neurotol* 26, 610-615.
- 10 Shin J. J., Keamy D. G. Jr, Steinberg E. A. (2011) Medical and surgical interventions for hearing Loss associated with congenital cytomegalovirus: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 144:662-75.
- Smith, S. D., Kimberling, W. J., Schaeffer, G. B., Horton, M. B., Tinley, S. T. (1998). Medical genetic evaluation for the etiology of hearing loss in children. *J CommunDisord* 31, 371-389.
- 15 Uphoff, N. (2010) rapport Etiologische diagnostiek: op zoek naar een speld in de hooiberg – (knelpuntanalyse)
- Vries de J. J., Vossen A. C., Kroes A. C., van der Zeijst B. A. (2011b) Implementing neonatal screening for congenital cytomegalovirus: addressing the deafness of policy makers. *Rev Med Virol.* 21:54-61

Hoofdstuk 13 Voorwaarden

Uitgangsvraag 11

5 Aan welke voorwaarden dient een diagnostisch team te voldoen om etiologisch onderzoek te kunnen verrichten?

Inleiding

10 Slechthorendheid is een heterogene complexe aandoening met een groot aantal mogelijk oorzaken. Voor het vaststellen van de oorzaak van de slechthorendheid kan het nodig zijn breed gericht aanvullend onderzoek te verrichten.

In de literatuur worden verschillende richtlijnen beschreven voor het etiologisch onderzoek bij kinderen met een permanent gehoorverlies (zie hoofdstuk 12). Het diagnostisch traject dat in deze richtlijnen wordt beschreven vereist in het algemeen een multidisciplinaire benadering, waarbij de KNO-arts, audioloog, kinderarts en klinisch geneticus een belangrijke rol spelen. Om 15 het etiologisch onderzoek goed te kunnen verrichten moet dan ook aan een aantal voorwaarden in de klinische setting voldaan worden. Te denken valt aan randvoorwaarden, competenties van medisch specialisten en aantal patiënten.

Voor uitgangsvraag 11 is tegelijk met uitgangsvraag 2 'verwijzing' een literatuur search verricht. Selectie van literatuur is verricht door middel van een Medline search volgens een vooraf 20 opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Er is gezocht naar literatuur van na 2000. De literatuur search levert geen artikelen waarin evidence based is vastgesteld aan welke voorwaarden een diagnostisch team moet voldoen. Wel zijn een aantal richtlijnen beschreven waaruit deze voorwaarden kunnen worden afgeleid.

25 Samenvatting van de literatuur

In 2010 zijn door de British Association of Audiovestibular Physicians (BAAP) en de British Association of Children's Doctors in Audiology (BACDA) een aantal richtlijnen voorgesteld voor het onderzoek van kinderen met ernstig bilateraal permanent gehoorverlies gebaseerd op literatuur en expert opinion. De BACDA is momenteel bekend als de British Association of 30 Paediatricians in Audiology (BAPA). De verschillende onderdelen van het etiologisch traject: audiologisch onderzoek (mede van familieleden), evenwichtsonderzoek, dysmorfologisch onderzoek, beeldvormend onderzoek, oogheekkundig onderzoek, genetisch onderzoek, ECG

onderzoek en CMV onderzoek, en op indicatie nierecho en haematologisch en biochemisch bloedonderzoek) vereisen een multidisciplinaire benadering en specifieke expertise.

De richtlijnen van het American College of Medical Genetics (ACMG) zijn in 2002 gepubliceerd.

5 Hierin wordt aangenomen dat de prevalentie 1:1000 geboorten bedraagt en dat 50% erfelijk bepaald is.

Gezien schaarste aan klinisch genetici wordt geadviseerd slechts dan een klinisch geneticus te consulteren wanneer de (ernst, progressiviteit en de aard van de) doofheid definitief vastgesteld is.

10 In de richtlijn wordt aangegeven dat, gezien de complexiteit in interpretatie van testresultaten met implicaties en beperkingen voor counseling en consultatie, het genetisch onderzoek en counseling alleen door getrainde genetische experts dient te worden gedaan. Geadviseerd wordt de volgende disciplines te betrekken in etiologisch onderzoek; mensen met expertise in genetica van gehoorverlies, dysmorphologie, audiologie, keel-, neus- en oorheelkunde, genetische
15 counseling en communicatie met dove mensen.

Aanvullend wordt geadviseerd om ook specialisten vanuit oogheelkunde, cardiologie, nefrologie en neurologie bij het team te betrekken.

Nadrukkelijk wordt gesteld dat counseling ook pre- en posttest sessies vereist, waarin bij de pretest ingegaan wordt op feiten info, overzicht van oorzaken van doofheid, soorten erfelijke
20 doofheid, typen van overerving, risico's en beperkingen van genetische testen. Posttest staan in het teken van een uitleg van de testresultaten en beoordeling van de psychosociale impact van de uitslag. Als een groot voordeel van etiologisch, genetisch onderzoek wordt vooral gezien, dat een bepaalde uitslag onnodig aanvullend onderzoek kan voorkomen, zoals ERG, CT, ECG.

Gezien de beperkte educatie, exposure en experience wordt geadviseerd deze zorg te
25 concentreren. De snelheid van de genetische ontwikkelingen op dit gebied, genotype/fenotype correlaties noodzaken hiertoe. Men moet ook goed op de hoogte zijn van betrouwbaarheid van genetische testen, sensitiviteit, prevalenties en incidenties.

Kochhar et al. (2007) adviseren etiologisch doofheidonderzoek door kinder-KNO-arts,
30 kinderaudioloog, kinderarts en klinisch geneticus. Eventueel zouden een kinderneuroloog en – oogarts ook ingeschakeld moeten kunnen worden. In hun voorgesteld protocol hechten zij het meeste belang aan anamnese, lichamelijk onderzoek, audiologie, CMV bepaling, (lab), CT/MRI en DNA-onderzoek.

Robin et al. (2001), Robin et al. (2005), Duncan et al.(2007) benadrukken de rol van de klinisch geneticus. Zij propageren eerst DNA-onderzoek voordat verder duur, routine onderzoek gaat plaatsvinden. Een genetische diagnose zou onnodig verder onderzoek kunnen voorkomen. Counseling sessies dienen 20-60 minuten te duren. Periodieke evaluatie in verband met
 5 mogelijke nieuwe bevindingen is nodig. Er dienen zowel pretest sessies als posttest sessies plaats te vinden. De eerste om de ouders goed te informeren over de te volgen procedure, mogelijke oorzaken van doofheid, mogelijke consequenties van de uitslagen. Het valt hen op dat er vaak alleen posttest sessies gehouden worden bij positieve uitslagen en niet bij negatieve uitslagen.

10 Smith et al.(1998) adviseren een onderzoeksprotocol dat wordt uitgevoerd door een team bestaande uit een kinder-KNO-arts, audioloog, klinisch geneticus en radioloog. Volgens de JCIH (2007) zijn de KNO-arts, kinderarts en de geneticus de aangewezen specialisten voor de medische evaluatie van kinderen met een bewezen gehoorverlies.

15 **Conclusies**

Niveau 4	<p>Er zijn aanwijzingen dat een diagnostisch team multidisciplinair is samengesteld waarin onder meer de volgende professionals zitting nemen: (kinder)-KNO-arts, audioloog, kinderarts en klinisch geneticus. Daarnaast worden de volgende professionals, afhankelijk van het type slechthorendheid en de bijkomende problematiek, geconsulteerd: oogarts, (kinder)cardioloog, (kinder)neuroloog, (kinder)nefroloog, radioloog.</p> <p><i>D Smith et al. (1998), ACMG (2002), JCIH (2007), Kochhar et al. (2007), MacArdle et al. (2010)</i></p>
-----------------	---

Overwegingen

Er bestaat een grote mate van diversiteit in samenstelling van otogenetische onderzoeksgroepen, in onderzoeken en onderzoeksprotocollen.

20 Voor het vaststellen van de voorwaarden is het van belang om inzicht te hebben in de hoeveelheid patiënten die verwezen kunnen worden naar het diagnostisch team. De prevalentie van congenitaal bilateraal perceptief gehoorverlies van > 40dB in Engeland is ongeveer 1:1000 geboortes. In de eerste 9 levensjaren stijgt deze prevalentie nog als gevolg van eerder gemiste kinderen met gehoorverlies, progressieve gehoorverliezen en postnatale verworven oorzaken

van gehoorverlies (Fortnum et al. (2001)). Er zijn geen redenen om aan te nemen dat deze getallen in Nederland erg verschillend zullen zijn. Voor de Nederlandse situatie betekent dat, dat er, bij 190.000 tot 200.000 geboorten per jaar, ongeveer 200 kinderen met een gehoorverlies geboren worden. Daarnaast zullen er ook nog een nog onbekend aantal kinderen een geleidelijk
5 progressief gehoorverlies ontwikkelen, danwel door een postnatale oorzaak (meningitis, etc.) een gehoorverlies ontwikkelen.

Uitgaande van een incidentie 200-250 kinderen met een gehoorverlies per jaar betekent dit, dat 100-125 kinderen per jaar een erfelijke vorm van gehoorverlies zullen hebben cq ontwikkelen. Bij de autosomaal dominante vormen van erfelijk gehoorverlies komen waarschijnlijk meerdere
10 personen met een gehoorverlies in de familie voor en zal wellicht minder de vraag leven naar de oorzaak van het gehoorverlies. Bij autosomaal recessieve vormen van gehoorverlies (die veel vaker voorkomen) komen in het algemeen minder mensen met een gehoorverlies voor in de familie, waardoor meer de vraag zal leven naar de oorzaak van het gehoorverlies. Bij syndromale vormen van gehoorverlies bestaat vaak een vraag naar de etiologie. Deze kinderen zullen ook
15 vaker direct door een kinderarts gezien worden en door een klinisch geneticus. Indien een postnatale oorzaak van gehoorverlies duidelijk is (meningitis, ernstige pre-, peri- of postnatale complicaties) zal er geen vraag naar etiologisch onderzoek zijn. Zuiver schattend wordt vermoed dat er per jaar 100-120 vragen naar etiologisch onderzoek zullen zijn van nieuwe kinderen met een gehoorverlies (die bij de neonatale gehoorscreening uitgevallen zijn).

20 Daarnaast zijn er nog zeer veel dove en slechthorende mensen met een tot op heden onbekende oorzaak van gehoorverlies, die nog om etiologisch onderzoek kunnen vragen.

Gezien deze aantallen mag hier gesproken worden van hoog complexe, laag frequente zorg. Zeer actueel hierbij is de huidige discussie omtrent volumennormen (Maassen et al. (2011)), waarbij concentratie van deze zorg voorgesteld wordt. De Inspectie voor de Gezondheidszorg pleit
25 ervoor dat de wetenschappelijke medische verenigingen zelf volumennormen opstellen, waarbij de IGZ zelf uitgaat van 20-30 patiënten per behandelteam/onderzoeksgroep.

Aangezien slechthorendheid op de kinderleeftijd een heterogene aandoening is, vereist de etiologische diagnostiek van slechthorendheid bij kinderen in het algemeen een
30 multidisciplinaire benadering, waarbij de KNO-arts, audioloog, kinderarts en klinisch geneticus een belangrijke rol spelen. Hiervoor is een verwijzing naar specialistisch team geïndiceerd.

Gezien de snelle ontwikkelingen in de moleculaire diagnostiek en de juiste interpretatie van DNA uitslagen is het van belang dat het diagnostische team goede contacten en regelmatig overleg heeft met een centrum voor moleculaire genetica dat de nodige DNA analyse aanbiedt.

5 Geadviseerd wordt dat het diagnostische team een duidelijk herkenbare coördinator heeft die de bewaking heeft over de voortgang van het etiologisch traject en het overzicht heeft van de resultaten die hieruit komen.

Aanbevelingen

Een diagnostisch team dat etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd verricht dient multidisciplinair samengesteld te zijn. Het is wenselijk dat het diagnostisch team bestaat uit: (kinder)-KNO-arts, audioloog, kinderarts, klinisch geneticus, met expertise op otogenetisch gebied.

10 Geadviseerd wordt dat binnen het diagnostisch team een duidelijk herkenbare coördinator is aangesteld.

Daarnaast wordt geadviseerd dat de instelling beschikt over de medewerking van een oogarts, (kinder)cardioloog, (kinder)neuroloog, (kinder)nefroloog, radioloog met ervaring op dit gebied.

Het is vereist dat het diagnostisch team regelmatig overleg heeft met een centrum voor moleculaire genetica.

Gezien het gegeven dat etiologisch onderzoek naar slechthorendheid hoogcomplex, laagfrequente zorg betreft, wordt geadviseerd deze zorg te concentreren in centra, waar minimaal 20-30 nieuwe patiënten per jaar gezien worden.

Literatuur

- 15 Admiraal, R.J.C., Kunst, H.P.M., Cremers, C.W.R.J. (2008). Otogenetica. In: J.Meuwese-Jongejugd & H.L.M. van Straaten (red). Werkboek Neonatale gehoorscreening (pp 95-100). Amsterdam: VU University Press.
- Admiraal, R.J.C., Kremer, H., Hoefsloot, L., van Slobbe-Knoers, N., Kunst, H.P.M., Cremers, C.W.R.J. (2011). Etiological investigation of hearing impairment: an outpatient clinic. *Proceedings ASPO* poster 118 .
- Arnos, K. (2003). The implications of genetic testing for deafness. *Ear Hearing* 24, 324-311.
- 20 Arnos, K. (2008). Ethical and social implications of genetic testing for communication disorders. *J Commun Dis* 41, 444-457.

- AMCG Statement. (2002). Genetics evaluation guidelines for etiologic diagnosis of congenital hearing loss. *Genet Med* 4, 162-71.
- British Association of Audiovestibular Physicians and British Association of Paediatricians in Audiology. Aetiological investigation into severe to profound permanent hearing loss in children. <http://www.baap.org.uk/docs/>
- 5
- Duncan, R.D., Prucka, S., Wiatrak, B.J., Smith, R.J.H., Robin, N.H. (2007). Pediatric otolaryngologist's use of genetic testing. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133, 231-236.
- Fortnum, H.M., Summerfield, A.Q., Marshall, D.H. (2001). Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening; questionnaire based ascertainment study. *BMJ* 323, 536-40.
- 10
- Camp, G. Van, Smith, R.J.H. Hereditary Hearing loss Homepage. <http://hereditaryhearingloss.org>
- Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). (2007). Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 106, 798-817.
- Joint Committee on Infant Hearing (JCIH). (2007). Year 2007 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 120, 898-921
- 15
- Kochhar A, Hildebrand, M.S., Smith, R.J.H. (2007). Clinical aspects of hereditary hearing loss. *Genetics in Medicine* 9, 393-408.
- Maassen H. (2011). Volumenorm spaart levens. *Medisch Contact* 66, 280-283.
- MacArdle, B., Bitner-Glindzicz, M. (2010). Investigation of the child with permanent hearing impairment. *Arch Dis Child Educ Pract* Ed 95, 14-23. Guideline review.
- 20
- Robin, N.H., Dietz, C., Arnold, J.E., Smith, R.J.H. (2001). Pediatric otolaryngologist's knowledge and understanding of genetic testing for deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127, 937-940.
- Robin, N.H., Prucka, S.K., Woolley, A.L., Smith, R.J.H. (2005). The use of genetic testing in the evaluation of hearing impairment. *Current Opinion in Pediatrics* 17, 709-712.
- 25
- Smith, S.D., Kimberling, W.J., Schaeffer, G.B., Horton, M.B., Tinley, S.T. (1998). Medical genetic evaluation for the etiology of hearing loss in children. *J CommunDisord* 31, 371-389.

Hoofdstuk 14 Begeleiding

Uitgangsvraag 12

5 Welke aspecten zijn van belang bij de begeleiding van een kind met slechthorendheid en diens ouders in het diagnostisch traject?

Inleiding

10 De Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) stelt in haar aanbevelingen voor screening en interventie dat alle gezinnen met een kind met een gehoorverlies genetisch onderzoek naar de oorzaak van het gehoorverlies zou moeten worden aangeboden. De JCIH gaat niet in op vragen als wanneer dit onderzoek dan het beste zou kunnen plaatsvinden, op welke manier ouders hierover informatie zouden moeten krijgen en hoe de counseling van ouders op dit punt eruit zou moeten zien. Hoewel deze vragen frequent onderwerp zijn van vele studies, ontbreekt onderbouwing van antwoorden.

15 Kort nadat ouders zijn geconfronteerd met de diagnose gehoorverlies bij hun kind staan zij voor de taak opnieuw veel beslissingen te moeten nemen: wel of geen gezinsbegeleiding, wel of geen cochleair implantaat en in de onderhavige studie wel of geen onderzoek naar de oorzaak van het gehoorverlies. Voor behandelend specialisten is het van belang zich te realiseren dat dit voor ouders plaatsvindt in een emotioneel minder stabiele periode. Een belangrijke uitspraak van
20 Lutherman om hierbij in gedachten te houden is: “When emotion is high, cognition is low”. Bovendien moeten ouders keuzes maken over medische zaken die zij zelf met moeite zullen begrijpen en waarvan zij de implicaties mogelijk niet goed kunnen overzien. Het is daarom essentieel om een goed beeld te hebben van wat ouders in deze periode nodig hebben aan ondersteuning en informatie van medisch specialisten en maar ook van andere professionals die
25 in rol spelen in de behandeling en begeleiding van de slechthorendheid.

In de periode dat ouders van heel jonge slechthorende kinderen in aanraking komen met etiologische diagnostiek, zijn deze ouders veelal in begeleiding bij een audiologisch centrum of dienst voor gezinsbegeleiding (AWBZ geïndiceerde zorg). De begeleiders van het audiologisch centrum en de dienst voor gezinsbegeleiding worden vaak geconfronteerd met allerlei vragen
30 die ouders hen stellen. Vragen met betrekking tot het al dan niet laten uitvoeren van etiologische diagnostiek, de consequenties van de eventuele bevindingen, de soorten onderzoek die uitgevoerd gaan worden, etc. Het is van belang dat de begeleiders de ouders kunnen ondersteunen in dit proces en antwoord kunnen geven op hun vragen of ten minste de ouders

kunnen ondersteunen bij de afwegingen die zij maken aangaande etiologische diagnostiek bij hun kind.

Literatuur is gezocht in Medline en Psychinfo volgens vooraf opgestelde zoekstrategie (zie Bijlage 1). Vijftig artikelen werden verkregen. Titels en abstracts zijn bestudeerd. Artikelen zijn geselecteerd op basis van de volgende criteria: relevantie voor het onderwerp, Engelstalig, publicaties van na 2000. Tien artikelen zijn op deze manier geïnccludeerd. Vervolgens is gezocht naar related citations in de database. Dit leverde nog een aantal aanvullende artikelen op. Daarvan zijn zes opgenomen in de table of evidence. De overige artikelen rapporteerden veelal over onderzoeken die al in de selectie waren opgenomen, maar waarin werd gerapporteerd over een deel van het onderzoek of waarin voorlopige resultaten werden beschreven.

Samenvatting van de literatuur

De methodologische kwaliteit van de onderzoeksliteratuur op dit onderwerp is niet heel hoog. De geselecteerde artikelen richten zich op genetisch onderzoek en de vragen die hierbij spelen bij ouders. Het gaat hier veelal om surveyonderzoek naar attitudes en kennis van ouders uit verschillende culturele groepen (w.o. ook Culturally Deaf parents) die met elkaar worden vergeleken op basis van vragenlijstonderzoek of semigestructureerde interviews. In de literatuur worden veel aanwijzingen gevonden waarmee een beeld kan worden verkregen waar medisch specialisten rekening mee moeten houden. Er is geen literatuur gevonden waarin de rol van de begeleiding van gezinnen met dove en slechthorende kinderen zoals wij die kennen in Nederland ten aanzien van de ondersteuning van ouders is onderzocht. Toch zijn er op basis van de literatuur een aantal aspecten die in meerdere onderzoeken aan de orde gesteld worden waardoor een beeld kan worden verkregen waar gezinsbegeleiders, van gezinnen die óf etiologische diagnostiek overwegen óf waarbij het traject van etiologische diagnostiek al loopt of is afgerond, rekening mee kunnen houden. Het merendeel van de studies gaat over genetisch onderzoek naar de oorzaak van gehoorverlies. Studies naar etiologie van het gehoorverlies in bredere zin zijn uitermate schaars.

Het merendeel van de studies vindt positieve attitudes van horende ouders van slechthorende kinderen aangaande genetisch onderzoek naar de oorzaak van de slechthorendheid van hun kind (Brunger et al. (2000), Dagan et al. (2002), Li et al. (2007), Palmer et al. (2009), Stern et al. (2000), Withrow et al. (2007), (2009a), (2009b)). Ouders willen weten waarom hun kind

slechthorend is. Een antwoord krijgen op deze vraag is dan ook een belangrijke reden voor ouders om etiologische diagnostiek te overwegen (Brunger et al. (2000), Dagan et al. (2002), Kaimal et al. (2007), Withrow et al. (2007), Palmer et al. (2009), Withrow et al. (2009a), (2009b)). Palmer et al. (2009) vinden dat de ervaren voordelen van ouders aangaande genetisch onderzoek positief zijn bij pretest counseling en ook hoog blijven na een lange tijd wanneer genetic counseling goed is uitgevoerd. Ook ouders die met een negatieve of inconclusive testuitslag te maken krijgen blijven de voordelen van genetisch onderzoek positief inzien. De percepties van ouders met betrekking tot de gevaren van genetisch onderzoek blijven echter gelijk ondanks een goede counseling. Li et al. (2007) komen tot de conclusie dat de test intentie van ouders verhoogd wordt en dat ouders vaker inzien dat er een genetische oorzaak kan zijn voor gehoorverlies wanneer er een gedegen genetic counseling is voorafgaand aan het genetisch onderzoek. De risico's van genetic testing (misbruik van gegevens bijvoorbeeld door verzekeringsmaatschappijen en de stigmatiserende uitwerking van belaste genen) die ouders waarnemen, veranderen niet ten goede na genetic counseling. Er is sprake van verschillen in de attitudes en percepties van ouders rondom genetic testing ten gevolge van culturele en of religieuze achtergrond. Dagan et al. (2002) vonden bijvoorbeeld dat onder Joodse ouders (die zij verdeelden in seculier, traditioneel, orthodox en ultraorthodox) er een significant verschil is in bereidheid tot deelname aan prenatale diagnostiek en het beëindigen van de zwangerschap wanneer de baby is aangedaan en toekomstige zwangerschappen. Hoe strenger de religieuze overtuiging hoe kleiner de bereidheid tot deelname aan prenatale diagnostiek, hoe kleiner de kans dat wordt gekozen voor beëindiging van de zwangerschap en hoe kleiner de kans dat er bij toekomstige zwangerschappen een andere afweging zal worden gemaakt.

Perceived benefits van genetisch onderzoek lijken te verschillen tussen culturen (bijv. onder Kaukasische, Hispanic en Aziatische ouders). Palmer et al. (2008) vinden bijvoorbeeld verschillen die mogelijk zijn toe te schrijven aan groeps cultuur versus individualistische culturen. Zo vinden Hispanic ouders het belangrijk om genetisch onderzoek te laten doen zodat ze andere families kunnen helpen terwijl Kaukasische ouders dit veel minder vaak aangeven als benefit. Ook werken culturele opvattingen over erfelijkheid (bijvoorbeeld dat overerving uitsluitend via de lijn van vader of juist die van de moeder plaatsvindt) door in de kennis die ouders hebben van erfelijkheid. Kaukasische ouders zien minder nadelen of gevaren van genetisch onderzoek dan Hispanic of Aziatische ouders.

Dove ouders zijn minder positief ten aanzien van genetic testing dan horende ouders. Ouders die zichzelf culturally deaf typeren maken zich meer zorgen om de gevolgen voor de dovencultuur dan bijvoorbeeld slechthorende ouders (Stern et al. (2002)). 97% van de culturally deaf ouders geeft aan nooit abortus te overwegen bij prenatale diagnostiek wanneer de baby slechthorend of doof is. Terwijl in de groep slechthorende ouders 12% van de ouders aangeeft in ieder geval te willen afwegen de zwangerschap te beëindigen in geval van een slechthorend kind (Stern et al. (2002)). Ouders met slechthorende familieleden zijn minder verrast door de mogelijkheid dat hun kind een genetische vorm van slechthorendheid heeft. Ook zijn zij minder geneigd om genetisch onderzoek te laten doen om een genetisch oorzaak van het gehoorverlies te laten vaststellen (Steinberg et al. (2007)).

Een studie van Brunger et al. (2000) laat zien dat de kennis die ouders hebben van genetisch onderzoek en erfelijkheid beperkt is en dat ouders de kans op herhaling bij een volgend kind te laag inschatten. Ook zien zij niet in altijd in dat hun kinderen die geen gehoorverlies hebben wel drager kunnen zijn van genen die bij hun kinderen weer gehoorverlies kunnen veroorzaken. Volgens de onderzoekers komt dit doordat de genetic counseling óf ontbreekt, óf niet effectief is. Zij benadrukken dat de keuze voor genetisch onderzoek altijd voorafgegaan moet worden door gedegen genetic counseling. Hierbij moet ook aandacht besteedt worden aan de (on)mogelijkheden van het genetisch onderzoek zelf. Zo wordt het uitblijven van een duidelijke diagnose (inconclusive testresults) als negatief bestempeld door ouders (Parker et al. (2000)) terwijl de kans hierop toch aanwezig is. Ouders kunnen ook ondersteuning gebruiken bij het vertellen van de uitslag aan hun familie. De reacties van familieleden op het voornemen genetisch onderzoek te willen doen zijn niet altijd positief. Blase et al. (2007) onderzochten of ouders vertellen over genetisch onderzoek aan hun familie. In een onderzoek naar het wel of niet delen van informatie over genetisch onderzoek bij families met een positieve familiegeschiedenis voor gehoorverlies geeft 75% van de respondenten aan dit voorafgaand aan het genetisch onderzoek te vertellen. Een deel hiervan stuit daarbij op guilt en blame issues bij familie in de eerste graad. De meest gerapporteerde reactie na afloop was positief, maar ook dan komen negatieve reacties als schuld en ontkenning bij familie aan de orde. Genetic counselors moeten ouders hierin ondersteunen (Blase et al. (2007)).

Wanneer een kind slechthorend blijkt te zijn worden ouders soms overspoeld met afspraken en verwijzingen voor onderzoek. Dit kan veel stress tot gevolg hebben zowel emotioneel

(verwerking van diagnose, het laten ondergaan van hun kind van allerlei onderzoeken) als ten gevolge van praktische zaken als vervoer en het regelen van oppas voor hun andere kinderen. Ook tussen ouderparen onderling kan het schuldvraagstuk een rol spelen (Steinberg et al. (2007); Kaimal et al. (2007)). Ouderparen hebben geregeld onderling verschillende motieven voor, visies op en kennis van genetisch onderzoek (Kaimal et al. (2007)).

Ouders hebben veel vragen wanneer zij met de slechthorendheid van hun kind geconfronteerd worden. Gedegen en effectieve genetica counseling is essentieel om ouders van de juiste informatie te voorzien, om de testbereidheid bij ouders te vergroten, om de kennis en verwachtingen bij ouders te vergroten. Ouders willen geïnformeerd worden door iemand die weet waar hij het over heeft, iemand die een goede scholing in genetics heeft gehad (Withrow et al. (2009a)). Om ouders een goede afweging te kunnen laten maken is genetica counseling voorafgaand aan de beslissing noodzakelijk. Alleen dan kunnen ouders de voor- en nadelen van genetisch onderzoek goed tegen elkaar afwegen. Genetica counseling zou niet beperkt moeten worden tot één moment, maar op meerdere momenten (ACMG (2002)). Emoties zullen de informatieverwerking bemoeilijken. Ouders zullen mogelijk op meerdere momenten met vragen komen, momenten waarop de emoties wat zijn geluwd en de vragen opkomen.

De rol van de niet medische begeleiding aan ouders van kinderen met een gehoorverlies is niet specifiek object van studies die hier zijn betrokken. In de betrokken studies worden veel suggesties gedaan waarmee rekening gehouden dient te worden bij voorlichting aan ouders in een traject van genetisch onderzoek. Hiervan ligt een deel specifiek bij de medische professionals, maar een deel daarvan zou ook bij niet medische professionals belegd kunnen worden. Uitgangspunten hierbij zijn:

- correcte informatie over voor- en nadelen van genetisch onderzoek
- mogelijkheden en beperkingen van genetisch onderzoek
- aansluiten bij kennis van ouders en deze ook checken op correctheid
- dove ouders van dove kinderen moeten anders worden aangesproken – niet in termen van handicap, beperking en risico's maar als culturele groep
- er zijn culturele verschillen en religieuze verschillen in opvatting over genetisch onderzoek hierop moet geanticipeerd worden in de voorlichting
- ondersteuning van families bij het vertellen aan familieleden
- aandacht voor emoties, guilt/blame issues

- aandacht voor verschillen tussen ouders zowel qua kennis en attitude als in emotie
- ouders willen ook graag weten wat de consequenties voor interventie kunnen zijn van een genetische testbevinding
- kans op herhaling
- 5 - houdt rekening met praktische en logistieke problemen bij referrals
- ouders willen zowel mondelinge als schriftelijke informatie
- ouders willen toegang tot informatie op 'hun moment'
- informatie moet goed gedoseerd, duidelijk en afgestemd op begrip van ouders
- er moeten meerdere momenten zijn in het onderzoekstraject waarop vragen gesteld
- 10 kunnen worden door ouders
- informatie moet ouders ondersteunen zelf een beslissing te kunnen nemen en niet de beslissing bij de professional leggen

Er zijn geen studies betrokken waarin niet genetische oorzaken van slechthorendheid (bijvoorbeeld CMV) en de specifieke knelpunten die hierbij mogelijk een rol spelen worden beschreven. Naar verwachting zullen hier deels vergelijkbare aspecten een rol spelen.

Conclusies

Niveau 3	<p>Het merendeel van de ouders staat positief tegenover onderzoek naar de oorzaak van de slechthorendheid bij hun kind. Ouders die zelf doof of slechthorend zijn, zijn minder positief. Ouders willen wel de oorzaak weten, maar dit heeft weinig invloed op hun toekomstige keuzes. Het onderwerp is complex en moet op een goede manier met ouders worden besproken. Informatie moet op meerdere manieren worden aangeboden. Genetic counseling is essentieel. Ouders hebben veel vragen op verschillende momenten. Volledige toegankelijkheid tot de informatie die hen gegeven wordt is cruciaal, denk hierbij aan de inzet van tolken en schriftelijk materiaal in de 'eigen taal' van de ouders.</p> <p><i>C Brunger et al. 2000, Dagan et al. 2002, Kaimal et al. 2007, Withrow et al. 2007, Palmer et al. 2009, Withrow et al. 2009a, 2009b, Steinberg et al. 2007</i></p>
Niveau 4	<p>Gezinsbegeleiding/maatschappelijk werk van audiologische centra kan een rol spelen in de voorlichting aan ouders naast voorlichting door een genetic counselor.</p>

Ouders hebben namelijk op verschillende momenten behoeften aan informatie. De band met de gezinsbegeleider is intensief. Ouders stellen veel vragen aan gezinsbegeleiders over etiologisch onderzoek. Naast technische informatie hebben ouders ook veel vragen over het gevolg van de uitkomst voor de behandeling, de meerwaarde van het onderzoek en wat de consequenties van de uitslag kunnen zijn. De kennis van genetisch onderzoek onder veel professionals is beperkt. Scholing is daarom essentieel. Niet alleen op technische informatie maar juist ook in het omgaan met de afweging van ouders en het ondersteunen van ouders in deze afweging.

D Mening van experts

Overwegingen

Gezinsbegeleiders geven aan veel vragen te krijgen van ouders over etiologische diagnostiek. Veel vragen waarop zij niet altijd een antwoord weten. Vragen hebben betrekking op begrip van ouders van de testen, de uitslagen en de beperkingen van de test. Veel vragen ook over de duur van het traject en de inconclusive uitslagen. Ook de consequenties van de uitkomsten houdt ouders bezig, krijgt mijn kind een andere behandeling, wat moet ik doen als ik weet dat de kans op herhaling aanwezig is. Veel ouders stellen meerdere keren dezelfde vraag. Ouders hebben het gevoel dat zij met deze vragen niet bij de arts terecht kunnen. De relatie tussen gezinsbegeleiding en arts is ook veel hechter, waardoor zij het gevoel hebben dat zij misschien meer in vertrouwelijkheid dingen kunnen bespreken over schuld en schaamte, etc.

Voor de rol die gezinsbegeleiding kan spelen bij de ondersteuning van gezinnen is het van belang dat aan deze rol via scholing aandacht besteed wordt. Om te beginnen met kennis over etiologisch onderzoek. De hierboven opgesomde uitgangspunten moeten een plaats krijgen in de scholing van begeleiding. De Gezinsbegeleiding van AC en de diensten voor Gezinsbegeleiding zullen hiervoor ruimte moeten maken in hun budget en scholingsplannen.

Aanbevelingen

Het aanbieden van etiologische diagnostiek aan ouders van een slechthorend kind is aan te bevelen. Het moment waarop dit voor het eerst ter sprake dient te worden gebracht is niet eenduidig uit de literatuur af te leiden. Ouders hebben verschillende wensen hierin.

Pretest en posttest counseling door een genetic counselor is essentieel. Zorg voor de beschikbaarheid van informatie op verschillende momenten (ook tijdens de onderzoeken) en op verschillende manieren (schriftelijk, mondeling, film, internet, etc.). Gebruik bij anderstalige ouders (ook dove ouders die NGT gebruiken) een tolk om de informatie volledig toegankelijk te maken voor de ouders. Genetic counseling is maatwerk. Er zijn geen universele protocollen, die passen voor elke ouder of ouderpaar.

De gezinsbegeleiding dient een gedegen kennis te hebben van etiologisch onderzoek en dient de ouders te kunnen ondersteunen in hun proces van afweging.

Literatuur

- 5 American College of Medical Genetics (ACMG) (2002). Genetics Evaluation Guidelines for the Etiologic Diagnosis of Congenital Hearing Loss. *Genetics IN Medicine* 4(3): 162-171
- Blasé, T., Martinez, A., Grody, W. W., Schimmenti, L., Palmer, C. G. (2007). Sharing GJB2/GJB6 genetic test information with family members. *Journal of Genetic Counseling* 16 (3), 313-24.
- 10 Brunger, J. W., Murray, G. S., O'Riordan, M., Matthews, A. L., Smith, R. J., Robin, N. H. (2000). Parental attitudes toward genetic testing for pediatric deafness. *American Journal of Human Genetics* 67 (6), 1621-5.
- Dagan, O., Hochner, H., Levi, H., Raas-Rothschild, A., Sagi, M. (2002). Genetic testing for hearing loss: different motivations for the same outcome. *American Journal of Medical Genetics* 113 (2), 137-43.
- Kaimal, G., Steinberg, A.G., Ennis, S., Harasink, S. M., Ewing, R., Li, Y. (2007). Parental narratives about genetic testing for hearing loss: a one year follow up study. *Journal of Genetic Counseling* 16 (6), 775-87.
- 15 Li, Y., Steinberg, A. G., Bain, L., Yaeger, D., Bieler, A., Ewing, R. (2007). Assessing parental attitudes toward genetic testing for childhood hearing loss: before and after genetic consultation. *American Journal of Medical Genetics Part A* 143A (14), 1546-53.
- Palmer, C. G., Martinez, A., Fox, M., Zhou, J., Shapiro, N., Sininger, Y., (2009). A prospective, longitudinal study of the impact of GJB2/GJB6 genetic testing on the beliefs and attitudes of parents of deaf and hard-of-hearing infants. *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A(6), 1169-82.
- 20 Palmer, C. G., Martinez, A., Fox, M., Sininger, Y., Grody, W. W., Schimmenti, L. A. (2008). Ethnic differences in parental perceptions of genetic testing for deaf infants. *Journal of Genetic Counseling* 17 (1), 129-38.
- Parker, M. J., Fortnum, H. M., Young, I. D., Davis, A. C. (2000). Genetics and deafness: what do families want? *Journal of Medical Genetics* 37 (10), E26
- 25 Steinberg, A., Kaimal, G., Ewing, R., Soslow, L. P., Lewis, K. M., Krants, I., Li. Y. (2007). Parental narratives of genetic testing for hearing loss: audiologic implications for clinical work with children and families. *Research and Technology – Article Amer J of Audiology* 16, 57-67.

- Stern, S. J., Arnos, K. S., Murrelle, L., Welch, K. O., Nance, W. E., Pandya, A. (2002). Attitudes of deaf and hard of hearing subjects towards genetic testing and prenatal diagnosis of hearing loss. *Journal of Medical Genetics* 39 (6), 449-53.
- 5 Withrow, K. A., Burton, S. K., Arnos, K. S., Kalfoglou, A., Pandya, A. (2007). Consumer Motivations for Pursuing Genetic Testing and their Preferences for the Provision of Genetic Services for Hearing Loss. *J Genet Counsel* 17, 252-260.
- Withrow, K. A., Tracy, K. A., Burton, S. K., Norris, V. W., Maes, H. H., Arnos, K. S., Pandya, A. (2009). Provision of Genetic Services for Hearing Loss: Results from a National Survey and Comparison to Insights Obtained from Previous Focus Group Discussions. *J Genet Counsel* 18, 618-621.
- 10 Withrow, K. A., Tracy, K. A., Burton, S. K., Norris, V. W., Maes, H. H., Arnos, K. S., Pandya, A. (2009). Impact of Genetic Advances and Testing for Hearing Loss: Results From a National Consumer Survey. *Am J of Med Genet Part A* 149A, 1159-1168.

Hoofdstuk 15 Lacunes in kennis

Inleiding

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn 'Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd' is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel (of een onderdeel) van de uitgangsvragen is met het resultaat van deze zoekacties te beantwoorden, het overgrote deel echter niet. Door gebruik te maken van de Evidence Based Systematiek is duidelijk geworden, of liever gezegd bevestigd, dat er op het terrein van het etiologisch onderzoek naar slechthorendheid nog lacunes in de beschikbare kennis bestaan. De werkgroep is van mening dat (vervolg)onderzoek wenselijk is, om in de toekomst een duidelijker antwoord te kunnen verschaffen. Om deze reden heeft de werkgroep aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is.

Daarbij dient men zich te realiseren dat de mogelijkheden en inzichten betreffende het etiologisch onderzoek bij slechthorendheid veranderen in de tijd. Met name de moleculaire diagnostiek is sterk in ontwikkeling, er lijken mogelijkheden voor behandeling van CMV op komst, de kennis betreffende het beoordelen van beeldvormende technieken neemt toe, en er zijn voortschrijdende ontwikkelingen met betrekking tot hoorapparatuur voor slechthorendheid en cochleaire implantatie voor doofheid. Hierdoor zijn verrichte studies niet meer toepasbaar voor dit moment, en is men op dit moment sterk afhankelijk van de meningen van experts.

Uitgangsvraag 1 bespreekt de herhaling van het audiologisch onderzoek. Uit de literatuur search komen geen studies naar voren die op wetenschappelijke basis inzicht geven in het tijdstip waarop het audiologisch onderzoek dient te worden herhaald, om te kunnen bepalen of de slechthorendheid stabiel of progressief is. Aangezien gerichte studies ontbreken is het antwoord op deze uitgangsvraag op dit moment gebaseerd op mening van experts. Een gerichte studie, waarin wordt vastgesteld waaruit het audiologisch onderzoek dient te bestaan (type onderzoek, moment en frequentie) om de vorm en progressie van het gehoorverlies vast te stellen, is gewenst.

Uitgangsvraag 2 betreft het moment van verwijzing voor etiologisch onderzoek. Er blijken geen studies te zijn verricht waaruit blijkt op welke leeftijd, na het vaststellen van slechthorendheid bij de neonatale gehoorscreening, gestart dient te worden met het etiologisch onderzoek. Om toch een antwoord te kunnen formuleren op deze uitgangsvraag is uitgegaan

van de verschillende redenen van verwijzing, de mogelijke bijkomende afwijkingen en mogelijke behandelconsequenties. Om deze uitgangsvraag goed te kunnen beantwoorden is een studie van belang waarin wordt vastgesteld wat de winst is van vroeg etiologisch onderzoek, in de behandeling en ontwikkeling van het kind met slechthorendheid.

5

Uitgangsvraag 3 betreft de anamnese die vooraf gaat aan het diagnostisch traject. De search levert geen studies waarin is vastgesteld wat de bijdrage van de anamnese is in het vaststellen van de oorzaak van de slechthorendheid. Verschillende studies benadrukken daarentegen wel het belang van een goede anamnese en gaan ervan uit dat de anamnese richtingbepalend is voor het vervolgonderzoek. Voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag is uitgegaan van de verschillende vormen van slechthorendheid, de meest voorkomende oorzaken van de slechthorendheid, en mogelijke syndromale aandoeningen waarvan de slechthorendheid onderdeel kan zijn. Een studie naar het percentage diagnoses waarin de anamnese leidend is geweest in het vaststellen van de diagnose en oorzaak van de slechthorendheid, zal inzicht geven in het belang van de anamnese. Tevens zal hierdoor duidelijk worden welke vragen in de anamnese opgenomen dienen te worden.

Uitgangsvraag 4 behandelt het lichamelijk – en dysmorfologisch onderzoek als onderdeel van het etiologisch onderzoek bij kinderen met slechthorendheid. Er zijn slechts een aantal publicaties die betrekking hebben op deze uitgangsvraag. In deze studies wordt een advies gegeven op grond van de mening van experts. De geraadpleegde artikelen voldoen dan ook niet aan de kwaliteitseisen voor een systematische review. Er is geen studie verricht waarin is vastgesteld hoe vaak het lichamelijk en dysmorfologisch onderzoek leidend is geweest in het vaststellen van de oorzaak van de slechthorendheid bij het kind. Er is ook niet onderzocht welke symptomen en verschijnselen hierin bepalend zijn. Een gerichte studie hiernaar zal meer inzicht geven in welke symptomen tijdens het etiologisch onderzoek onderkend moeten worden, om tot een oorzaak te komen.

Uitgangsvraag 5 bespreekt het laboratorium- en functieonderzoek als onderdeel van het etiologisch onderzoek bij een kind met slechthorendheid. Er zijn verschillende studies waaruit blijkt dat routinematig uitgebreid laboratoriumonderzoek van beperkte waarde is. Er is echter geen systematische review beschikbaar. De literatuur search leverde slechts publicaties waaruit alleen een expert opinion kon worden gedestilleerd. Uit deze studies en de praktijk komt ook

naar voren dat de benadering van de verschillende experts uiteen lopen. Bij het bepalen van het aanvullend etiologische diagnostisch traject wordt namelijk een afweging gemaakt tussen behandelconsequenties, ernst van de complicatie en de impact van het onderzoek voor het kind. Dit kan lokaal verschillend zijn.

5

Ook lokale logistiek kan hierin leidend zijn. In bepaalde teams wordt gekozen voor een weinig differentiërend onderzoeksprotocol omdat het onderzoek op een dag kan worden uitgevoerd en wijzigingen per kind de logistiek en uiteindelijke overall efficiency niet ten goede komt.

Gezien de belasting van het kind en de kosteneffectiviteit kan een differentiatie van het etiologisch onderzoek naar het type slechthorendheid en leeftijd zinvol zijn. Een gerichte studie zou hierin meer inzicht kunnen geven. Ook hierbij geldt dat er een verandering van zorg is in de tijd. Als gevolg van de beschikbare nieuwe moleculaire technieken zal er een aanpassing van het etiologisch onderzoek moeten komen.

15 Uitgangsvraag 6 betreft het oogheekundig onderzoek dat richtinggevend kan zijn in het etiologisch onderzoek. Er zijn geen studies die hebben onderzocht op welk het moment van oogheekundig onderzoek dient te worden verricht. De aanbevelingen die in de literatuur worden gedaan zijn gebaseerd op expert opinion. De literatuur search geeft geen duidelijkheid of het oogheekundig onderzoek al dan niet in een academisch centrum dient te worden
20 verricht.

Uitgangsvraag 7 betreft het te verrichten beeldvormend onderzoek. De literatuur search levert een beperkt aantal publicaties op die deze uitgangsvraag beantwoorden. Op basis van de literatuur blijkt dat MRI en CT scan beiden, als aanvulling op elkaar, nodig zijn om geen
25 binnenooraanomaliteiten te missen. Uit de literatuur kan echter niet op wetenschappelijk basis worden vastgesteld welk onderzoek als eerste moet worden aangevraagd. Ook hierbij spelen leeftijd, lokale logistiek en expertise een rol. Een gerichte studie met deze vraagstelling is gewenst.

30 Uitgangsvraag 8 bespreekt het onderzoek naar congenitale infecties dat dient te worden verricht bij slechthorendheid op de kinderleeftijd. Recent zijn verschillende studies verschenen die het belang van onderzoek naar CMV op jonge leeftijd onderschrijven. Verschillende onderzoekstechnieken worden besproken. Er zijn inmiddels ook aanwijzingen dat behandeling

van congenitale CMV een gunstig effect zou kunnen hebben op de prognose van de slechthorendheid. Het is echter nog niet duidelijk vanaf welke leeftijd hiermee gestart dient te worden. In de literatuur wordt ook benadrukt dat een goede richtlijnontwikkeling voor de behandeling van een symptomatische congenitale CMV van groot belang is.

- 5 Een praktisch probleem bij het onderzoek naar congenitale infecties is dat de Guthrie kaart ongeveer vijf jaar wordt bewaard. Als gevolg hiervan is onderzoek naar congenitale infecties via onderzoek in hielprikbloed bij kinderen met een later ontstane slechthorendheid vaak niet meer mogelijk. Op grond van de literatuur is niet duidelijk welk onderzoek, het beste kan worden uitgevoerd, met het oog op praktische uitvoerbaarheid, kosteneffectiviteit en betrouwbaarheid.
- 10 De sensitiviteit van PCR op CMV in hielprikbloed blijkt sterk afhankelijk van de virusload. Aangezien de virusload van CMV in hielprikbloed in het algemeen laag is, is de sensitiviteit in veel laboratoria laag en ligt vaak rond de 50%. Dit houdt in dat met deze bepaling congenitale CMV infectie niet met zekerheid kan worden uitgesloten. Een zeer betrouwbare methode voor het vaststellen en uitsluiten van congenitale CMV infectie is PCR in speeksel of urine voor de leeftijd
- 15 van 14 dagen.

In de literatuur wordt aangedrongen op neonatale screening op congenitale CMV in verband met de mogelijkheid van antivirale therapie. Dit betreft echter een politiek besluit. Mocht hiertoe besloten worden, dan zal dit gunstig zijn voor het etiologisch onderzoek bij slechthorendheid.

- 20 Congenitale infecties veroorzaakt door *T. gondii* lijken na congenitale infecties door CMV het meest voor te komen. Echter de incidentiecijfers in Nederland variëren. Dit komt voor een deel omdat in Nederland geen standaard screening naar deze infectie plaats vindt, noch bij de zwangeren noch bij de pasgeborenen. Daar komt bij dat een deel van de congenitale infecties met *Toxoplasma* asymptomatisch verlopen (met name in Europa) zodat om die reden deze
- 25 kinderen niet onderzocht zullen worden. Doofheid of slechthorendheid als symptoom van een congenitale toxoplasmose wordt in het algemeen weinig of niet genoemd in diverse studies, dit i.t.t. bijvoorbeeld chorioretinitis. Diagnostiek naar congenitale toxoplasmose is lastig. De beste methode is afhankelijk van de beschikbaarheid van materiaal van onderzoek en de leeftijd van het kind waarop de diagnostiek wordt ingezet. Onderzocht zou kunnen worden of standaard
- 30 diagnostiek naar congenitale toxoplasmose ingezet moet worden bij elk kind dat slechthorend of doof is, ook al geeft de anamnese daar geen aanleiding toe.

Uitgangsvraag 9 geeft een advies betreffende het moleculair genetische diagnostiek bij kinderen met slechthorendheid. Volgens recente inzichten bestaan er meer dan 400 verschillende soorten genetische doofheid. Tot op heden zijn er tientallen genen voor syndromaal en non-syndromaal gehoorverlies ontdekt (Kochhar et al. (2007), <http://hereditaryhearingloss.org>).

- 5 Op grond van de literatuur kan een advies worden gegeven voor het te verrichten moleculair genetisch onderzoek. In Nederland zal echter binnen 1 á 2 jaar een DNA onderzoek beschikbaar worden, waarbij in één diagnostische test verschillende genen tegelijk kunnen worden onderzocht. Ook genome wide onderzoek zal tot de mogelijkheden gaan behoren. Hierdoor zal de keus van het moleculaire onderzoek en het tijdstip van het DNA onderzoek in het diagnostiek
- 10 traject gaan veranderen.

De nieuwe onderzoeksresultaten zullen meer inzicht geven in het daadwerkelijke percentage erfelijk bepaalde slechthorendheid en de genotype- phenotype correlaties. Anderzijds zal, naar verwachting, een deel van de resultaten van het moleculair onderzoek moeilijk te interpreteren zijn.

- 15 De ontwikkelingen op het gebied van moleculaire technieken zullen van invloed zijn op de aanbevelingen in deze richtlijn, en een herziening van de richtlijn over 1 à 2 jaar mogelijk noodzakelijk maken.

- Uitgangsvraag 10 betreft de voorwaarden waaraan een diagnostisch team dient te voldoen om
- 20 kwalitatief goed etiologisch onderzoek te kunnen verrichten. De literatuur search levert geen artikelen waarin evidence based is vastgesteld aan welke voorwaarden een diagnostisch team moet voldoen.

- Er zijn evenmin studies die, op grond van een wetenschappelijk basis, aangeven welke disciplines onderdeel moeten zijn van het team en welke expertise beschikbaar moet zijn. Bij deze
- 25 uitgangsvraag is derhalve uitgegaan van de recente beschikbare diagnostische mogelijkheden en de mening van experts, gedestilleerd uit talrijke etiologische en epidemiologische studies bij slechthorendheid en doofheid. Zoals vermeld zijn er snelle ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire diagnostiek, die hierin moeten worden meegenomen.

- 30 Uitgangsvraag 11 behandelt de verschillende aspecten die van belang zijn bij de begeleiding van een kind met slechthorendheid en diens ouders in het diagnostisch traject. De literatuur search levert een aantal artikelen op die betrekking hebben op deze uitgangsvraag. De methodologische kwaliteit van de onderzoeksliteratuur op dit onderwerp is niet heel hoog. De

geselecteerde artikelen richten zich op genetisch onderzoek en de vragen die hierbij spelen bij ouders. Het gaat hier veelal om onderzoek gericht op attitudes en kennis van ouders uit verschillende culturele groepen (waaronder ook Culturally Deaf parents) die met elkaar worden vergeleken op basis van vragenlijstonderzoek of semigestructureerd interviews. In de literatuur worden veel aanwijzingen gevonden voor hetgeen bij ouders speelt, en waarmee medisch specialisten rekening moeten houden. Er is echter geen literatuur gevonden waarin de rol van de begeleiding van gezinnen met dove en slechthorende kinderen zoals wij die kennen in Nederland ten aanzien van de ondersteuning van ouders is onderzocht. Om meer inzicht te krijgen in de betekenis van de begeleiding van ouders in het etiologisch traject en in de optimale vorm van begeleiding is een gerichte studie in Nederland van belang. Hierin zou ook de rol van internet als informatiebron, en de mogelijkheid van begeleiding via internet onderzocht kunnen/moeten worden.

Concluderend blijkt uit de verrichte literatuur searches dat er voor een belangrijk deel van de uitgangsvragen weinig onderzoeksbevindingen zijn die geschikt zijn voor het beantwoorden van deze uitgangsvragen. Daarbij spelen bij het vaststellen van het diagnostisch traject verschillende uiteenlopende aspecten een rol. Onder meer vroege onderkenning van bepaalde (syndroom)diagnosen kan bepalend zijn voor het tijdstip van verwijzing. Het onderzoek kan bepaald worden door de medische voorgeschiedenis, familieanamnese en bevindingen bij het audiologisch en lichamelijk onderzoek. De leeftijd en condities van het kind zullen mede richting geven aan het onderzoekstraject. Daarbij kan de impact van het aanvullend onderzoek voor ouders en kind een rol spelen. Ook sociale implicaties, de acceptatie door ouders van de vastgestelde slechthorendheid bij het kind, en de begeleiding van ouders kan van invloed zijn op de termijn van verwijzing en het verrichten van aanvullend onderzoek.

Een belangrijk aspect is ook de recente veranderingen in de technische mogelijkheden van aanvullend onderzoeken de verandering van zorg in de tijd.

Een goede studie naar de uiteindelijke opbrengst van het voorgestelde etiologisch onderzoek, het effect van het onderzoek op behandeling, de belasting van het onderzoekstraject voor het kind en ouders, verschillende mogelijkheden van begeleiding (onder meer via internet) en de kosteneffectiviteit van het in deze richtlijn voorgestelde aanvullend onderzoek, is van groot belang. De ontwikkeling van een database waarin alle kinderen waarbij slechthorendheid is vastgesteld, bij de neonatale gehoorscreening, geanonimiseerd worden opgenomen en de

resultaten van het verrichte etiologisch onderzoek worden geïnventariseerd, kan hierin een belangrijke basis zijn.

Mogelijk dat op grond van nieuwe inzichten het advies dient te worden aangepast. Uiteraard zijn de ontwikkeling van goede indicatoren hierin van groot belang.

5

Bijlage 1 Zoekstrategie

De onderbouwing van de richtlijn is mede gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. De beperking naar periode waarover is gezocht verschilde per uitgangsvraag. Dit is terug te vinden in de tabel. Voor de oriënterende search werd specifiek gezocht naar al bestaande richtlijnen in online raadpleegbare (inter)nationale guideline clearinghouses en in Medline via OVID.

Hierbij werd de taal gelimiteerd tot Engels en Nederlands, soms ook daarnaast ook Duits en Frans. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur en aangeleverd door de werkgroepleden. Dit leverde bij enkele uitgangsvragen nog aanvullende artikelen op. De searches zijn verricht tussen juni 2010 en juni 2011. Er is gezocht in de Medline database via OVID.

Incidenteel is gebruikt gemaakt van een zoekfilter voor systematische reviews of voor gerandomiseerde klinische trials. Deze zijn gebaseerd op de zoekfilters van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network (www.sign.ac.uk/methodology/filters.html). Incidenteel is ook gebruik gemaakt voor een beperking op exp cohort studies (fig. 1).

Fig. 1

The image shows a search filter interface with a tree structure. The top level is 'Epidemiologic Studies' with a checked checkbox and a blue background. Below it are several sub-categories, each with an unchecked checkbox and a minus sign in brackets: 'Case-Control Studies', 'Cohort Studies', 'Cross-Sectional Studies', and 'Seroepidemiologic Studies'. Under 'Case-Control Studies' is 'Retrospective Studies'. Under 'Cohort Studies' is 'Longitudinal Studies', which further branches into 'Follow-Up Studies' and 'Prospective Studies'. The number '20' is visible on the left side of the page.

- Epidemiologic Studies
 - [-] Case-Control Studies
 - Retrospective Studies
 - [-] Cohort Studies
 - [-] Longitudinal Studies
 - Follow-Up Studies
 - Prospective Studies
 - Cross-Sectional Studies
 - [+]
 - Seroepidemiologic Studies

20

25

Onderwerp	Database	Zoektermen	Aantal hits
P		<p>1 hearing loss/ or hearing loss, bilateral/ or hearing loss, sensorineural/ or hearing loss, unilateral/ (17099)</p> <p>2 *Hearing Loss, Bilateral/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (412)</p> <p>3 exp *Hearing Loss, Sensorineural/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (5567)</p> <p>4 exp *Hearing Loss, Unilateral/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (55)</p> <p>5 *Deafness/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (5083)</p> <p>6 *Hearing Disorders/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (3566)</p> <p>7 (deafness or "hearing loss").ti. (14633)</p> <p>8 "hearing impairment*".ti. (1470)</p> <p>9 or/1-8 (33087)</p>	
1. Herhaling	Medline (OVID) 1995-juni 2011 Engels	<p>10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1943376)</p> <p>11 9 and 10 (10877)</p> <p>12 Audiology/ (1329)</p> <p>13 Neonatal Screening/ (5274)</p> <p>14 12 or 13 (6572)</p> <p>15 12 and 13 (31)</p> <p>16 audiologic assessment.mp. or audiometr*.ti,ab. (8714)</p> <p>17 14 or 16 (15158)</p> <p>18 11 and 17 (2084)</p> <p>19 interval*.mp. (375694)</p> <p>20 18 and 19 (64)</p> <p>21 Time Factors/ (852878)</p> <p>22 timing.mp. (58908)</p> <p>23 two-stage.mp. (12723)</p> <p>24 19 or 21 or 22 or 23 (1233267)</p> <p>25 18 and 24 (198)</p> <p>26 (retest* or repeat*).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (338183)</p> <p>27 (retest* or repeat*).ti,ab. (315715)</p> <p>28 24 or 27 (1504334)</p> <p>29 18 and 28 (298)</p> <p>30 limit 29 to (english language and yr="1995 -Current")</p> <p>39 interval*.ti,ab. (363143)</p> <p>40 30 and 39 (64)</p> <p>41 filter systematische reviews and 30 (6)</p> <p>42 40 not 41 (63)</p>	6 SR 63 divers
2 en 10. Timing en voorwaarden	Medline (OVID) 1992-juli 2010 Nederlands Engels	<p>10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1959684)</p> <p>11 9 and 10 (10963)</p> <p>16 exp Hearing Loss/et [Etiology] (11010)</p> <p>17 mass screening/ or neonatal screening/ (73245)</p> <p>18 16 and 17 (152)</p> <p>19 limit 18 to (yr="1992 -Current" and (dutch or english)) (100)</p> <p>47 meta-analysis</p> <p>51 Program Evaluation/ (35670)</p> <p>52 exp Quality Assurance, Health Care/ (206770)</p> <p>53 "Referral and Consultation"/ (43897)</p> <p>54 organization administration.fs. (310101)</p> <p>55 (program* or guideline* or recommend*).ti. (169931)</p> <p>56 referral.ti,ab. (43000)</p> <p>57 (etiologic* adj3 assessment*).ti,ab. (97)</p> <p>58 (etiologic* adj3 evaluation*).ti,ab. (187)</p> <p>59 53 or 56 or 57 or 58 (76993)</p> <p>60 11 and 59 (394)</p> <p>61 limit 60 to (yr="1992 -Current" and (dutch or english)) (319)</p> <p>62 19 or 61 (414)</p> <p>63 51 or 52 or 54 or 55 (612800)</p> <p>64 Time Factors/ (860571)</p> <p>65 timing.ti,ab. (60039)</p> <p>66 ((screening adj3 follow up) or (screening adj3 follow-up)).ti,ab. (1415)</p> <p>67 64 or 65 or 66 (908627)</p> <p>68 63 or 67 (1504088)</p>	8 SR 99 divers

		69 62 and 68 (104) 70 47 and 62 (8) = filter systematische reviews) 71 69 not 70 (99)	
3. Anamnese	Medline (OVID) 1995-juni 2010 Engels	15 Questionnaires/ or questionnaires.ti,ab. (244627) 16 Medical History Taking/ (14958) 17 anamnesis.ti,ab. or assessment.ti. (134116) 18 exp risk factors/ (416564) 19 risk/ or risk assessment/ or risk factors/ (582426) 20 "reproducibility of results"/ or "sensitivity and specificity"/ (360308) 21 exp diagnostic errors/ or observer variation/ (78917) 22 (sensitivity or specificity or reliability of validation).ti. (90282) 23 15 or 16 or 17 or 19 (919569) 24 9 and 23 (2654) 25 20 or 21 or 22 (499663) 26 24 and 25 (178) 27 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1803748) 28 exp Parents/ or parent*.ti,ab. (118192) 29 27 or 28 (1840494) 30 26 and 29 (75) 59 limit 30 to (english language and yr="1995 -Current") (55) 62 from 59 keep 1-55 (55)	55 divers
4.Lichamelijk onderzoek	Medline (OVID) 1994-oktober 2010 Engels, Nederlands	1 hearing loss/ or hearing loss, bilateral/ or hearing loss, sensorineural/ or hearing loss, unilateral/ (17002) 2 *Hearing Loss, Bilateral/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (412) 3 exp *Hearing Loss, Sensorineural/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (5538) 4 exp *Hearing Loss, Unilateral/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (54) 5 *Deafness/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (5066) 6 *Hearing Disorders/cn, di, et, ge [Congenital, Diagnosis, Etiology, Genetics] (3560) 7 (deafness or "hearing loss").ti. (14554) 8 "hearing impairment*".ti. (1460) 9 Ear/ab, ah, pa [Abnormalities, Anatomy & Histology, Pathology] (2027) 10 or/1-9 (34762) 11 exp child/ or exp infant/ or child*.ti. (1801066) 12 10 and 11 (11150) 15 exp *Physical Examination/ (285733) 16 exp genetic phenomena/ or phenotype/ (2231291) (niet gebruikt) 17 Benchmarking/ (7697) 18 benchmarking.ti,ab. (2256) 19 anthropometry.ti,ab. (3621) 20 (phenotype or nonsyndromic).ti,ab. (165724) (niet gebruikt) 21 ("physical examination" or "clinical examination").ti,ab. (51895) 22 "dysmorphic evaluation".ti,ab. (4) 23 or/15-22 (2608270) 24 12 and 23 (1834) 25 10 and 23 (5039) 26 limit 25 to "diagnosis (specificity)" (38) 27 21 and 24 (91) 28 24 and Systematische review (zoekfilter) > 5 refs. 57 15 or 17 or 18 or 19 or 21 or 22 (345548) 60 limit 24 to (yr="1994 -Current" and (dutch or english)) (1188) 76 limit 60 to (clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or evaluation studies or government publications or guideline or meta analysis or multicenter study or practice guideline or randomized controlled trial or "research support, american recovery and reinvestment act" or research support, nih, extramural or research support, nih, intramural or research support, non us gov't or research support, us gov't, non phs or research support, us gov't, phs or "review" or twin study or validation studies) (744) 77 57 and 76 (45) 80 ("clinical evaluation" or "clinical examination" or "physical evaluation" or "physical examination").ti. (15953)	5 SR 44 trials

		81 76 and 80 (3) 82 77 or 81 (46) 83 from 82 keep 1-46 (46) 88 from 56 keep 1-5 (5) 89 83 not 88 (44)	
5. Aanvullend onderzoek			
Jervell and Lange-Nielsen syndrome	Medline (OVID) 1950-okt. 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1986343) 11 9 and 10 (11114) 36 (Jervell and Lange-Nielsen syndrome).mp. [mp=title, original title, abstract, name of substance word, subject heading word, unique identifier] (144) 107 "Jervell-Lange Nielsen Syndrome"/ (39) 108 36 or 107 (144) 110 (Electrocardiograph* or ECG or Electro-cardiograph* or cardiograph*).ti,ab. (69323) 111 exp Electrocardiography/ (160660) 112 110 or 111 (183944) 113 108 and 112 (72) 114 11 and 113 (23) 115 limit 113 to "diagnosis (sensitivity)" (43) 121 114 or 115 (53) 138 108 and 11 (31) 139 limit 138 to (dutch or english or french or german) (27) 140 limit 121 to (dutch or english or french or german) (45) 141 140 not 139 (26) 147 (Jervell and (Electrocardiograph* or ECG or Electro-cardiograph* or cardiograph*).ti,ab. (42) 148 141 or 147 (56) 149 limit 148 to (dutch or english or french or german) (54)	64 divers
Metabole aandoeningen	Medline (OVID) 1950-okt. 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1986343) 11 9 and 10 (11114) 56 incidence/ or prevalence/ (269702) 57 (incidence or prevalence or epidemiolog*).ti,ab. (815810) 61 56 or 57 (907094) 63 epidemiologic studies/ or retrospective studies/ or exp cohort studies/ or cross-sectional studies/ (1166363) 69 exp Metabolic Diseases/ (623532) 70 (metabolic adj3 disease*).ti,ab. (9563) 71 69 or 70 (628658) 72 11 and 71 (466) 75 61 and 72 (45) 76 63 and 72 (63) 136 75 or 76 (91) 137 limit 136 to (dutch or english or french or german) (87)	87 divers
Nier-aandoeningen	Medline (OVID) 1950-okt. 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1986343) 11 9 and 10 (11114) 20 exp Kidney Diseases/ (355986) 21 renal.ti,ab. (380662) 22 20 or 21 (554640) 56 incidence/ or prevalence/ (269702) 57 (incidence or prevalence or epidemiolog*).ti,ab. (815810) 58 kidney*.ti,ab. (270888) 59 22 or 58 (690610) 60 11 and 59 (401) 61 56 or 57 (907094) 62 60 and 61 (37) 63 epidemiologic studies/ or retrospective studies/ or exp cohort studies/ or cross-sectional studies/ (1166363) 64 60 and 63 (39) 65 62 or 64 (65)	65 divers
Urinalysis	Medline (OVID) 1948-maart 2011 Engels, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1999885) 11 9 and 10 (11253) 14 Urinalysis/ (3557) 15 (Urinalysis or Urinalyses).ti,ab. (5084) 16 (hematuria or "urine investigation*" or "urine analysis").ti,ab. (11592) 17 Hematuria/ (9506) 18 urine.ti,ab. (149585)	59 divers

		19 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (167456) 20 9 and 19 (117) 21 limit 20 to (yr="1996 - 2011" and (dutch or english)) (59)	
Hypothyroidy	Medline (OVID) 1950-okt. 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1988272) 11 9 and 10 (11127) 150 Congenital Hypothyroidism/ (3347) 151 Hypothyroid*.ti,ab. (22917) 152 150 and 9 (43) 153 151 and 11 (52) 154 152 or 153 (76) 155 limit 154 to (dutch or english or french or german) (66)	66 divers
Vestibulaire functie			
Ouders	Medline (OVID) 1948-april 2011 Engels, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (2009332) 11 9 and 10 (11297) 12 Audiology/ (1373) 13 audiologic assessment.mp. or audiometr*.ti,ab. (9034) 14 (audiogram or "audiologic investigation").ti,ab. (1360) 15 12 or 13 or 14 (11324) 16 9 and 15 (4673) 17 Pedigree/ (65296) 18 exp parents/ or siblings/ (62153) 19 (pedigree* or mother* or father* or sister* or brother*).ti,ab. (178048) 20 "first degree relative".ti,ab. (7677) 21 17 or 18 or 19 or 20 (274874) 22 16 and 21 (218) 23 limit 22 to (yr="1996 -Current" and (dutch or english)) (146) 24 exp *parents/ or *siblings/ (33779) 25 23 and 24 (7) 26 *Pedigree/ (1397) 27 23 and 26 (3) 28 19 or 20 or 24 or 26 (205416) 29 23 and 28 (67) 30 limit 29 to (yr="1996 -Current" and (dutch or english)) (67)	67 divers
6.Oogheelkundig onderzoek	Medline (OVID) 1994-oktober 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1989918) 11 9 and 10 (11128) 16 Ophthalmolog*.ti,ab. (30367) 19 (diagnosis or "diagnostic use").fs. or (diagnos* or sreening).ti,ab. (2617589) 25 exp *Eye Diseases/ (320191) 27 (Ophthalm* adj3 examination).ti,ab. (4734) 28 (Ophthalm* adj3 evaluation).ti,ab. (990) 29 (ocular adj3 evaluation).ti,ab. (436) 30 (ocular adj3 examination).ti,ab. (1302) 31 27 or 28 or 29 or 30 (7173) 32 19 or 31 (2620773) 34 16 or 25 (332888) 35 33 and 34 (297) 36 limit 35 to (yr="1994 -Current" and (dutch or english or french or german)) (183) 37 Filter systematic review (1) 66 limit 36 to case reports (80) 67 36 not 66 (103) 68 67 not 62 (99)	1 SR 99 divers
7.Beeldvormend onderzoek	Medline (OVID) 1995-juni 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1943376) 11 9 and 10 (10877) 12 inner ear malformation*.ti,ab. (204) 13 inner ear.mp. or exp Ear, Inner/ (42584) 14 temporal bone.mp. or Temporal Bone/ (10443) 15 temporal bone.mp. or exp Temporal Bone/ (15087) 16 exp *Magnetic Resonance Imaging/ or (Magnetic Resonance Imaging or MRI or imaging).ti. (172116) 17 exp *Tomography, X-Ray Computed/ or (tomograph* or CT).ti. (110119) 19 12 or 13 or 15 (54791) 20 16 and 17 (17653) 21 11 and 20 (35) 22 16 or 17 (264582) 23 11 and 19 and 22 (138) 24 limit 23 to (english language and yr="1995 -Current") (95)	73 divers

		25 Systematische review (zoekfilter) > 0 refs.) 54 randomized controlled trial/ (zoekfilter) > 4 refs. 80 limit 24 to "diagnosis (sensitivity)" (71) 82 80 not 54 (69)	
8. Congenitale infecties	Medline (OVID) 1994-oktober 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	10 exp child/ or exp infant/ or (infant* or child*).ti,ab. (1989918) 11 9 and 10 (11128) 20 cytomegalovirus/ or (CMV or cytomegalovirus).ti,ab. (36806) 21 exp Virus Diseases/cn [Congenital] (3890) 22 exp Bacterial Infections/cn [Congenital] (792) 23 exp Mycoses/cn [Congenital] (135) 24 20 or 21 or 22 or 23 (40454) 25 11 and 24 (222) 26 limit 25 to (yr="1994 -Current" and (dutch or english or french or german)) (119) 32 (diagnosis or "diagnostic use").fs. (1901666) 35 (diagnos* or sreening).ti,ab. (1318219) 36 32 or 35 (2617589) 37 26 and 36 (76)	76 divers
9. moleculair genetisch onderzoek	Medline (OVID) 1994-oktober 2010 Engels, Duits, Frans, Nederland	16 genetics/ or genetics, medical/ (23028) 17 genes, mitochondrial/ or genes, recessive/ (13718) 18 exp Microchip Analytical Procedures/ (53211) 19 Electrophoresis, Microchip/ (754) 20 pendred.mp. (216) 21 16 or 17 or 18 or 19 or 20 (89846) 22 15 and 21 (374) 23 exp Mitochondrial Diseases/ (8929) 24 21 or 23 (98524) 25 15 and 24 (422) 26 limit 25 to (yr="1994 -Current" and (dutch or english or french or german)) (258) 27 DFNB1.mp. (104) 28 24 or 27 (98593) 29 15 and 28 (458) 30 limit 26 to (yr="1994 -Current" and (dutch or english or french or german)) (258) 31 etiology.fs. (1752537) 32 30 and 31 (26) 33 diagnosis.fs. (1637797) 34 30 and 33 (52) 35 32 or 34 (68) 72 limit 30 to "diagnosis (sensitivity)" (108) 75 72 or 35 (114)	114 divers
11. Begeleiding	Medline (OVID) 2000- juli 2010 Engels, Nederland PsychInfo (OVID) 2000- juli 2010 Engels, Nederland	12 exp child/ or infant/ (1498706) 13 exp Parents/ (55835) 14 12 or 13 (1522693) 15 9 and 14 (9395) 16 exp Patient Education as Topic/ or exp Pamphlets/ or patient information.mp. (63223) 17 "patient education".ti,ab. (8901) 18 16 or 17 (67009) 19 Counseling/ (23552) 30 advice.ti,ab. (24114) 32 16 or 17 or 19 or 20 or 21 or 30 (145810) 33 15 and 32 (248) 34 psychology.fs. (582556) 35 33 and 34 (37) 36 15 and 19 (28) 37 35 or 36 (60) 38 limit 37 to (yr="2000 -Current" and (dutch or english)) (24) 39 from 38 keep 1-24 (24) Een vergelijkbare search in de database PsychInfo leverd 27 titels op. Hierbij werd ook gezocht op: support.mp. or exp Social Support/	51 divers

Bijlage 2 Afkortingenlijst

ACMG:	American College of Medical Genetics
ARTA:	Age Related Typical Audiogram
ASD:	Atriaal septum defect
AWBZ:	Algemene Wet Bijzondere Ziektekosten
BAAP:	British Association of Audiovestibular Physicians
BACDA:	British Association of Children's Doctors in Audiology (tegenwoordig BAPA)
BAPA:	British Association of Paediatricians in Audiology (voorheen BACDA)
BOR:	Branchio-oto-renaal syndroom
CHARGE:	Syndroom met volgende symptomen: Coloboom, Hartafwijkingen, Atresie van de choanen, Retardatie, Genitale hypoplasie en afwijkingen aan het Evenwichtsorgaan, de oren en het gehoor en/of doofheid.
CI:	Cochleair implantaat
CMV:	Cytomegalievirus
CT scan:	Computertomografie
CvB:	Centrum voor Bevolkingsonderzoek
dB:	Decibel
DNA:	Desoxyribonucleïnezuur
EBRO:	Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling
ECG:	Elektrocardiogram
ECoG,	Electrocochleografie
ERG onderzoek:	Electro Retinografisch onderzoek
EVA:	Enlarged Vestibular Aquaduct
FOSS:	Nederlandse Federatie van ouders van slechthorende kinderen en van kinderen met spraak-taalmoeilijkheden
GJB2 :	Gap junction protein, beta-2
GJB6:	Gap junction protein, beta 6
HR CT:	High Resolution Computed Tomography
HSV:	Herpes Simplex infectie
IAC:	Internal Auditory Canal
JCIH:	Joint Committee on Infant Hearing
JGZ:	Jeugdgezondheidszorg

JLNS:	Jervell en Lange-Nielsen syndroom
LMD:	London Medical Database
MCA:	Multipele Congenitale afwijkingen
MRI scan:	Magnetic Resonance Imaging
NICU:	Neonatale Intensive Care Unit
NSDSK:	Nederlandse Stichting voor het Dove en Slechthorende Kind
NTvG:	Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde
NVA:	Nederlandse Vereniging voor Audiologie
NVK:	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVKNO:	Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied
NVVS:	Nederlandse Vereniging voor Slechthorenden
OAVS:	Oculo-auriculo-vertebrale spectrum
OHK:	Oogheelkunde
OME:	Otitis Media met effusie
PCR:	Polymerase Chain Reaction
QT interval:	Gedeelte uit ECG
RCT:	Gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek
RIVM:	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RP:	Retinitis Pigmentosa
SKMS:	Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
SNHL:	Sensorineural hearing loss
TORCHES:	Toxoplasmose, Rubella, CMV, Herpes, Syphilis
TSH:	Thyroidstimulerend hormoon
UMC:	Universitair Medisch Centrum
UV:	Uitgangsvraag
VKGL :	Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumdiagnostiek
VKGN:	Vereniging Klinische Genetica Nederland
VSD:	Ventrikel septum defect
VWS:	Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Bijlage 3 Belangenverklaring

- 5 Verklaring omtrent mogelijke belangenverstremgeling en embargo met betrekking tot de richtlijnEtiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd.
Werkgroeplid in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhield met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp

Naam	Belangenverklaring ingevuld	Belangen gemeld
Admiraal, R.	ja	nee
Boogaard, M.J. van den	ja	nee
Bok, L.	ja	nee
Dooren, M. van	ja	nee
Hoefsloot, L.	ja	nee
Kant, S.	ja	nee
Straaten, I. van	ja	nee
Topsakal, V.	ja	nee
Uilenburg, N.	ja	nee
Verduyn Lunel, F.	Ja	nee
Wit de-Fleer, H.	ja	nee
Zanten, B. van	ja	nee

10

Bijlage 4 Vragenlijst - voorbeeld

Patientengegevens
sticker

5 **Verwijzer:**

- Audioloog
- KNO-arts
- Anders.....

10

Gehoorverlies opgemerkt door:

- Neonatale gehoorscreening
- Ouders/ omgeving
- School
- Anders.....

15

Eerste symptomen op de leeftijd:.....jaar/maanden

20

Reden van verwijzing:

- Diagnose stelling
- Genetisch advies
- Anders.....

25

AD

Gemiddeld verlies (500-4000Hz):

30

Air-bone-gap (gemid 500-4000Hz):

AS

Gemiddeld verlies (500-4000Hz):

Air-bone-gap (gemid 500-4000Hz):

• Spraak/ taal ontwikkeling:	gestoord/ ongestoord
• Logopedie:	ja/ nee/ nee, wel gehad
Waar?.....	
• Bekend bij een audiologisch centrum?	ja/ nee
Ja, namelijk.....	
• Hoortoestel:	links/ rechts/ beide/ geen
Namelijk.....	
• Ambulante begeleiding?	ja/nee
Ja, vanuit.....	
• Gezinsbegeleiding?	ja/nee
Ja, vanuit.....	
• Onderwijs:	
○ Regulier (basis)onderwijs	
○ Speciaal onderwijs	
Namelijk.....	
• Graviditeit	ongecompliceerd/ gecompliceerd
○ Infectie	
○ Ototoxische medicijnen, namelijk.....	
○ Anders.....	
• Perinatale periode	ongecompliceerd/ gecompliceerd
○ Asfyxie waarvoor behandeling	
○ Neonatale icterus waarvoor behandeling	
○ NICU opname	
Anders.....	
• Postpartum	ongecompliceerd/ gecompliceerd
○ Antibioticum/ ototoxische medicijnen, namelijk.....	
○ Sepsis/ meningitis	
○ (hoofd)trauma	
○ Anders.....	
Familie bekend met:	
○ (aangeboren) gehoorverlies, namelijk bij.....	
○ Middenoor afwijkingen, namelijk bij.....	
○ Andere aangeboren afwijkingen, namelijk bij	

Otologische anamnese:

Gehoorverlies in combinatie met:

Otalgie	ja/nee
Otorrhoe	
ja/nee	
Vertigo	ja/nee
Tinnitus	
ja/nee	

Anders.....

Otologische voorgeschiedenis:

(Recidiverende) acute otitiden ja/nee

OME ja/nee

KNO operaties? ja/nee
Trommelvlies buisjes ja/nee
Adenotomie ja/nee
Tonsillectomie ja/nee
Anders.....
.....

Graviditeit/partus G.../P..../A....

Complicaties voorgaande zwangerschappen ja/nee
Ja, namelijk

graviditeit

Amenorrhoe duurweken

Complicaties graviditeit patiënt ja/nee
Infectie / koorts gehad? ja/nee
Periode:

Medicatie gebruikt? (ototoxisch) ja/nee
Periode:

Roken ja/nee
Alcohol ja/nee
Overig ja/nee

partus

locatie partus thuis/ ziekenhuis/ ziekenhuis
poliklinisch
indicatie klinisch partus maternale / kindelijke indicatie
namelijk.....

Geboorte gewichtgram
Apgar score /

Postnataal/Neonataal

Asfyxie/hypoxie/blauwzien ja/nee
Behandeling (>24 uur couveuze of beademing) ja/nee

Icterus/geelzien ja/nee
Behandeling fototherapie/wisseltransfusie

Postpartum antibiotica	ja/nee
Ontwikkeling	
Motorische ontwikkeling?	normaal/ abnormaal
Therapie gehad	ja/nee
Leeftijd loslopenmaanden
Spraak-/taalontwikkeling:	normaal/ abnormaal
Verschijselen	
Logopedische behandeling	ja/nee
Medische voorgeschiedenis	
Opnamen	ja/nee
.....	
Operatie	ja/nee
.....	
Ernstige infecties	ja/nee
.....	
(Hoofd)traumata/ongeval	ja/nee
.....	
Bekend met andere ziekten	ja/nee
Zo ja, welke?.....	
Ernstige infectie cq sepsis	ja/nee
.....	
Meningitis	ja/nee
.....	
Epilepsie/ neurologische stoornissen	ja/nee
.....	
Nierafwijkingen	ja/nee
.....	
Schildklierafwijkingen	ja/nee
.....	
Hartafwijkingen	ja/nee
.....	

Visusklachten (waaronder: retinopathie/nachtblindheid, hoge myopie,ablatio retina)	ja/nee
Heterochromie	ja/nee
Dystopia canthorum	ja/nee
Dacryostenose	ja/nee
Pigmentafwijkingen/ witte haarlok	ja/nee
Ectodermale verschijnselen (huid, haren, nagels, transpiratie)	ja/nee
Fracturen	ja/nee
Hyperlaxiteit	ja/nee
Schisis - lip/kaak/verhemelte	ja/nee
Huidig medicatiegebruik	ja/nee
Medicatiegebruik in verleden	ja/nee

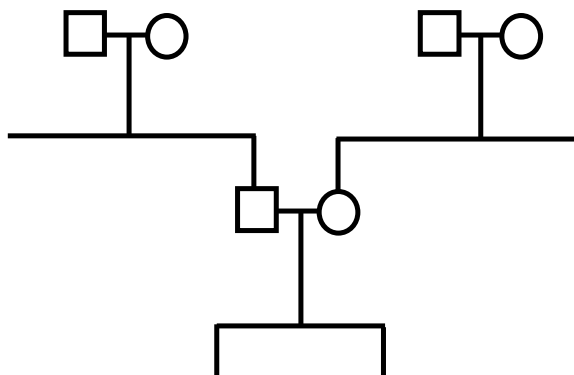
Familie anamnese

Slechthorendheid
ja/nee

Type slechthorendheid	aangeboren/verworden
Oorzaak/diagnose bekend	ja/nee

Aangedane personen	
Schildklierafwijkingen	ja/nee
Aangedane personen.....	
Hartafwijkingen	ja/nee
Aangedane personen	
Epilepsie/ neurologische stoornissen	ja/nee
Aangedane personen.....	
(Ernstige) visusafwijkingen?	ja/nee
Aangedane personen	
Syndromale aandoening?	ja/nee
Aangedane personen	
Aangeboren/lichamelijke afwijkingen? (waaronder: oogheelkundige problemen, ledemaatsafwijkingen, ectodermale verschijnselen)	ja/nee
Aangedane personen	
Wegrakingen/syncope of acute hartdood?	ja/nee
Aangedane personen	
Heterochromie irides?	ja/nee
Aangedane personen	
Pigmentafwijkingen/depigmentatie /witte haarlok	ja/nee
Aangedane personen	
Leerproblemen	ja/nee
Aangedane personen	
Consanguiniteit ouders	ja/nee

Stamboom



Bijlage 5 Evidencetabellen per UV

UV 4 Lichamelijk onderzoek

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Ardle 2010	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met permanent gehoorverlies	--	--	--	--	--	Advies tav lichamelijk onderzoek wordt gegeven in 12 punten, nl: 1 algemene lichaamsmaten, 2 gelaat, 3 oren, 4 nek/hals, 5 handen, 6 ogen, 7 huid, 8 wervelkolom, 9 cardiovasculair, 10 neurologisch, 11 vestibulair, 12 ouders.	Auteurs geven zelf aan dat er geen evidence-based richtlijn is op dit moment.
Hone 2002	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met perceptief gehoorverlies	--	--	--	--	--	Advies tav lichamelijk onderzoek wordt gegeven met aandacht voor het haar, de ogen, de oren, de nek/hals, vinger, huid, neurologie (inclusief evenwicht).	Advies is gebaseerd op lichamelijke afwijkingen die voor kunnen komen bij kinderen met gehoorverlies obv infecties of syndromen.
Pickett 1999	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met gehoorverlies	--	--	--	--	--	Advies tav lichamelijk onderzoek wordt gegeven in 6 punten, nl: 1 algemene indruk, 2 oren, 3 ogen, 4 mond, 5 gelaat, 6 nek/hals en extremiteiten.	Auteurs geven aan dat het advies een 'common-sense approach' betreft. Advies is gebaseerd op lichamelijke afwijkingen die voor kunnen komen bij kinderen met gehoorverlies obv een syndroom, met

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
										referenties uit 1977 en 1990.
Tomas ki 1999	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met hereditair gehoorverlies	--	--	--	--	--	Advies tav lichamelijk onderzoek wordt gegeven met aandacht voor gelaat en hoofd, ogen, oren, huid, haar, extremiteiten, nek/hals, evenwicht en looppatroon.	Auteurs geven aan dat het advies een eigen mening betreft.

UV 5 Aanvullend klinisch onderzoek (audiologie ouders)

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
Ardle 2010	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met permanent gehoorverlies	--	--	--	--	--	Gehoorverlies is vaak genetisch bepaald, waardoor het belangrijk is audiometrie te verrichten bij ouders en sibs van de index. Dit advies is gebaseerd op een onderzoek van Stephens (2001)	Auteurs geven zelf aan dat er geen evidence-based richtlijn is op dit moment.
Ohlms 1999	C. Niet-vergelijkend onderzoek	114	Kinderen met gehoorverlies	Niet gespecificeerd	Work-up	Geen controlegroep	--	Diagnose bij 54 (48%)	Geadviseerd wordt om, zo mogelijk, audiogrammen op te vragen van aangedane familieleden.	
Hone 2002	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met perceptief gehoorverlies	--	--	--	--	--	Geadviseerd wordt audiometrie te verrichten bij familieleden, zonder verdere onderbouwing van dit advies en zonder specificering van de graad van verwantschap.	

UV 5 Aanvullend klinisch onderzoek (ECG)

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
Ardle 2010	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met permanent gehoorverlies	--	--	--	--	--	De belangrijkste reden voor een ECG bij kinderen met gehoorverlies is het onderkennen van het Jervell&Lange-Nielsen syndroom. Dit syndroom is geassocieerd met een lange QT-tijd, syncope en plotseling overlijden. Kinderen hebben daarnaast vestibulaire areflexie en een vertraagde motorische ontwikkeling. Er is geen bewijs dat een ECG zinvol is bij alle kinderen met ernstig of zeer ernstig gehoorverlies. Geadviseerd wordt alleen een ECG te doen bij kinderen met (zeer) ernstig gehoorverlies met een vertraagde motorische ontwikkeling, zonder labyrintafwijking en/of een familie	Auteurs geven zelf aan dat er geen evidence-based richtlijn is op dit moment.

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
									anamnese positief voor syncope en plotseling overlijden. Het QT interval moet worden beoordeeld door een ervaren arts, en niet automatisch worden berekend. Het ECG moet worden herhaald als het eerste ECG werd gedaan onder de leeftijd van 4 maanden.	
Leenh eer de 2011	D. Mening van deskundige n	--	Kinderen met congenitaal gehoorverlies	--	--	--	--	--	Een ECG wordt vooral gemaakt om Jervell-Lange-Nielsen syndroom uit te sluiten. Hoewel dit een zeer zeldzaam syndroom is, kan vroege opsporing ervan levensreddend zijn. Een ECG wordt door de auteurs geadviseerd bij alle kinderen met bilateraal, congenitaal ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies.	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
Lin 2011	C. Niet vergelijkend onderzoek	270	Kinderen met ernstig tot zeer ernstig perceptief gehoorverlies	verwijzing naar The Hearing Center at Texas Children's Hospital tussen Jan 2002 en Juni 2009; exclusie van kinderen die bij verwijzing al een diagnose hadden, en van kinderen bij wie niet het totaalpakket aan tests werd verricht.	analyse van de verrichte diagnostische tests	--	--	Nut van de verschillende diagnostische testen	Bij 7% van de kinderen werd een afwijkend ECG gezien. Van hen bleken uiteindelijk twee kinderen moleculair bevestigd Jervell-Lange-Nielsen syndroom te hebben. De auteurs adviseren, ondanks de lage opbrengst, een ECG op te nemen in de diagnostische tests, omdat de kosten laag zijn, de test gemakkelijk uitvoerbaar is en de aandoening die ermee opgespoord wordt levensbedreigend is.	
Kang 2011	C. Niet vergelijkend onderzoek	193 uit eigen centrum; onduidelijk aantal	Kinderen met ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies	ECG verricht	Analyse van de uitkomst van het ECG	--	--	Afwijkend ECG; beoordeelaar van ECG	Bij 42% van de aangeschreven centra wordt routinematig een ECG gemaakt. Het ECG wordt beoordeeld door	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
		uit andere centra	es, die verwezen werden voor een cochlea implantaat						<p>een kinder cardioloog of een kinder arts met expertise in de beoordeling van ECG's. In totaal werden 14 kinderen met Jervell-Lange-Nielsen syndroom opgespoord, waarvan er twee zijn overleden. De auteurs concluderen dat een tijdige opsporing en behandeling van Jervell-Lange-Nielsen syndroom levensreddend kan zijn. Een ECG moet dan ook verricht worden bij alle dove kinderen. ECG's moeten beoordeeld worden door een clinicus met expertise, waarbij de QT-tijd handmatig moet worden berekend.</p>	
Morzarria 2005	A1. Systematische review	--	Kinderen met perceptief gehoorverlies	--	--	--	--	--	Een ECG is vooral van waarde bij een voorgeschiedenis van syncope of aritmie of bij een familie anamnese positief voor plotseling	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
									overlijden bij een jong kind. Ondanks deze bevindingen wordt geadviseerd routine ECG te verrichten bij alle kinderen met gehoorverlies, en vooral diegene met bilateraal zeer ernstig gehoorverlies, omdat de klinische implicaties bij niet onderkennen van deze aandoening ernstig zijn.	
Tuncer 2000	B. vergelijkend onderzoek	132 slechthorenden, 96 controles	Kinderen 6-17 jaar met congenitaal gehoorverlies (soort gehoorverlies niet gespecificeerd)	niet expliciet genoemd	ECG	gematched voor sexe, leeftijd, lengte en gewicht	--	QT-tijd Schwartz-criteria	er worden 5 cases opgespoord met hoog risico op LQTS (3,7%). Geadviseerd wordt om een ECG te maken bij alle kinderen met congenitaal gehoorverlies.	In 2000 was DNA-analyse naar KCNQ1 wel mogelijk, maar mogelijk nog niet overal gangbaar.
Rokicki 2002	B. vergelijkend onderzoek	162 dove kinderen	kinderen 3-15 jaar, waarvan 55,5% congenitaal	niet expliciet genoemd	ECG	geen controlegroep	--	QT-tijd Schwartz-criteria	16,6% opgespoord met hoog risico op LQTS. Geconcludeerd wordt dat vroeg cardiologische screening zinvol is bij	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
			doof, 15% doof door ototoxische medcatie, 22% congenitale infectie, 7% aandoening CZS						dove kinderen.	
Tutar 2004	B. vergelijkend onderzoek	397 dove kinderen, 361 controles	kinderen 6-19 jaar; (soort gehoorverlies niet gespecificeerd)	inclusie: familie zonder syncope, insulsten, plotseling overlijden. exclusie: syndromale doofheid, diagnose van JLNS obv (familie-)anamnese, medicatie met invloed op QT-tijd, acute of chronische	ECG, door 'blinde' onderzoeker	niet gespecificeerd	--	QT-tijd	Gemiddeld hartritme lager bij dove kinderen. Bij vergelijkbaar hartritme geen repolarisatie afwijkingen bij kinderen met congenitale perceptieve doofheid. Kinderen met een lange QT-tijd kunnen gemakkelijk herkend worden door voorgeschiedenis. Routine ECG is alleen nodig bij kinderen met een voorgeschiedenis van syncope of een familiegeschiedenis met syncope en/of plotseling overlijden.	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
				ziekte.						
Sathya murthy	B. vergelijkend onderzoek	127 dove kinderen	kinderen tussen 1,2 – 10 jaar; (soort gehoorverlies niet gespecificeerd)	niet expliciet genoemd	ECG	geen controlegroep	6 mnd	QT-tijd	10 kinderen hebben een sterk verlengde QT-tijd (7,8%). Conclusie is dat kinderen met congenitale doofheid onderzocht moeten worden op een verlengde QT-tijd.	

UV 5 Aanvullend klinisch onderzoek (metabool onderzoek)

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
Anbari 2010	C. Niet vergelijkend onderzoek	45 met dyslipidemie; 86 controles	Kinderen tussen 5-18 jaar die bij endocrinologie bekend waren tussen april 2007-april 2009, waarvan het lipidenprofiel (bij vasten) bekend was.	geen medicatie voor dyslipidemie in laatste 6 mnd Nb exclusie: allerlei aandoeningen; gehoorverlies bij familie	audiometrie	--	--	audiogram	er wordt geen associatie gevonden tussen dyslipidemie en gehoorverlies	

UV 5 Aanvullend klinisch onderzoek (schildklier)

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Ardle 2010	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met permanent gehoorverlies	--	--	--	--	--	Schildklierfunctie-onderzoek wordt alleen zinvol geacht als er bij de patient sprake is van struma, of als er een Mondini malformatie of bilateraal EVA is gezien.	Auteurs geven zelf aan dat er geen evidence-based richtlijn is op dit moment.
Morzarria 2005	A1. Systematische review	--	Kinderen met perceptief gehoorverlies	--	--	--	--	--	Er is een relatie tussen gehoorverlies en schildklierafwijkingen bij het Pendred syndroom. Radiologisch kan er sprake zijn van Mondini. Er is twijfel over nut van schildklierfunctie-onderzoek en perchloraat discharge test. Uiteindelijk wordt in het advies geen schildklierfunctie-analyse opgenomen.	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Hone 2002	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met perceptief gehoorverlies	--	--	--	--	--	Schildklieronderzoek is met name bedoeld om Pendred syndroom op te sporen. Bij dit syndroom zijn T3, T4 en TSH doorgaans normaal. Perchloraat discharge test is wel specifiek voor Pendred syndroom, maar bij jonge kinderen lastig uit te voeren.	

UV 5 Aanvullend klinisch onderzoek (nier/urine)

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
Ardle 2010	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met permanent gehoorverlies	--	--	--	--	--	Er wordt een positief advies gegeven ten aanzien van routine urine-onderzoek, hoewel aangegeven wordt dat daar geen bewijs voor is in de praktijk. In overweging wordt gegeven het urine-onderzoek alleen te doen bij jongens waar geen oorzaak wordt gevonden voor het gehoorverlies bij het overige onderzoek. Een echo-onderzoek van de nieren wordt geadviseerd op indicatie (bij kinderen met preauriculaire pits, een afwijking van de oorschelp, branchiale cysten of fistels, Mondini malformatie, permanent geleidings- of gemengd gehoorverlies, of bij MCA).	Auteurs geven zelf aan dat er geen evidence-based richtlijn is op dit moment.

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Leenh eer de 2011	D. Mening van deskundigen	--	Kinderen met congenitaal gehoorverlies	--	--	--	--	--	Het is niet waarschijnlijk dat urineanalyse bij een pasgeborene bijdraagt aan het opsporen van de oorzaak van gehoorverlies. Daar waar een duidelijke relatie is tussen nierafwijkingen en gehoorverlies, kan de nierfunctie zeer variabel zijn, en is een afwijking ervan vaak pas op oudere kinderleeftijd te detecteren. Voor een echo van de nieren is geen bewijs dat dit bijdraagt aan het vinden van een etiologische diagnose. Het onderzoek wordt vaak ingezet om BOR syndroom aan te tonen/uit te sluiten, maar gezien de afwijkende uiterlijke kenmerken bij BOR syndroom, kan een echo nieren in die	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									gevallen beter op indicatie verricht worden.	
Lin 2011	C. Niet vergelijkend onderzoek	270	Kinderen met ernstig tot zeer ernstig perceptief gehoorverlies	verwijzing naar The Hearing Center at Texas Children's Hospital tussen Jan 2002 en Juni 2009; exclusie van kinderen die bij verwijzing al een diagnose hadden, en van kinderen bij wie niet het totaalpakket aan tests werd verricht.	analyse van de verrichte diagnostische tests	--	--	Nut van de verschillende diagnostische testen	Bij 9,6% van de patiënten werden nierafwijkingen gezien met een echo van de nieren. Bij geen van hen kon uiteindelijk de diagnose BOR syndroom worden gesteld. De auteurs adviseren een echo van de nieren alleen te doen als er klinisch verdenking is op nierafwijkingen.	De auteurs deden geen onderzoek naar urineanalyse.

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Morzarria 2005	A1. Systematische review	--	Kinderen met perceptief gehoorverlies	--	--	--	--	--	Mbt nier-/urineonderzoek wordt opgemerkt dat een routine urine-analyse goedkoop is en gemakkelijk uit te voeren, maar dat er geen literatuur bestaat welke aantoont dat dit onderzoek van nut is bij de detectie van Alport syndroom. Uiteindelijk wordt in het advies geen urine-analyse opgenomen. Over (beeldvormend) onderzoek van de nieren wordt niets gerapporteerd.	

UV 6 Oogheelkundig onderzoek

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal pt	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
Johnston 2010	Retrospectief	77	Kinderen met cong perceptiefge hoorverlies	onderzocht door oogarts en geneticus	--	--	--	Definite oogafw: indien er correctie plaatsvindt en afh van type refractie-afwijking	32% heeft oogafwijkingen, bij exclusie van multiorgan disorder (syndroom) daling naar 23% Geen verschil in mate HL in "oog"-vs niet-oog groep In groep HL met oogafw: vaker multisystem genetic disorder minder dan eerder beschreven aantallen kinderen met non syndromic SNHL 2-3 verhoogd risico op oogafw vergeleken met bevolking	Auteurs adviseren oog en genet onderzoek bij kinderen met cong. SNHL

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal pt	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst- maten	Resultaten	Overige opmerkingen
Al-Ani 2009	Prospectief	50	Kinderen met cong perceptief gehoorverlies	Alle kinderen met diagnose SNHL	--	--	--	Oogheelkundige bevindingen bij oogonderzoek (oogafwijking en niet gefinieerd wel allemaal beschreven	32% heeft oogafwijking oogafw. meer (80%) in de postlinguale groep Myopie 31% hyperopie 12.5% squint 12,5%RP 12,5% 2 kinderen Usher	oogheelkundig onderzoek nodig in kinderen met cong SNHL tijdstip oogh onderzoek gemeld? Oculaire afw niet sign met unilat vs bilat verlies en met ernst Follow up oogh onderzoek belangrijk ivm verkregen oogproblemen
Bakhshae 2009	descriptive cross sectional study	50	50 Kinderen met gehoorverlies (via slechthorenden instituut) 3-7 jaar	--	--	--	--	--	32% minimaal 1oogafw, 28% refractie afw, 6% eye motility disorder, 24 % retina afw (rubella, RP, optic nerve hypoplasia	Net als in andere studies meestal refractie-afw
Sharma 2009	retrospective	226	Kinderen met hereditair gehoorverlies tot 18 jaar	--kinderen met HL waarbij oogonderzoek gedaan is werden geincludeerd	--	--	--	--	226 kinderen met SNHL oogh onderzocht. 49 (21.7% oogafw. Refractie afw in 10%. 3.7 & oogafw. in kinderen met GJB2 mutatie	routine oggh ond beneficial in evaluatie kinderen met SNHL

UV 6 Oogheelkundig onderzoek

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Guy 2003	observational	122	Kinderen met perceptiefge hoorverlies? Via Child decelopment center	gehoorverlies	--	--	--	--	110 oogh onderzocht.. 43,6 % had oogafw, 39,1% refractie afw 82 kinderen met ongecompl doofheid had 31.7% refractie-afw.	2-3 x verhoogde kans op oogafw bij kinderen met gehoorverlies Belangrijk: oogond met elektro fys. onderzoek op lft 7 jaar! Follow up bij normaal oogh ond
Mafong 2002	retrospectief	114 →	Kinderen met unilat, bilat gehoorverlies	49 pt met HL waarbij oogheelkundig onderzoek gedaan is	--	--	--	--	31% oogafwijkingen	Oogh onderzoek belangrijk voor 1) is er oogh probleem waarvoor ther gegeven moet worden 2) tbv syndroomdiagnose
Nikolopoulos	Systemat review	Review meer dan 100 papers		Deaf and blind en alle variaties					Prevalentie 1 op 2	Aanbeveling om alle kinderen met gehoorverlies oogh onderzoek te doen (lft: zo jong mogelijk)

UV 7 Beeldvormend onderzoek

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
McClary 2008	D. Retrospectieve	227 Kinderen 170 inclusies	Kinderen Gem leeftijd 5.3 jr (1 maand-17 jaar)	Retrospectief goede klinische informatie beschikbaar naast MRI	MRI	--	Retrospectief 8 jaar	Identificatie van abnormaliteit in Cochlea, Gehoorzenuw of intracranieel	101(59%) bilat SNHL en 69 (41%) Unilat SNHL 108 abnormale cochlea, (Vaker bij UNILAT en SEVERE- Profound SNHL) 49 gehoorzenuwabnormaliteit	Incidentie van binnenoorabnormaliteiten geschat met MRI bij kinderen met SNHL is 40%.
Adunka 2007	D. Retrospectief	19 kinderen (31 oren)	Kinderen met cochlear zenuw deficiëntie	Retrospectief Afwezige gehoorzenuw of zeer small gehoorzenuw kanaal (IAC)	MRI, High Resolution CT Audiometrie	--	--	Vergelijking van internal auditory Canal IAC and bony cochlear nerve canal morfologie met MRI, HR CT and audiologie	12 oren met argumenten voor afwezigheid gehoorzenuw op MRI met Nromale IAC afmetingen op CT, 4 hiervan geen resultaat op COCHI IMplant (<i>dus effectief geen functionerende zenuw</i>)	Bij normale afmeting van IAC op CT zouden benige cochlear zenuw kanaal afwijkingen gemist kunnen worden. Auteurs vinden MRI voorkeursoronderzoek bij severe to profound SNHL Indien op MRI argumenten voor single nerve IAC dan kan HR CT in meer dan 50% van de gevallen afwezigheid van Benig gehoorzenuw kanaal aantonen

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
Trimbl e 2007	D. Prospectief	92 profound hearin	Kinderen kandidaat voor cochlear implantatie Gem 4.7 (7 mnd – 17 jr)	Profound deaf en kandidaat voor Cochlear Implant	MRI HRCT	--	21 maanden	Prevalentie van binnenoor abnormaliteiten En vergelijking van detectierati os tusssen HCT en MRI	Abnormaliteiten werden gevonden voor 32 % met MRI en voor 59 % met HR CT. CT kon vroege obliteratie in Labyrinthitis niet aantonen en MRI underdiagnosed enlarged vestibular aquaduct and Narror cochlear nerve canals	Auteurs raden dual modality aan (MRI en CT) om geen abnormaliteiten te missen. Aangaande Cochlear implantatie presenteren ze een alogaritme
Robson 2006	D. Review Mening van deskundigen	--		--	--	--	--	--		Artikel spreekt zich niet uit over radiologisch onderzoek van 1 ^e keuze. Vermeldt enkel dat CT en MRI kunnen leiden tot genetische diagnoses
Hone 2002	D Review									Onderzoek van 1 ^e keuze is HR CT voor de auteurs hetgeen niet verder wordt gemotiveerd.
Sennaroglu 2002	D	27	14 male and 13 female. Their ages ranged from three	Bilat congenital profound SNHL And kandidaat	CT en MRI	--		Abnormalities no CT or MRI	14 normal ct en ook Normaal MRI 13 various bone malformations on CT Waarvan bij 4 afwezigheid van	If there is a bony malformation on CT (particularly a narrow internal auditory canal), MRI should be done in order to demonstrate the

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
			to 26 (mean 11 years).	voor Cochlear implant					gehoorzenuw werd aangetoond op MRI	presence of any neural pathology in the IAC.
Mafong 2002	D	114	54female 60 male Younger dan 18 jaar	Unidentified SNHL met exclusive van COM,CMV,Rubella, toxoplasmosis	Anamnes, Ct bij symmetrisch hl Mri bij assymetrisch SNHL Lab reultaten		2jaar	Lab Ct mri	Radiologische onderzoekinegn CT en MRI leiden vaker tot diagnoses dan laboratorium testen	Insuffieciente data om een rol voor MRI toe te schrijven bij SNHL in kinderen
Westendorp 2001	D	21 female 9 male 12 gem leeftijd 3 j (5 mnd-8jaar)	Kinderen Beide oren dus 42 cases	congenital deafness met inner ear malformations and candidates for cochlear implants.	CT en MRI		17 maanden	accurate identification of malformations of the inner ear in children with congenital deafness	99 malformations identified (CT en MRI) MRI demonstrated in 9 of 21 patients a rudimentary or absent vestibulocochlear nerve in the auditory canal.	MRI should be used to study possible abnormalities of the vestibulocochlear nerves.
Antonelli 1999	D	Review van 383 artikelen 351 subjects	kinderen < 18 jaar	Bij kinderen met SNHL of Mixed HL	CT		5 jaar	Abnormal inner ear findings	31 % had abnormal inner ear findings	CT imaging has a relatively high diagnostic yield in children with SNHL

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
Lowie 1997	D	Editorial	--	--	Ct Mri	--	--	--	--	CT is 1 ^e keus bij evaluatie van kinderen met SNHL, zeker igv trauma en niet acute dysplasieën van otisch kapsel. Bij inflammatoire en neoplastische aandoeningen is mri beter, zeker igv acute onset SNHL bij ouder kind.

UV 9 Moleculair genetisch onderzoek

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Populatie	Inclusie criteria	Index-test	Controle	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Hilgert (2009)	Literatuurstudie	Onduidelijk, maar alle (?) artikelen met gepubliceerde mutaties	Artikelen waar een mutatie beschreven is in een van de 46 (toen bekende) doofheidsgenen	--	--	Hoeveel (verschillende) mutaties per gen	AR:GJB2 heeft meeste mutaties, dan SLC26A4, MYO15A, OTOF, CDH23 en TMC1. AD: geen duidelijk vaak gemuteerd gen	Bias is dat er niet meegenomen is hoeveel patiënten er precies getest zijn, welke populaties, audogrammen, etc.
Hutchinson (2005)	Case-control, grote populatie uit GB	142 sib-pairs (dan is waarschijnlijk sprake van een monogeen recessief overervende aandoening)	Niet-syndromale, early onset hearing impairment in beide sibs	1. GJB2 mutaties, 2. Microsatelliet analyse van 26 DFNB-loci 3. Mutatieanalyse van genen waar sibs concordant voor zijn.	--	Aantal allelen met een (pathogene) mutatie	47 sibpairs hebben twee GJB2 mutaties, 16 hebben er een, dan volgt SLC26A4 (5 sib pairs met twee, 3,5% 6 sibpairs met een) dan TMPRSS3 (2 sipairs) TECTA, OTOF en PCDH15	GJB2 (DFNB1) locus is vaakste gemuteerd, maximaal in 39% van deze populatie, gevolgd door SLC26A4, en daarna TMPRSS3 (latere onset en progressief). Rest is waarschijnlijk zeldzaam, uiteindelijk is in 55 sibpairs een genetische diagnose gesteld (38,7%)
MacArdle (2010)	Expert review, guidelines	Literatuurstudie	Relevante artikelen, eerdere guidelines	--	--	Voorstel voor aetiologisch onderzoek bij kinderen met bilateraal permanent gehoorverli	Uitgebreid protocol	Zeer relevant artikel voor de hele richtlijn, wat betreft beantwoorden vraag geldt dat genetisch testen op grond van de klinische informatie gaat; voor syndromale doofheid meest frequent Pendred, WS syndroom, Treacher-

Referentie	Mate van bewijs	Populatie	Inclusie criteria	Index-test	Controle	Uitkomst-maten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type							
						es		Collins, BOR en Usher, voor niet-syndromaal DFNB1 (GJB2/GJB6)
Pandya (2003)	Cohort studie, gebaseerd op Amerikaanse database van bijna 50.000 geregistreerde slechthorende of dove studenten	608 families, 737 probands (slechthorend) zijn getest voor GJB2/GJB6 (DFNB1) mutaties	Families die getest konden worden voor mutaties	Sequentieanalyse exon 1 en 2, deletie in GJB6 (D13S1830); audiologische data; demografische data	--	Frequentie van DFNB1-gerelateerd gehoorverlies in deze populatie, gedifferentieerd naar raciale achtergrond; en mate van gehoorverlies	DFNB1-gerelateerde doofheid komt in de verschillende bevolkingsgroepen met een verschillende frequentie voor (Caucasisch: 26%, african-america 4%)	Een van de grotere cohortstudies, en daarom geïncludeerd. Laat zien dat er nogal wat verschillen zijn tussen groepen met een verschillende ethnische achtergrond, maar ook dat het percentage DFNB1-gerelateerde doofheid in de Caucasische populatie (dus ook de Nederlandse) rond de 25% ligt in een groep niet-syndromale patiënten waarbij andere oorzaken niet uitputtend zijn uitgesloten.
Smith 1993-1999 [updated 2010 Oct 14].	Best practice voor "deafness and hereditary hearing loss"	Expert opinion, met uitgebreid literatuuroverzicht	Relevante artikelen	--	--	Voorstellen voor aetiologisch onderzoek	Uitgebreide tabellen en overzichten	Criteria voor het stellen van een diagnose, tabellen met overzicht van bekende genen, en voor de AD doofheid de klinische parameters waarop gekozen kan worden voor een bepaald gen.

UV 11 Begeleiding

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Mand, 2009	Interviews - survey	66	CODA's	Hearing Child of deaf adults Eén of twee dove ouders 18+	Geen	nvt	nvt	- voorkeur voor doof/horende kind - opvattingen over genetische onderzoek (PND/PGD) - ervaringen met opgroeien bij dove ouders - doofheid als cultuur/handicap	- 72% geen voorkeur voor doof/horend kind - 28% voorkeur voor horend - geen voorkeur voor doof kind - 77% vindt PND noch PGD acceptabel als selectie voor doof/horend kind - lichte trend richting horende ouders willen horende baby's en dove ouders willen dove baby's (niet sign) - negatieve ervaringen (identity confusion, role as	- kleine respons - alleen CODA's die lid zijn van de CODA vereniging > ws erg positief - in voorlichting aan dove ouders en CODA's > doofheid als culturele minderheidsgroep ipv groep met en handicap typeren.

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									<p>interpreter > loss of childhood)</p> <p>positieve ervaringen, gemengde ervaringen, neutrale ervaringen = wordt niet gekwantificeerd</p> <p>-46% ziet doofheid als cultuur</p> <p>- geen van de respondenten ziet doofheid als handicap</p> <p>- 50% ziet doofheid als beide</p>	
Palmer, 2009	Vragenlijst onderzoek Prospectief Longitudinaal	130	Horende ouders van dove kinderen	- Horende ouders - SH Kinderen in de leeftijd van 0-3 jaar	- genetisch onderzoek naar GJB2 en GJB6 - pretest counseling - counseling bij uitslag tests	2 groepen vergeleken: - ouders met een postieve uitslag - ouders	Metingen: - Pretest (na pretest counseling) - 1 maand post (na uitslag)	- attitudes and beliefs toward genetic testing - importance of etiology - knowledge and understanding - interest in	- meeste respondenten Caucasian (39%) en Hispanic (43%) - 26% positieve uitslag, 11,5% inconclusive,	- een negatieve testuitslag betekent niet dat er geen genetische oorzaak is. Er zijn immers veel meer genen die doofheid veroorzaken. >misinterpretation of future risk

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
				<ul style="list-style-type: none"> - geïdentificeerd via NGS - Kinderen hadden geen zichtbare syndromale aandoeningen 		met onduidelijke of negatieve testresultaten	- 6 maand post (na uitslag)	<ul style="list-style-type: none"> prenatal diagnosis - informing parents of testing - timing of information on genetic testing 	<ul style="list-style-type: none"> 62,3% negatief - parental perceptions of benefits zijn hoog na pretest counseling en dat blijft hoog over de tijd bij ouders met een positieve uitslag. Maar ook ouders met negatieve of inconclusive uitslag zien voordelen van genetic testing tot zelfs 6 mnd na de uitslag. - parental perceptions of harms blijven stabiel over de tijd deze berusten meer op eigenschappen van de 	<ul style="list-style-type: none"> - counseling heeft een belangrijk effect op begrip bij ouders - meer onderzoek is nodig naar de juiste vorm van voorlichting - ouders geven aan dat genetisch onderzoek vroeg moet maar er is geen consensus over hoe vroeg - welke prof de counseling moet geven is niet duidelijk, de ouders noemen vaak die professionals die ze vaak treffen in het hele traject van diagnostiek en begeleiding - bevindingen uit deze studie kunnen verwerkt worden in de voorlichting aan ouders

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									individuen	
Palmer, 2008	Vragenlijst	139 parents of couples of children with HL	Horende ouders van dove kinderen (met caucasian, hispanic, asian achtergrond)	- Kinderen hadden geen syndromale aandoeningen	-genetisch onderzoek GJB2 en GJB6 -genetic counseling enrollment session	nvt	Metingen: -pretest only presented in dit artikel	-attitudes and beliefs toward genetic testing - importance of etiology - knowledge and understanding - anxiety - perceived personal control	-attitudes and beliefs variëren tussen de drie verschillende culturele identiteiten in de studie - belangrijkste argument vóór genetic testing is antwoord op de vraag WAAROM het kind doof is en hoe groot de kans op herhaling is. Dit is niet afhankelijk van culturele verschillen. - perceived benefits zijn wel cultureel bepaald (bijv help family is belangrijker bij	-etnische achtergrond moet meegenomen worden in de voorlichting er kan geanticipeerd worden op attitudes en beliefs en deze moeten speciaal verwerkt worden in de voorlichting - onderzoek naar andere etnische/culturele groepen en hun attitudes en beliefs is belangrijk – nu slechts deze 3

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									Hispanics dan Caucasian ws door groeps cultuur ipv individualistische cultuur etc) -Opvattingen over 'erfelijkheid' (van beide ouders of via de lijn van de vader) zijn bepalend voor de kennis die ouders hebben over genetics - Caucasian parents zien minder harms dan Hispanics en Asian parents	
Blase, 2007	Semi structured interviews	N=12	Ouders van SH kinderen die genetisch	- Kinderen hadden geen syndroma	- genetisch onderzoek naar GJB2 en GJB6 - genetic	- er wordt een vergelijking gemaakt	- eenmalig interview	- vertellen ouders over genetisch onderzoek en de	- in alle gezinnen was sprake van een positieve	- Duty to inform is bekend van andere genetische onderzoeken. Bij deze SH sample geldt dit alleen

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
			onderzoek voor GJB2/GJB6 hebben ondergaan	le aandoening - jonger dan 3 jaar - UCLA genetic counseling g	counseling enrollement session en genetic counseling disclore session - written summary of test result	met genetisch onderzoek bij andere aandoeningen (bijv. CF, BRCA) op basis van beschrijvingen in de literatuur		uitkomsten hiervan aan familie? - waarom doen ze dit? - wat vertellen ze precies?	familiëgeschiedenis mbt SH Voorafgaand aan het onderzoek - 75% (van de 12!) respondenten vertelt iig aan 1 familielid over het genetisch onderzoek (1 ^e graad fam) - de redenen hiervoor zijn het zoeken van emotionele steun, het op de hoogte houden van de familie en de familie betrokken houden bij de 'toestand' van het betreffende kind - de reactie van familieleden op	wanneer de uitslag positief is. - negatieve of inconclusive uitslagen roepen weinig negatieve reacties op bij familie. - unsettled respons niet eerder genoemd. In deze sample mn bij negatieve testuitslag. Reden is ws dat het nu niet duidelijk is hoe het dan wel komt. - ook de reactie verrast te zijn is nieuw. Dit komt ws doordat veel mensen niet bekend zijn met het feit dat SH een genetische oorzaak zou kunnen hebben. - counselors en guiders hebben een taak in het helpen van de ouders in het vertellen van het genetisch onderzoek en de uitslag hiervan. Zij kunnen ouders helpen het begrijpelijk te vertellen en ook kunnen ouders voorbereid worden op de reacties unsettled igv

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									<p>het genetisch onderzoek is meestal gericht op 'perceived harm' (mn guilt/blame issues).</p> <ul style="list-style-type: none"> - sociale of geografische afstand is de belangrijkste reden om het genetisch onderzoek niet te vertellen aan familie. <p>Na afloop van het onderzoek:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alle respondenten vertellen aan familieleden over de resultaten van het onderzoek (in de eerste graad en een derde vertelt 	<p>negatief resultaat en surprised igv positief resultaat. Anticipatory guidance kan hierbij verlichting bieden bij ouders. Zij kunnen zich voorbereiden op deze reacties van familie wanneer zij vertellen over het genetisch onderzoek.</p> <ul style="list-style-type: none"> - genetisch onderzoek zal naar verwachting alleen maar toenemen in de toekomst>professionals moeten goed op de hoogte zijn van genetisch onderzoek

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									<p>ook aan familie in 2^e en 3^e graad)</p> <p>- redenen ook nu zijn emotionele steun en het op de hoogte houden van de familie.</p> <p>Daarnaast komt hier passieve informatieverstrkking bij=op de hoogte houden van de familie én duty to inform. In geval van positieve testuitslag. Dit wordt niet genoemd bij negatieve of inconclusive testuitslagen.</p> <p>- meest gerapporteerde reactie was</p>	

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									positief - reacties daarnaast waren 'verrast zijn' en ook blame en denial. - de informatie die gegeven wordt over de test uitslag wordt meestal simpel gehouden positief of negatief met weinig gedetailleerde uitleg mn omdat het zo moeilijk uit te leggen is zowel positieve uitslag als negatieve en inconclusive uitslagen. Als ouders het zelf goed denken te	

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									<p>snappen vinden ze het minder moeilijk om het uit te leggen in meer detail.</p> <ul style="list-style-type: none"> - familieleden hebben over het algemeen veel vragen - er zijn ook familieleden die bewust niet op de hoogte worden gebracht. De reden hiervoor is sociale of geografische afstand, uitslag niet relevant voor betreffende familielid, behoefte kind te beschermen, de communicatie set-up binnen 	

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									de familie.	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Kaimal, 2007	Interviews (semi structured)	N=14 (parents of 14 children)	Ouders van kinderen met een gehoorverlies - Engels sprekend (8) - Spaans sprekend (3) - Dove ouders (3)	- referred for genetic testing - nog geen genetisch onderzoek geweest	geen	Verschillen de etnisch/culturele achtergronden geïnccludeerd	1 jaar	- verandering in parental attitudes	- ouders die positief staan tav genetic testing blijven dit - ouders die negatief staan tav genetic testing blijven dit - ouders die van negatief naar positief veranderen in hun mening over genetic testing zijn - ouders die tussen de twee interview momenten door verschillende omstandigheden een verandering in hun perceptie van het gehoorverlies van hun kind doormaken - 9 ouders lieten hun kind wel testen (allemaal ouders zonder SH familieleden) - 5 ouders met SH in familie	- reden om onderzoek te laten doen is de oorzaak te willen weten (vnl ouders die geen dove familieleden hebben) of omdat de dokter het aanbeveelt - schuldvraag lijkt een rol te spelen - ook graag antwoord op de vraag of er sprake is van syndromen - ouderparen kunnen onderling soms totaal andere motivaties hebben mbt genetisch onderzoek - de oorzaak vinden biedt geen oplossing. Sommige ouders hebben liever de focus op interventie. - parental attitudes lijken meer een trait dan een state. Ze veranderen niet snel. In deze studie is de kwaliteit van de informatie echt niet gecontroleerd. De rol van informatie en counseling in dit proces is dus onduidelijk in deze studie. De voorbeeld in de tekst zijn niet veelbelovend mbt de kwaliteit van de voorlichting. Deze voorlichting is bovendien erg op de inhoud gericht en niet op de emoties, attitudes en beliefs van de ouders

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
Li, 2007	Cross sectionele survey	N=119	Ouders van kinderen met Bilateral non syndromic SNHLreferr ed by audiologist for genetic consultatio n (deel van ouders heeft zelf SNHL)	- Kinderen van 0-18 jaar -SNHL 27>dB in het beste oor - Engels lezen/schrijven	Unscripted joint session by geneticist and genetic counselor	- 65% recruited voor consultatio n - 35% na consultatio n -15% zelf SNHL -85% geen SNHL		-verandering in parental attitudes na genetic consultation gemeten met de GAAT (genetic attitude assessment tool)	na consultation - sign verhoging test intention - sign minder de gedachte dat het gehoorverlies <u>geen</u> genetische oorzaak heeft - sing meer overtuigd van de noodzaak van genetisch onderzoek - sing minder geneigd om genetische testen af te wijzen - geen afname in de gedachte dat gegevens misbruikt kunnen worden en stigmatisering ouders met SNHL	GAAT meet 6 psychosociale domeinen voor parental attitudes toward genetic testing: - test intention, - belief in non genetic causes, deferral of decision, - value of appropriate use, - belief in the benefits, - concern about stigma associated met SNHL Bevindingen komen overeen met andere studies.

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									- zelfde test intention als nonSNHL - veel hogere score op genetische oorzaak SNHL	
Dagan, 2002	Vragenlijst onderzoek	N=139	Joodse ouders van kinderen met HL (niet nader omschreven in aard en ernst)	- israelische joden met verschillende religious beliefs (seculier, traditioneel, orthodox en ultraorthodox)	Lecture over genetics of deafness met daarin de nieuwste inzichten over genetisch onderzoek bij SH kinderen of een telefonisch consult en geschreven informatie over hetzelfde onderwerp	geen		- socio-demografische informatie - test intentie en prenatale diagnostiek en terminatie zwangerschap - redenen waarom ouders wel besluiten tot test - redenen waarom ouders besluiten om test niet te doen Dit alles uitgesplitst per religieuze groep en onderling vergeleken	- 87% heeft positieve test intentie (geen sign verschillen tussen groepen) - ouders die genetic counselling hadden gehad waren sign vaker positief tav genetische tests -socio-demografische gegevens als geslacht, opleiding en positieve familiegeschiedenis hadden	Ouders die wel willen weten of het kind is aangedaan maar toch niet de zwangerschap willen beëindigen willen vooral zekerheid, zichzelf voorbereiden op de komst van een SH kind en willen op deze manier zeker stellen dat interventie vroeg kan starten Deden veel ultraorthodoxe joden mee. Oorzaak voor gehoorverlies 70% mutaties connexine 26 > hoge ppv voor genetic testing

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									geen effect op test intentie - 94% zou bij een volgende zwangerschap prenatale diagnostiek willen. Hierbij wordt een signaal verschil gevonden tussen de groepen hoe strenger de religieuze overtuiging hoe lager het percentage dat kiest voor prenatale diagnostiek -17% geeft aan de zwangerschap te willen beëindigen als het kind blijkt aangedaan.	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									<ul style="list-style-type: none"> - opnieuw sign verschil tussen de religieuze groepen gelijk aan prenatale diagnostiek -redenen om deel te nemen aan genetic testing: * willen weten of het genetisch is/weten hoe het komt * hoop dat research behandeling mogelijk zal maken * om bij toekomstige matchmaking belaste genen uit te kunnen sluiten (match making = paar vorming) * voor 	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									toekomstige gezinsplanning sign verschil tussen religieuze groepen	
Stern, 2002	Vragenlijstonderzoek	N=337						<ul style="list-style-type: none"> - attitudes of deaf and SH personen toward genetic testing 3 groepen: - Hard of Hearing - Deaf community - equal involvement 	<ul style="list-style-type: none"> - 33% kiest het adjectief positief om attitude te beschrijven - 25% kiest concerned - 2% kiest horrified - Deaf community resp maken zich sign meer zorgen om de gevolgen van genetic testing voor de deaf community dan de Hard of Hearing resp. - Meerderheid HoH resp hebben 	<p>Relevant voor counselors om zich bewust te zijn wanneer zij werken met deaf comm parents. Counselors typeren SH als afwijkend, handicap etc. Deaf parents staan hier heel anders in. 97% is tegen abortus op basis van gehoorstatus van de baby.</p> <p>Respondenten zijn allemaal lid van Deaf comm groepen > sterke cult identiteit. Onbekend of dit ook geldt voor alle deaf parents</p>

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									voorkeur voor horende kinderen. - meerderheid Deaf en equal inv resp hebben geen voorkeur voor horend/doof kind - verschil is ook sign - HoH resp geven aan prenatale diagnostiek te wensen mbt gehoorverlies Deaf and equal inv resp geven vaker aan dit niet te wensen - verschil is sign Reden waarom wordt gekozen is: - voorbereiden op de SH van de	

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									baby 79% - voorkomen dat baby allerlei tests moet ondergaan 33% - afbreken zwangerschap bij dove of sh baby 12% - geen van resp koos afbreken zwangerschap bij horende baby - 97% van de deaf cult resp zou nooit abortus overwegen afh van gehoorstatus baby. 80% vindt dat het verboden zou moeten zijn (tov 42% in de horende groep).	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Brunger, 2000	Vragenlijst onderzoek	N=96	Horende ouders van dove/sh kinderen	Ouders zijn horend	nvt	Om te kunnen vergelijken zijn er 2 groepen gemaakt: - ouders van kkn die wel getest zijn - ouders van kkn die niet getest zijn		-attitudes and knowledge of genetic testing (recurrence risk, inheritance)	- 96% is positief over genetic testing - geen van de ouders zou prenatale genetic testresults gebruiken om een abortus te overwegen - alle respondenten hadden slechte kennis van genetics - ze schatten het recurrence risk verkeerd in - begrijpen weinig van erfelijkheid (zij geven de genen door aan hun kinderen ook degene zonder SH en die kunnen weer	Oorzaken: - ouders hebben geen genetic counseling gehad - genetic counseling was niet effectief - genetic testing moet niet gedaan worden zonder voorlichting - effectieve counseling zou ouders moeten helpen om risico's, voordelen en beperkingen van genetic testing te begrijpen

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									kinderen met SH krijgen als zij drager zijn etc. > dit is niet duidelijk voor de ouders - dit geldt zowel voor ouders die wel genetic testing hebben laten doen bij hun kind als bij ouders die dit niet hebben laten doen. - de reden waarom ouders willen meedoen is voornl dat ze de oorzaak willen weten van het gehoorverlies - Recurrence risk inschatting wordt ook vaak als reden genoemd.	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Parker, 2000	Vragenlijstonderzoek	N=182	Ouders met een SH kind in de regio Trent						<p>-43,4% had een vorm van genetisch onderzoek aangeboden gekregen (35% van erkend instituut)</p> <p>-van de families die geen genetisch onderzoek aangeboden hadden gekregen, had 50% dit wel gewild.</p> <p>-Op de vraag wat ouders willen van genetisch onderzoek antwoorden zij;</p> <p>* heldere diagnose</p> <p>* gesprek over 'schuldvraag'</p> <p>* duidelijke</p>	Artikel geeft een goed overzicht op detailniveau van welke aspecten ouders belangrijk vinden en positief of negatief waarderen.

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									prognose * kans op herhaling (voor henzelf, hun kinderen met gehoorverlies en hun kinderen zonder gehoorverlies) * informatie over ontwikkelingen en behandelingen -het uitblijven van een diagnose of oorzaak wordt vaak als negatief punt genoemd ook slechte uitleg	
Steinberg, 2007	Kwalitatief onderzoek (semi-gestructureerde diepte interviews)	N=24	Ouders van kinderen die zijn verwezen voor genetic	Engels en spaans sprekende respondenten Horende	nvt	nvt	nvt	Beschrijvende profielen van ouders mbt: - Parental background in relatie tot HL	-Families met meerdere SH familieleden waren minder verrast door een mogelijke	-audiologen spelen een belangrijke rol – als zij ouders goed het nut en de noodzaak van genetisch onderzoek kunnen vertellen is dat van grote

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
			testing	en slechthorende ouders				<ul style="list-style-type: none"> - Parental perceptions of genetics - Parental interactions with audiologists 	<p>genetische oorzaak maar ook minder genegen om genetisch onderzoek te laten doen.</p> <p>-SH is niet altijd 'ernstig' genoeg om genetisch onderzoek te laten doen.</p> <p>Ouders percipiëren de handicap soms te licht</p> <p>-De hoeveelheid onderzoeken en verwijzingen is overweldigend voor ouders en stuit soms op logistieke problemen met andere kinderen, transport etc kan</p>	<p>invloed op de testbereidheid van ouders</p> <p>-onderzoeken wat ouders al weten en hoe zij daaraan komen en daarbij aansluiten is van belang > geeft gelijk de kans om misvattingen op te sporen.</p> <p>- audioloog zoals in dit artikel beschreven heeft veel overlap met de NL gezinsbegeleider.</p>

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									<ul style="list-style-type: none"> -belemmerend werken -slechte ervaringen in het verleden met artsen dragen niet bij aan positieve verwachtingen -Sommige onderzoeken worden door ouders als te belastend ervaren -Ouders hebben vaak verkeerde of incomplete informatie en gedachten over genetisch onderzoek -Dat de oorzaak genetisch kan zijn is voor sommige ouders een schok en voor 	

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									anderen een opluchting -Ouders kunnen elkaar dingen gaan verwijten -Religie kan in de weg staan -Relatie met audioloog/counselor is zeer belangrijk! -Beschikbaar stellen van informatie in de juiste dosering die toegankelijk is voor ouders en ook op een goed moment wordt gegeven -Ouders hebben zeer hoge verwachtingen van de audioloog en tegengestelde verwachtingen	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
American college of medical genetics 2002	Expert panel of congenital hearing loss. Van de American College of Medical Genetics									<p>Counseling and education:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pretest session (factual information, explanation of different causes of deafness, the types of genetic deafness that might play a role in a specific family, modes of inheritance, and genetic testing options, including their risks, benefits and limitations). - posttest session (explanation of testresults in the context of the pretest session and an assessment of the psychosocial impact that the results may have on the parents, child and family. Feedback from the families after genetic testing can help assess their understanding of the impact of these data. - Information should be sensitive to cultural bias (ook mbt Deaf culture)

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
										<ul style="list-style-type: none"> - Tolken inzetten (wo sign language tolken) - Emoties zullen de informatieoverdracht bemoeilijken. - ouders moeten ondersteund kunnen worden in hun emoties en ondersteund kunnen worden in hun besluitvorming - informatie moet ouders ondersteunen zelf een besluit te kunnen nemen zonder afhankelijk te zijn van de experts. - etiologische informatie kan gevoelens van schuld verlichten - privacy van familieleden: hebben zij het recht om de resultaten van het genetisch onderzoek te kennen? - angst voor genetische discriminatie kan ontstaan

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
Burton, 2006	Survey	N= 53	Professionals working in EHDI programs	nvt	nvt	nvt	Nvt	<p>Percentages op activiteiten als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - het bespreken van mogelijk genetische oorzaak SH - het aanbevelen van genetics - verwijzen voor genetische onderzoek - het geven van counseling - etc 	<ul style="list-style-type: none"> - veel professionals worden geïnformeerd over genetics of zoeken zelf informatie hierover - bijna de helft van de EHDI professionals geeft aan te weinig te weten van genetics zowel general als specifiek mbt SH. - de percentages op het bespreken van mogelijk genetische oorzaak SH, het aanbevelen van genetics het verwijzen en het geven van counseling 	<ul style="list-style-type: none"> -EHDI professionals hebben eerste contact met ouders > goede basis van genetische kennis noodzakelijk in deze groep - scholing is noodzakelijk

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									<p>liggen erg laag. De meeste professionals geven aan dat dit slechts soms gebeurt. Een aanzienlijk percentage geeft zelfs aan dat dit nooit gebeurt.</p> <p>-87% geeft aan graag geschoold te worden in genetics van SH</p> <p>-66% wil graag scholing in het counselen van families</p> <p>- de manier waarop geschoold zou moeten worden werd niet eenduidig aangegeven.</p> <p>Een variatie aan mogelijkheden</p>	

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									werd genoemd en alle mogelijkheden waren gelijk vertegenwoordigd in de percentages. Geld werd genoemd als belemmering voor het deelnemen aan scholing - professionals schatten in dat ook ouders een wide variety aan manieren van informatievoorziening zou moeten worden geboden; brochure, interactieve websites, counseling met aandacht voor anderstaligen	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									en op niveau van de gemiddelde lezer	
Withrow, 2007	Focusgroep interviews	N= 44	-horende ouders met dove kinderen -dove ouders met dove of horende kinderen - ongetrouwde dove volwassenen zonder kinderen	nvt	nvt	nvt	nvt	Beschrijving van: - motivaties voor genetisch onderzoek, - voor gewenste profiel professional , - timing van genetisch onderzoek, - hoe de resultaten besproken moeten worden	- ouders willen graag een oorzaak weten van het gehoorverlies zowel horende als dove ouders - genetisch onderzoek kan schuldgevoel wegnemen - ouders zagen de voordelen in de zin van voorbereiding op komende kinderen maar ook het mogelijk dragerschap van hun familieleden in relatie tot hun kindwens	- focusgroepinterview waren niet geheel open. Er waren al voorselecties gemaakt

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									<ul style="list-style-type: none"> - ouders willen bij toekomstige kinderen graag voorbereid zijn, geen twijfel over afbreken zwangerschap - beste boodschapper is een persoon met een opleiding in genetics - ouders zijn bang voor professionals die ze dingen uitleggen waar ze geen verstand van hebben - dove ouders willen graag uitleg in gebarentaal - dove ouders willen ook graag contact hierover 	

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
									<ul style="list-style-type: none"> - met iemand uit dovencultuur - het tijdstip van genetisch onderzoek moet voor sommige ouders direct na diagnose SH voor anderen liever wachten tot na initial shock - een enkele ouder wil genetisch onderzoek voor het huwelijk zodat je weet waar je aan begint - de meeste geven aan dat dit juist geen invloed heeft op hun partnerkeuze - graag face to face uitslag en 	

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									bespreken van de resultaten en betekenis hiervan	
Withrow, 2009	Survey	N=777	-horende ouders met dove kinderen -dove ouders met dove of horende kinderen - ongetrouwde dove volwassenen zonder kinderen	nvt	nvt	nvt	nvt	-gewenste profiel professional bespreking uitslagen , - timing van genetisch onderzoek, - hoe de resultaten besproken moeten worden	- bij voorkeur een geneticus of genetic counselor - 53% wil graag genetisch onderzoek als de diagnose SH wordt gesteld - 26% wil dit na een paar maanden - resultaten liefst face to face besproken	- gezinsbegeleider wordt niet genoemd want nooit als optie opgevoerd bij focusgroep interview
Withrow, 2009	Survey	N=777	- horende ouders met dove kinderen -dove ouders met dove of horende kinderen	nvt	nvt	nvt	nvt	- gevoelens tav advances in genetics of SH - reden waarom genetisch onderzoek - impact van genetisch onderzoek op	- horenden positiever tav genetisch onderzoek - al genetisch onderzoek gehad> positievere houding	Belangrijker dan hoorstatus is eigenlijk de culturele oriëntatie. Dus als hier horend staat betekent dit eigenlijk > georiënteerd op de horende wereld. Ouders die al genetisch onderzoek hebben gedaan

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
			- ongetrouwde dove volwassenen zonder kinderen					het kind - impact van genetisch onderzoek op de ouders	- ouders willen een oorzaak = belangrijkste motivatie voor onderzoek - personen uit dovencultuur minder noodzaak voor genetische oorzaak - horende ouders vinden het goed als hun kind later weet wat de kans op herhaling is ivm eigen kinderwens - horende ouders geven vaker aan dat zij denken dat genetisch onderzoek kan helpen in de behandeling	zijn positiever over genetisch onderzoek. Kip of ei?

Referentie	Mate van bewijs Studie type	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
									- horende ouders vinden het belangrijk dat zij hun kind kunnen informeren over de kans dat deze zelf een SH kind krijgt.	
Arnos, 2003	Narrative review verwerkt dezelfde literatuur als hierboven al grotendeels staat beschreven									
Arnos, 2008	Narrative review verwerkt dezelfde literatuur als hierboven al									

Referentie	Mate van bewijs	Aantal patiënten	Patiënten kenmerken	Inclusie criteria	Interventie	Controle	Follow-up duur	Uitkomstmaten	Resultaten	Overige opmerkingen
	Studie type									
	grotendeels staat beschreven									

Bijlage 6 Indicatoren

Factsheets 'Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd'

1. Aanvullend etiologisch / otogenetisch onderzoek	
Operationalisatie	Percentage kinderen waarbij gehoorverlies is vastgesteld en waarbij aanvullend etiologisch onderzoek is verricht.
Type indicator	Proces
Teller	Aantal kinderen waarbij gehoorverlies is vastgesteld en waarbij aanvullend etiologisch onderzoek is verricht.
Noemer	Aantal kinderen waarbij gehoorverlies is vastgesteld.
In- en exclusiecriteria	Exclusie criteria: Kinderen met gehoorverlies vanuit de NICU
Kwaliteitsdomein	Veiligheid, tijdigheid
Meetfrequentie	Continu
Verslagjaar	2012
Rapportagefrequentie	1x per jaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Het is van belang dat na het vaststellen van de slechthorendheid gestart wordt met het etiologisch onderzoek. De kennis dat het gehoorverlies stabiel of progressief is, of dat er (op termijn) nevenstoornissen zich gaan ontwikkelen, kan van groot belang zijn bij behandeling en begeleiding. Het tijdstip van verwijzen hangt ook af van de uiteindelijke behandelconsequenties, zoals eventueel antivirale behandeling van congenitale CMV infectie en plaatsing cochleair implantaat.

Om de mogelijkheid tot het plaatsen van een cochleair implantaat (CI) op de optimale leeftijd van maximaal 1 jaar te garanderen/mogelijk te maken is het aan te raden om kinderen die ontdekt zijn bij de neonatale gehoorscreening voor de leeftijd van 6 maanden te verwijzen voor etiologisch vervolgonderzoek. Door een vroegtijdige aanvang van het etiologisch onderzoek (vanaf de leeftijd van een paar maanden) zou deze simultaan kunnen lopen met de selectieprocedure voor cochleaire implantatie. Het aantal bezoeken aan de kliniek kan zodoende gecombineerd (en verminderd) worden.

Het vaststellen van snelle progressie, erfelijke slechthorendheid en/of een specifieke diagnose (bijvoorbeeld Usher syndroom) kan enerzijds zeer belastend zijn voor het (jonge) gezin, maar anderzijds realistische overwegingen mogelijk maken.

Definities

Middels etiologisch onderzoek wordt getracht de oorzaak van slechthorendheid / doofheid vast te stellen met als doel:

- ouders te kunnen informeren over de oorzaak van het gehoorverlies en mogelijk een prognose te kunnen geven;
- bijkomende ziekteverschijnselen of ontwikkelingsproblemen vast te stellen of uit te sluiten;
- bepalen vervolg beleid; bijv. met betrekking tot plaatsen CI en start antivirale therapie bij congenitale CMV;
- genetische diagnostiek en counseling;

- voorkomen van onnodig verrichten van (belastend) aanvullend onderzoek.

Registreerbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator onder gelijkblijvende omstandigheden dezelfde resultaten oplevert.

Het aantal verwezen kinderen moet gecorreleerd worden aan het aantal kinderen met perceptief gehoorverlies die geregistreerd worden door de NVA – FENAC.

De gevraagde gegevens worden voor een deel binnen de KNO vastgelegd in DBC of DOT-registraties, deze gegevens zijn relatief makkelijk terug te vinden.

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep verwacht dat er voldoende variatie in de praktijk bestaat, waardoor deze indicator discrimineert tussen de ziekenhuizen en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Bij deze indicator spelen bias en case-mix geen rol.

Mogelijke ongewenste effecten

Geen

Referenties

- Richtlijn Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd (2012).

2. Diagnostisch team	
Operationalisatie 2a	Is het diagnostisch team dat etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd verricht multidisciplinair samengesteld? <i>Ja/nee</i>
Operationalisatie 2b	Zo ja, zijn de volgende specialismen vertegenwoordigd in het diagnostisch team: <ul style="list-style-type: none"> • (kinder)-KNO-arts: <i>ja/nee</i> • Audioloog: <i>ja/nee</i> • Kinderarts: <i>ja/nee</i> • Klinisch geneticus, met expertise op otogenetisch gebied: <i>ja/nee</i>
In- en exclusiecriteria	Geen
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, patiëntgerichtheid.
Meetfrequentie	Één keer per verslagjaar
Verslagjaar	2012
Rapportagefrequentie	1x per jaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Slechthorendheid is een heterogene complexe aandoening met een groot aantal mogelijk oorzaken. Voor het vaststellen van de oorzaak van de slechthorendheid is derhalve breed gericht aanvullend onderzoek geïndiceerd. De etiologische diagnostiek van slechthorendheid bij kinderen vereist een multidisciplinaire benadering, waarbij de KNO-arts, audioloog, kinderarts en klinisch geneticus een belangrijke rol spelen.

Definities

-

Registreerbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Aangezien het hier gaat om een structuurindicator is er sprake van een geringe registratielast.

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep verwacht dat er voldoende variatie in de praktijk bestaat, waardoor deze indicator discrimineert tussen de ziekenhuizen en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Voor deze indicator is case-mix niet van toepassing.

Mogelijke ongewenste effecten

Geen.

Referenties

- Richtlijn Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd (2012).

3. Nieuwe kinderen per jaar	
Operationalisatie	Worden in het centrum per jaar minimaal 20-30 nieuwe kinderen met gehoorverlies gezien voor etiologisch onderzoek? <i>Ja/nee</i>
Type indicator	Structuur
In- en exclusiecriteria	-
Kwaliteitsdomein	Veiligheid, effectiviteit.
Meetfrequentie	1x per verslagjaar
Verslagjaar	2012
Rapportagefrequentie	1x per verslagjaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Zuiver schattend wordt vermoed dat er per jaar 100-120 vragen naar etiologisch onderzoek zullen zijn van nieuwe kinderen met een gehoorverlies (die bij de neonatale gehoorscreening uitgevallen zijn). Daarnaast zijn er nog zeer veel dove en slechthorende mensen met een tot op heden onbekende oorzaak van gehoorverlies, die nog om etiologisch onderzoek kunnen vragen.

Gezien deze aantallen mag hier gesproken worden van hoog complexe, laag frequente zorg. Dit vereist centralisatie van zorg en voldoende expertise. De Inspectie voor de Gezondheidszorg pleit ervoor dat de wetenschappelijke medische verenigingen zelf volumennormen opstellen, waarbij de IGZ zelf uitgaat van 20-30 patiënten per behandelteam/onderzoeksgroep (www.igz.nl).

Definities

Geen

Registreerbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator onder gelijkblijvende omstandigheden ongeveer dezelfde resultaten oplevert.

Aangezien het hier gaat om een structuurindicator is er sprake van een geringe registratielast.

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep verwacht dat er voldoende variatie in de praktijk bestaat, waardoor deze indicator discrimineert tussen de ziekenhuizen en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Voor deze indicator is case-mix niet van toepassing.

Mogelijke ongewenste effecten

Geen.

Referenties

- Richtlijn Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd (2012).
- www.igz.nl

4. Etiologisch traject

Operationalisatie 4a Is er een protocol aanwezig voor het etiologisch traject van kinderen met vastgestelde slechthorendheid? *Ja/nee*

Operationalisatie 4b Zo ja, zijn in dit protocol de volgende elementen opgenomen?

- dat alle kinderen bij 6 maanden (of desgewenst eerder als audiometrie redelijk duidelijk is) met vastgestelde slechthorendheid in overleg met én met instemming van ouders worden verwezen naar otogenetisch team voor etiologisch onderzoek? *Ja/nee*
- uitgebreide anamnese/familieanamnese *Ja/nee*
- algemeen lichamelijk onderzoek, dysmorfologische evaluatie en inspectie KNO gebied *Ja/nee*
- echo nieren bij verdenking op een syndromale oorzaak van gehoorverlies *Ja/nee*
- schildklierfunctieonderzoek als er sprake is van struma, of als er een Mondini malformatie dan wel bilateraal een EVA is gezien *Ja/nee*
- ECG bij kinderen met zeer ernstig congenitaal perceptief gehoorverlies, met aanwijzingen voor vestibulaire afwijkingen *Ja/nee*
- CMV onderzoek *Ja/nee*
- beeldvorming *Ja/nee*
- moleculaire genetisch onderzoek *Ja/nee*
- gerichte diagnostiek bij verdenking op specifieke syndroomdiagnose of onderliggende (bv. metabole) aandoening *Ja/nee*

Type indicatoren	Structuur
In- en exclusiecriteria	Geen
Kwaliteitsdomein	Veiligheid, effectiviteit, doelmatigheid
Meetfrequentie	1x per verslagjaar
Verslagjaar	2012
Rapportagefrequentie	1x per verslagjaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Uit de knelpuntanalyse, die in het kader van deze richtlijn is verricht, blijkt dat de benadering van het etiologisch onderzoek na het vaststellen van slechthorendheid bij de neonatale gehoorscreening tussen de diagnostische teams sterk verschilt. Het etiologisch onderzoek loopt uiteen van een heel gericht sequentieel onderzoek verspreid over een langere termijn tot een simultaan breed ingezet onderzoek dat op een onderzoeksdag tijdens 1 dagopname wordt verricht (Uphoff, 2010).

Voordat een kind wordt verwezen voor etiologisch onderzoek bij slechthorendheid zal een bepaalde mate van zekerheid omtrent het type, ernst en progressie van het gehoorverlies moeten zijn. Dit is belangrijk voor het opstellen van een goede

differentiaal diagnose en het te verrichten etiologisch onderzoek. Hiervoor zal aanvullend audiologisch onderzoek en herhaling van het audiologisch onderzoek nodig zijn.

De leeftijd kan tevens een rol spelen in de uitvoering van het onderzoek. Dit geldt onder meer voor het beeldvormend- en oogheelkundig onderzoek. Onderzoek naar specifieke verschijnselen, zal ook afhangen van de leeftijd waarop deze verschijnselen zich openbaren. Bijvoorbeeld: bepaalde oogheelkundige verschijnselen ontstaan pas in de loop van het leven, waardoor onderzoek hiernaar voor een bepaalde leeftijd niet zinvol is.

Behandeling kan echter een reden zijn dat de diagnostiek voor een specifieke leeftijd is afgerond.

Bij een congenitale CMV infectie kan een vroege start met antivirale therapie een gunstig effect hebben op de prognose (de Vries 2011b, Shin et al. (2011)). In de literatuur zijn aanwijzingen dat behandeling van congenitale CMV zinvol zou kunnen zijn, ook in relatie tot slechthorendheid. Onderzoek naar CMV bij slechthorendheid en verdenking congenitale CMV infectie dient daarom voortvarend te worden verricht. Bij vaststelling van een congenitale CMV infectie dient behandeling te worden overwogen.

Om de mogelijkheid tot het plaatsen van een cochleair implantaat (CI) voor de leeftijd van 1 jaar te garanderen zal het etiologisch onderzoek bij voorkeur voor deze leeftijd afgerond moeten zijn. Het vaststellen van Usher syndroom kan een reden zijn aan beide zijden een CI te plaatsen.

Ervan uitgaand dat afronding van het etiologisch onderzoek voor de leeftijd van 1 jaar gewenst is, zal het etiologisch onderzoek rond de leeftijd van 6 maanden van start moeten gaan,

De volgorde van de verschillende onderzoeken in het diagnostisch traject zal bepaald worden door het type slechthorendheid en eventuele bijkomende verschijnselen bij het kind. Ook de aanwezigheid van slechthorendheid in de familie kan richting geven aan het etiologisch onderzoek.

Het aanvullend onderzoek kan een belasting zijn voor het kind en een impact hebben op de ouders. Het onderzoek zal dan ook in nauw overleg met de ouders moeten worden verricht. Een goede uitleg van de noodzaak en het doel van het voorgestelde etiologisch onderzoek is van groot belang en het onderzoekstraject dient goed en zorgvuldig met ouders te worden besproken. Er dient ook een duidelijk aanspreekpunt te zijn voor ouders. Zowel binnen het otogenetisch diagnostisch team, als onder de behandeld specialisten.

Definities

-

Registreerbaarheid

De werkgroep verwacht dat deze indicator onder gelijkblijvende omstandigheden (min of meer) dezelfde resultaten oplevert.

Aangezien het hier gaat om structuurindicatoren is er sprake van een geringe registratielast.

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep verwacht dat er voldoende variatie in de praktijk bestaat, waardoor deze indicatoren discrimineren tussen de ziekenhuizen en verbeteringen in kwaliteit van zorg zal registreren.

Voor deze indicator is case-mix niet van toepassing.

Mogelijke ongewenste effecten

Geen.

Referenties

- Uphoff, N. (2010) rapport Etiologische diagnostiek: op zoek naar een speld in de hooiberg (knelpuntanalyse)
- Richtlijn Etiologisch onderzoek naar slechthorendheid op de kinderleeftijd (2012).