

Is screening en behandeling met trommelvliesbuisjes van jonge kinderen met OME overbodig of niet? De resultaten van het KNOOP-3 project

Maroeska M. Rovers^{1,2}; Koen Ingels³; Gert-Jan van der Wilt⁴; Gerhard A. Zielhuis²

¹ *Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerste Lijns Geneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht*

² *Afdeling Epidemiologie en Biostatistiek, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen*

³ *Afdeling Keel-, Neus-, en Oorheelkunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen*

⁴ *Afdeling Medical Technology Assessment, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen*

Of screening en behandeling met trommelvliesbuisjes van jonge kinderen met Otitis Media met Effusie (OME) zinvol is, hangt mede af van de vraag of een behandeling met trommelvliesbuisjes effectief is in het voorkomen van ongewenste gevolgen van de aandoening betreffende het gehoor, de taalontwikkeling en de kwaliteit van leven van het kind. Teneinde dit te onderzoeken werd een grootschalige interventieonderzoek (KNOOP-3) in Oost-Nederland uitgevoerd.

De resultaten van dit onderzoek tonen aan dat trommelvliesbuisjes invloed hebben op het gehoor, maar dan met name op de korte termijn (6 maanden); op de lange termijn (12 maanden) was dit effect grotendeels verdwenen. Voor wat betreft de taalontwikkeling en de kwaliteit van leven konden de verschillen tussen de kinderen met trommelvliesbuisjes en de kinderen met een afwachtend beleid niet van het toeval onderscheiden worden.

Een afwachtend beleid bij deze jonge kinderen met OME, die door middel van de Ewing-screening zijn opgespoord, lijkt dan ook gerechtvaardigd en als gevolg daarvan is een gehoorscreening voor OME niet zinvol. Het is van belang te realiseren dat aan de hand van dit onderzoek geen uitspraken gedaan kunnen worden over individuele kinderen, oudere kinderen, of kinderen die via een andere weg dan de Ewing/CAPAS screening gediagnosticeerd worden.

Inleiding

Otitis Media met Effusie (OME), een van de meest voorkomende aandoeningen bij kinderen in de eerste vier levensjaren, gaat veelal gepaard met een matig gehoorverlies. (Bluestone, 1999) De meest toegepaste behandeling voor OME is het plaatsen van trommelvliesbuisjes. (Freemantle et al., 1992) In Nederland worden jaarlijks zo'n 50.000 kinderen in de leeftijdscategorie van 0 tot 12 jaar met deze buisjes behandeld. (Schilder, 1993; Engel&Anteunis, 1999)

OME wordt veelal opgespoord tijdens de gehoorscreening (Ewing/CAPAS) op het consultatiebureau op een leeftijd van 9 maanden. De meeste buisjes worden dan ook een half jaar na de Ewing/CAPAS screening geplaatst. (Engel, 1997)

Hoewel bekend is dat door het inbrengen van trommelvliesbuisjes het gehoorverlies wordt hersteld, is het nog niet duidelijk of het gehoorverlies dan wel het herstel daarvan ook doorwerkt op de taalontwikkeling en de kwaliteit van leven van een kind. In eerdere onderzoeken werden tegenstrijdige resultaten gevonden, waarbij in een deel van de onderzoeken een relatie tussen OME en de taalontwikkeling gevonden werd (Teele et al., 1984; Hubbard et al., 1985; Roberts et al., 1995; Friel-Patti&Finitzo, 1990), terwijl in andere onderzoeken een dergelijke relatie niet aangetoond kon worden (Grievink et al., 1993; Roberts et al., 1991; Roberts et al., 1998; Gravel&Wallace, 1992; Wright et al., 1988). De verschillende resultaten zijn gedeeltelijk te wijten aan methodologische tekortkomingen van de onderzoeken (Roberts et al., 1991; Paradise et al., 1992; Ruben, 1991; Vernon-Feagans, 1999): enkele onderzoekers onderzochten de ernst van de OME (duur, mate gehoorverlies, etc) niet, anderen gebruikten een retrospectief design of bestudeerden specifieke groepen.

Sinds 1983 werken de afdelingen KNO en Epidemiologie van het UMC St Radboud samen om de epidemiologie van OME te bestuderen. Deze samenwerking heeft geresulteerd in 2 eerdere KNOOP (Katholieke Universiteit Nijmegen Oor Onderzoek bij Peuters) onderzoeken, waarin respectievelijk het beloop van de aandoening (Zielhuis et al., 1990) en de lange termijn effecten (Peters et al., 1997; Schilder, 1993) beschreven zijn. KNOOP-3 betreft een interventie-onderzoek waarin behandeling met buisjes vergeleken is met een afwachtend beleid voor wat betreft het gehoor, de taalontwikkeling en de kwaliteit van leven van kinderen met persisterende OME die door middel van de gehoorscreening op het consultatiebureau opgespoord zijn.

In dit artikel willen wij de belangrijkste bevindingen en aanbevelingen van het onderzoek de revue laten passeren. Voor meer gedetailleerde informatie verwijzen wij naar een internationale publicatie. (Rovers et al., 2000)

Het interventie-onderzoek

De kinderen

De onderzoekspopulatie betrof het geboortecohort van kinderen geboren tussen 1 Januari 1996 en 1 April 1997 (N=30.099) in de regio van de 7 participerende kruis-

verenigingen.* Deze kinderen werden op een leeftijd van 9 maanden opgeroepen voor de Ewing/CAPAS screening op het consultatiebureau. Alle kinderen die tot drie keer toe onvoldoende scoorden (N=1081) werden in het kader van het onderzoek direct doorverwezen naar een van de 13 deelnemende KNO-klinieken.** De KNO-arts keek vervolgens, met behulp van tympanometrie en otoscopie, of er inderdaad sprake was van bilaterale OME. Alleen deze kinderen (kinderen met bilaterale OME) werden verder gevolgd voor een periode van 4-6 maanden. De kinderen die ook tijdens deze periode bilaterale OME vertoonden, kwamen in aanmerking voor deelname aan het interventieonderzoek (N=386).

Van de ouders van deze 386 kinderen, gaven er 187 toestemming voor randomisatie (loting): 94 kinderen kregen een afwachtend beleid en 93 kinderen kregen trommelvliësbuisjes. De ouders van 133 andere kinderen gaven geen toestemming voor randomisatie maar vonden het wel goed als wij hun kind nog een jaar lang zouden controleren op de aan- afwezigheid van OME en het hebben van een eventueel gehoorverlies. Van deze 133 kinderen, kregen er 36 buisjes en 97 een afwachtend beleid. Deze kinderen zullen in dit artikel niet verder besproken worden; in een internationale publicatie laten we echter zien dat deze kinderen zowel qua karakteristieken als qua uitkomsten niet verschillen van de gerandomiseerde kinderen.(Rovers et al, 2001)

De ouders van de overgebleven 66 kinderen wilden liever geheel stoppen met het onderzoek. In Figuur 1 zijn alle getallen en gegevens in de vorm van een stroomdiagram weergegeven.

De kinderen in de trial werden een jaar lang gevolgd, waarbij iedere drie maanden de aan- of afwezigheid van OME werd vastgesteld, terwijl iedere zes maanden het gehoor, de taalontwikkeling en de kwaliteit van leven gemeten werd.

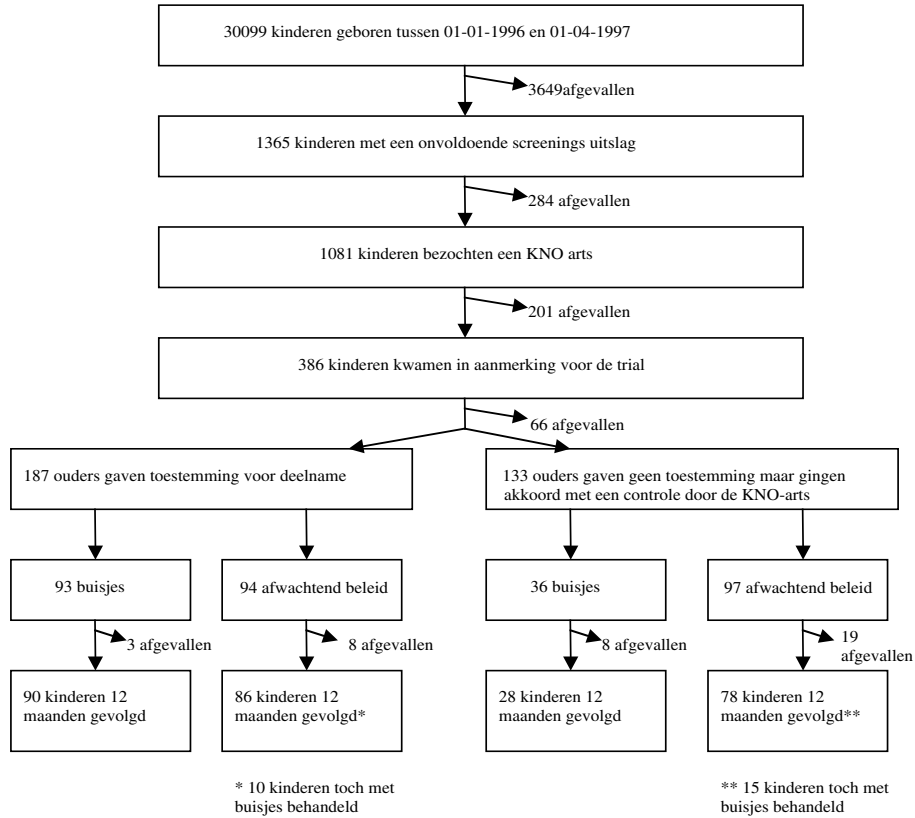
Uitkomstmaten

De aan- of afwezigheid van OME gedurende het onderzoek werd bepaald met behulp van het MOMES algoritme (Engel et al., 1999), waarbij tympanometrie het belangrijkste diagnosticum was. Alleen als het maken van een tympanogram niet lukte of als de uitslag onduidelijk was werd er naar de uitslag van de otoscopie gekeken.

Het gehoor van de kinderen is gemeten met een voor dit onderzoek ontworpen draagbare audiometer. De Reynell test (Eldrik et al., 1995) werd gebruikt om het taalbegrip te meten en de Schlichting test (Schlichting et al., 1995) voor de taalproductie. De TAIQOL (TNO, 1996) werd gebruikt om de kwaliteit van leven van de kinderen te bepalen.

* Districtskruisvereniging Zuid-Gelderland; Kruiswerkorganisatie De Bossche Meierij; Krijgsorganisatie Noord-Limburg; Kruiswerk West-Veluwe; Stichting Thuiszorg en Maatschappelijk Werk Rivierenland; Stichting Thuiszorg Midden-Gelderland; Zorggroep Oost-Gelderland

** (Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem; Eemland Ziekenhuis, Amersfoort; Canisius Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen; Radboud Nijmegen; Slingeland Ziekenhuis, Doetinchem; Ziekenhuis De Gelderse Vallei, Ede; Carolus Liduina Ziekenhuis, 's Hertogenbosch; Bosch Medicentrum, 's Hertogenbosch; Ziekenhuis Rivierenland, Tiel; St. Maartensgasthuis, Venlo; Beatrix Ziekenhuis, Winterswijk; Ziekenhuis Het Nieuwe Spitaal, Zutphen.



Figuur 1: Stroomdiagram van de onderzoekspopulatie

Ook andere factoren die mogelijk van invloed op de taalontwikkeling of de kwaliteit van leven zijn werden gemeten, zoals het IQ van het kind (Bayleys Ontwikkelings Schalen (Bayley, 1982)), de ouder-kind interactie (Erickson schalen (Erickson et al, 1991)) en het opleidingsniveau van de moeder (vragenlijst). Alle testen, met uitzondering van de TAIQOL, zijn in eerdere studies gevalideerd en worden veelvuldig gebruikt in wetenschappelijk onderzoek bij kinderen.

Het onderzoek was zo opgezet dat een verschil van 2 maanden in de taalontwikkeling tussen de kinderen met buisjes en de kinderen met een afwachtend beleid aangevoeld zou kunnen worden.

Analyses

Alle analyses zijn in eerste instantie uitgevoerd volgens het 'intention to treat' principe, dat wil zeggen dat de kinderen geanalyseerd werden als zittende in de groep die ze bij randomisatie geloot hadden. Deze analyse is noodzakelijk om de vergelijkbaarheid van de groepen te kunnen garanderen. Vervolgens hebben we een sensitiviteits-

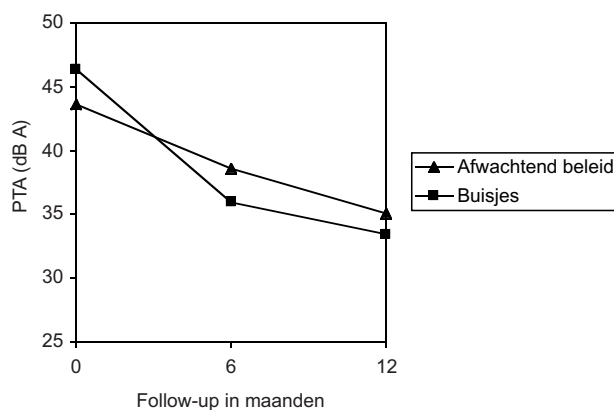
analyse uitgevoerd om te kijken of de kinderen uit de groep met een afwachtend beleid die gedurende het onderzoek toch buisjes kregen tot een onderschatting van het effect geleid hebben. In deze analyse werden de kinderen die alsnog buisjes gekregen hebben buiten beschouwing gelaten dan wel als behandeld met buisjes beschouwd.

De resultaten

Het gehoor

Na 3, 6, 9 en 12 maanden follow-up hebben respectievelijk 15%, 29%, 27% en 27% van de kinderen in de buisjes groep weer bilaterale OME. In de controle groep is dat respectievelijk 77%, 66%, 57% en 53%.

Figuur 2 laat de gemiddelde gehoorverliezen voor het beste oor zien. De Air –Bone Gap is 15 a 20 dB (het gemiddelde gehoorverlies is 45 dB A[⊗] wat overeenkomt met ongeveer 40 dB HL en de gehoorsdrempel was ongeveer 25 dB). Het gehoor verbeterde in beide groepen, maar verbeterde meer bij de kinderen met buisjes, met name na 6 maanden follow-up. De verbetering na 6 maanden bedroeg 10.2 dB (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 7.3 - 13.1) en 4.6 dB (95% BI 2.0 - 7.3) voor respectievelijk de kinderen met buisjes en de kinderen met een afwachtend beleid. Na 12 maanden waren deze verbeteringen 13.1 dB (95% BI 10.4 - 15.8) en 8.5 dB (95% BI 5.5 - 11.5) voor de kinderen met buisjes en de kinderen met een afwachtend beleid.



Figuur 2: De gemiddelde gehoorverliezen voor het beste oor

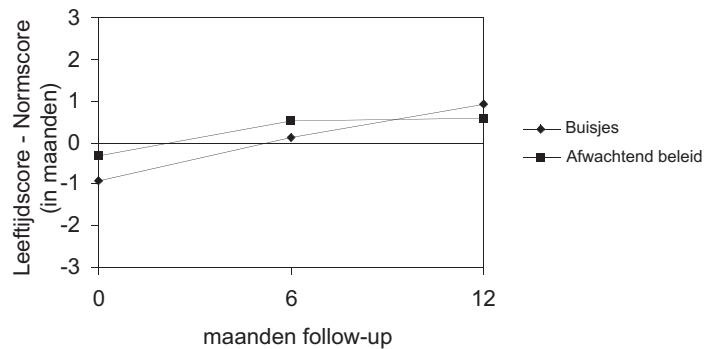
De taalontwikkeling

In figuur 3 is de ontwikkeling in taalbegrip te zien voor de kinderen met buisjes en de kinderen met een afwachtend beleid. Het taalbegrip verbetert meer in de kinderen met buisjes (1.8 maand (95% BI 1.0 - 2.6)) dan in de kinderen met een afwachtend beleid

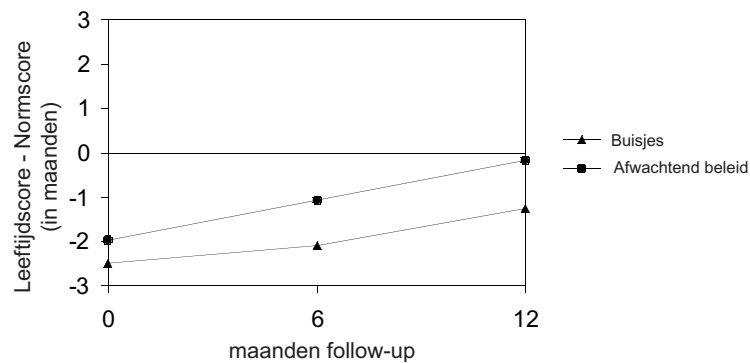
⊗ dB A geeft aan dat de meting gebaseerd is op een iets andere ijking.

(0.8 maand (95% BI $-0.1 - 1.6$)). Echter na correctie voor het opleidingsniveau van de moeder, het IQ van het kind en de taalscore op moment van randomisatie, lijken de kinderen met buisjes 0.7 maand (95% BI $-0.3 - 1.7$) meer vooruit te gaan dan de kinderen in de controle groep ($p=0.18$). De verschillen in beide groepen kunnen niet van het toeval onderscheiden worden (cq. zijn niet statistisch significant).

In figuur 4 is de ontwikkeling op taalproductie weergegeven. Gedurende de gehele follow-up blijven beide groepen achter ten opzichte van de normscores. De toename in de productie na 12 maanden follow-up is respectievelijk 1.4 (95% BI $0.2 - 2.5$) en 1.9 (95% BI $0.65 - 3.1$) maand voor de kinderen met buisjes en voor de kinderen met een afwachtend beleid. Na correctie voor het opleidingsniveau van de moeder, het IQ van het kind en de taalontwikkeling op moment van randomisatie lijken de kinderen met een afwachtend beleid 1 maand meer vooruit te gaan dan de kinderen met buisjes ($p=0.17$), maar ook deze verschillen zijn niet van het toeval te onderscheiden.



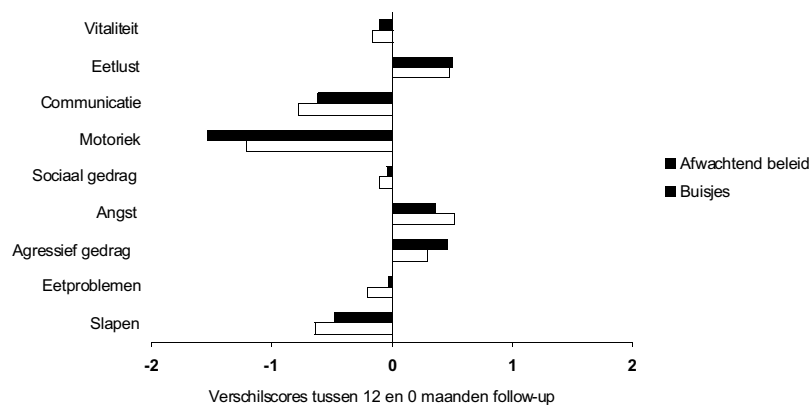
Figuur 3: Ontwikkeling in taalbegrip (Reynell) gedurende de follow-up



Figuur 4: Ontwikkeling in taalproductie (Schlichting) gedurende de follow-up

De Kwaliteit van Leven

In figuur 5 zijn de verschillen tussen 12 en 0 maanden follow-up te zien voor de TAIQOL; een negatieve verschillen score betekent een afname van de klachten. De kwaliteit van leven verbetert in 6 domeinen, terwijl in de domeinen eetlust, angst en agressie het aantal klachten juist toeneemt gedurende de follow-up. Wel is te zien, dat met uitzondering voor angst en motoriek, de kinderen met buisjes een afname dan wel een mindere toename van de klachten laten zien dan de kinderen met een afwachtend beleid. De verschillen kunnen echter niet van het toeval onderscheiden worden. Ook een MANOVA (test voor de verschillen scores over alle domeinen gecombineerd) liet geen significant effect zien ($p=0.22$ en $p=0.94$ na respectievelijk 6 en 12 maanden follow-up).



Figuur 5: De verschillen scores voor de TAIQOL

Beschouwing

Ondanks de veelvuldig door ouders en artsen gerapporteerde verbetering in taal en gedrag van kinderen na het plaatsen van trommelvliesbuisjes, kon een dergelijk effect in dit onderzoek niet aangetoond worden. De eerste vraag die dan gesteld kan worden is of de onderzochte groep kinderen met OME misschien een selecte groep vormt. Inderdaad beperkt dit onderzoek zich tot de kinderen waarvan de OME door middel van gehoorscreening is opgespoord. Anderzijds bleek in een deelonderzoek naar de generaliseerbaarheid dat er binnen deze categorie geen selectie heeft plaatsgevonden. De resultaten van dit onderzoek kunnen derhalve gegeneraliseerd worden naar alle kinderen met persisterende bilaterale OME die door middel van screening op het consultatiebureau opgespoord zijn. Generalisatie naar andere groepen, bijvoorbeeld oudere kinderen, kinderen met een duidelijke taal- spraakachterstand, kinderen met leer- en gedragproblemen, alsmede kinderen met een specifieke aandoening (bijv. syndroom van Down en schisis), is op grond van dit onderzoek echter niet mogelijk.

Een tweede mogelijkheid voor het niet vinden van een effect zou kunnen zijn dat de groepen verschillen voor wat betreft andere behandelingen in het kader van OME of daaraan gerelateerde aandoeningen, zoals acute otitiden (looporen) en bovenste luchtweginfecties. Ook dit is onderzocht. Het aantal kinderen met een adenotomie was gelijk verdeeld over beide groepen. Het antibioticagebruik gedurende de follow-up in de interventie-onderzoek was echter drie keer zo hoog in de groep met trommelvliesbuisjes. En ook het aantal extra bezoeken aan de huis- en/of KNO-arts was hoger in de buisjes groep. Dit verschil kan verklaard worden door een toename van het aantal acute otitiden (looporen) in de kinderen met trommelvliesbuisjes.

Anderzijds, bleven alle kinderen in de trial gedurende de gehele follow-up achter ten opzichte van de normscores voor wat betreft de taalproductie. Het verschil was niet van het toeval te onderscheiden, maar duidt wellicht toch op een nadelig effect van langdurige OME.

Bij alle effectmaten werd, ondanks de randomisatie, een verschil tussen beide groepen gevonden op $T=0$. Dit is waarschijnlijk te verklaren door het feit dat de ouders van 19 kinderen zich na het bekend worden van de uitslag van de randomisatie alsnog terugtrokken. Deze kinderen zijn niet meegenomen in de analyses; 15 hadden een behandeling met buisjes en 4 een afwachtend beleid 'geloot'. In de statistische analyses is voor de baseline verschillen gecorrigeerd door het gehoor-, taal, en kwaliteit van leven niveau op $T=0$ als co-variabele in de statistische modellen op te nemen.

Tien kinderen die een afwachtend beleid geloot hadden zijn gedurende de follow-up alsnog met trommelvliesbuisjes behandeld. Elf andere kinderen (3 uit de buisjes groep en 8 uit de groep met een afwachtend beleid) vielen uit gedurende deze follow-up. Als deze kinderen verschillend zijn ten opzichte van de andere kinderen, zouden de intention-to-treat analyses tot een onderschatting van het effect kunnen leiden. Een sensitiviteitsanalyse, waarin de kinderen die alsnog buisjes gekregen hadden buiten beschouwing gelaten werden dan wel als behandeld met buisjes beschouwd werden, liet zien dat de conclusie niet afhankelijk is van deze kinderen.

In dit onderzoek is tenslotte geprobeerd om subgroepen te bestuderen, maar de power was te laag om deze groepen te traceren. Het is dan ook mogelijk dat er subgroepen zijn die baat hebben bij een behandeling met trommelvliesbuisjes. Een grotere trial of een meta-analyse op de oorspronkelijke data van tot nu toe uitgevoerde trials zal uitgevoerd moeten worden om eventuele subgroepen op te sporen.

Op basis van de resultaten en het feit dat deze resultaten generaliseerbaar blijken te zijn, lijkt een voorlopig te rechtvaardigen beleid:

1. Stoppen met het actief opsporen van conductieve gehoorsverliezen op de leeftijd van 9 maanden.
2. Een afwachtend beleid voor jonge kinderen met ongecompliceerde OME.

3. Bij kinderen met klachten kan de behandelaar besluiten tot verwijzen en eventuele behandeling.

Dit advies met betrekking tot het beleid bij jonge kinderen met OME is inmiddels door het college voor zorgverzekeringen (CvZ) overgenomen en voorgelegd aan het ministerie van VWS (<http://www.cvz.nl/actualsite.asp>).

Abstract

Introduction: Whether screening and treatment with ventilation tubes in infants with persistent Otitis Media with Effusion (OME) is justified or not, largely depends on the effect of these tubes on hearing, language development and quality of life.

Methods: A multi-centre randomised clinical trial on screen-detected children with persistent OME.

Results: Ventilation tubes improved the hearing level, but did not have any substantial incremental effect on language development and quality of life.

Conclusions: A watchful waiting approach appears to be justified in these young children and consequently, screening programmes for conductive hearing loss in infants become redundant. However, grommets should not be abandoned in all cases, because too little is known about their effects in specific subgroups and because of wide individual variability.

Dankbetuiging

Onze dank gaat uit naar alle ouders en kinderen die aan dit onderzoek deelgenomen hebben, de akoe- en logopedisten die alle gehoor- en taaltesten hebben afgenomen, de psychologische testassistente die de BOS en Erickson heeft afgenomen, Sonja van Oosterhout die alle afspraken gepland en alle data ingevoerd heeft, de medewerkers van de consulatiebureaus die de gehoorscreening hebben afgenomen, en de 22 KNO-artsen die zorg droegen voor de behandeling van de kinderen.

Dit onderzoek is gefinancierd door het (voormalige) Fonds Ontwikkelingsgeneeskunde van de Ziekenfondsraad.

Dit artikel is gepubliceerd met toestemming van de uitgeverij Bohn Stafleu Van Lochem, die een iets andere versie van dit artikel eerder publiceerde in *Huisarts & Wetenschap*.

Literatuurlijst

- Bayley, N. (1982). *Manual for the Bayley scales of infant development* (translated into Dutch). Lisse, Swets&Zeitlinger B.V.
- Bluestone, C.D. (1999) Definitions, terminology, and classification. In Rosenfeld RM, Bluestone CD (Eds.) *Evidence-based otitis media*, pp. 85-103. Hamilton: B.C. Decker Inc.
- Eldrik van, M.C.M., Schlichting, J.E.P.T., Lutje Spelberg, H.C., Meulen van der, B.F., Meulen van der, S.J. (1995). Reynell test voor taalbegrip Nijmegen, Berkhout Nijmegen B.V.
- Engel, J.A.M., Anteunis, L.J.C. (1999). Incidentie van behandeling met trommelvliesbuisjes bij kinderen van 0-12 jaar in Nederland in 1990-1994. *Nederlands Tijdschrift voor de Geneeskunde*, 143, 902-905.
- Engel, J.A.M. (1997). Populariteit trommelvliesbuisjes daalt. *Signet*, 97, 20-23.
- Engel, J., Anteunis, L., Volovics, A., Hendriks, J., Marres, E. (1999). Prevalence rates of otitis media with effusion from 0 to 2 years of age: healthy born versus high-risk-born infants. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 47, 243-251.
- Erickson, M.F., Sroufe, L.A., Egeland, B. (1991). The relationship between quality of attachment and behavior problems in preschool in a high-risk sample. In Bretherton I, Waters E (Eds.) *Growing points of attachment theory and research. Monographs of the Society for Research in Child Development*, pp 147-166.
- Freemantle, N., Long, A., Mason, J., Sheldon, T., Song, F., Watson, P., Wilson, C. (1992). The treatment of persistent glue ear in children. *Effective Health Care Bulletin*. Leeds, School of Public Health.
- Friel-Patti, S., Finitzo, T. (1990). Language learning in a prospective study of otitis media with effusion in the first two years of life. *Journal of Speech and Hearing Research*, 33, 188-194.
- Gravel, J.S., Wallace, I.F. (1992). Listening and language at 4 years of age: Effects of early otitis media. *Journal of Speech and Hearing Research*, 35, 588-595.
- Grievink, E.H., Peters, S.A.F., Bon van, W.H.J., Schilder, A.G.M. (1993). The effect of early bilateral otitis media with effusion on language ability: A prospective cohort study. *Journal of Speech and Hearing Research*, 36, 1004-1112.
- Hubbard, T.W., Paradise, J.L., McWilliams, B.J., Elster, B.A., Taylor, F.H. (1985). Consequences of unremitting middle-ear disease in early life. *New England Journal of Medicine*, 312, 1529-1534.
- Paradise, J.L. (1992). Does early-life otitis media result in lasting developmental impairment? Why the question persists, and a proposed plan for addressing it. *Advances in Pediatrics*, 39, 157-163.
- Peters, S.A.F., Grievink, E.H., Bon van, W., Bercken van den, J.H.L., Schilder, A.G.M. (1997). The contribution of risk factors to the effect of early otitis media with effusion on later language, reading, and spelling. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 39, 31-39.
- Roberts, J.E., Burchinal, M.R., Medley, L.P., Zeisel, S.A., Mundy, M., Roush, J. *et al.* (1995). Otitis media, hearing sensitivity, and maternal responsiveness in relation to language during infancy. *Journal of Pediatrics*, 126, 481-489.
- Roberts, J.E., Burchinal, M.R., Davis, B.P., Collier, A.M., Henderson, F.W. (1991). Otitis media in early childhood and later language. *Journal of Speech and Hearing Research*, 34, 1158-1168.
- Roberts, J.E., Burchinal, M.R., Zeisel, S., Neebe, E.C., Hooper, S.R., Roush, J. *et al.* (1998). Otitis media, the care giver environment and language and cognitive outcomes at 2 years. *Pediatrics*, 102, 346-353.

- Rovers, M.M., Straatman, H., Ingels, K., Wilt van der, G.J., Broek van den, P., Zielhuis, G.A. (2000). The effect of ventilation tubes on language development in infants with otitis media with effusion: a randomized trial. *Pediatrics*, 106, E42.
- Rovers, M.M., Straatman, H., Ingels, K., Wilt van der, G.J., Broek van den, P., Zielhuis, G.A. (2001). Generalizability of trial results based on randomized versus non-randomized allocation of OME infants to ventilation tubes or watchful waiting. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(8), 789-794.
- Ruben, R.J. (1991). Effectiveness and efficacy of early detection of hearing impairment in children. *Acta Otolaryngology*, 482, 127-131.
- Schilder, A.G.M. (1993). Long-term effects of otitis media with effusion in children. Thesis, University of Nijmegen.
- Schlichting, J.E.P.T., Eldrik van, M.C.M., Lutje Spelberg, H.C., Meulen van der, Sj., Meulen van der, B.F. (1995). Schlichting test voor taalproductie. Nijmegen, Berkout B.V..
- Teele, D.W., Klein, J.O., Rosner, B.A. (1984). Otitis Media with Effusion during the first three years of life and development of speech and language. *Pediatrics*, 74, 282-288.
- TNO Prevention and Health, Paediatric Department University of Leiden. (1996). The TNO-AZL Infant Quality of Life questionnaire (in Dutch). Leiden, TNO.
- Vernon-Feagans, L. (1999). Impact of otitis media on speech, language, cognition, and behavior. In Rosenfeld RM, Bluestone CD (Eds.) *Evidence-based otitis media*, pp 353-373. Hamilton: B.C. Deckers Inc..
- Wright ,P.F, Sell, S.H., McConnell, K.B., Sitton, A.B., Thompson, J., Vaughn ,W.K. (1988). Impact of recurrent otitis media on middle ear function, hearing, and language. *Journal of Pediatrics*, 113, 581-587.
- Zielhuis, G.A., Rach, G., Broek van den, P. (1990). The occurrence of otitis media with effusion in Dutch pre-school children. *Clinical Otolaryngology*, 15, 147-153.