

# Det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget for behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og ganespalte

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 29–2009  
Systematisk kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

**Bakgrunn:** I denne kunnskapsoppsummeringen presenterer vi dokumentasjonsgrunnlaget for effekt av tiltak for behandling og oppfølging av pasienter med leppe-kjeve-ganespalte. Oppdraget ble gitt av Helsedirektoratet. **Metode:** Vi søkte etter systematiske oversikter og prospektive primærstudier med samtidig kontrollgruppe. **Resultat:** Vi fant ingen studier som tilfredstilte inklusjonskriteriene for temaene utredning eller sammensetning, varighet og intensitet av behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte. Vi identifiserte heller ingen studier av tiltak som tilfredstilte våre krav til design for pasienter med velocardio-facialt syndrom. Vi inkluderte 1 systematisk oversikt og 46 primærstudier innenfor kategoriene behandling og oppfølging. 39 studier ble klassifisert som behandling og 1 systematisk oversikt og 7 primærstudier som oppfølging. **Konklusjon1:** Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av forskjellige former for preoperativ forming, for resultater fra sammenligninger vedrørende lukning av leppespalte, ganespalte, spalte i kjevekammen eller av tiltak for å korrigere neseskjevhet er for lav til å trekke noen konklusjoner. *(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Postboks 7004, St. Olavsplass  
N-0130 Oslo  
(+47) 23 25 50 00  
www.kunnskapssenteret.no  
Rapport: ISBN 978-82-8121-312-8 ISSN 1890-1298

nr 29–2009

 kunnskapssenteret

*(fortsettelsen fra forsiden)*

Når det gjelder sekundæroperasjoner, er det mulig at det ikke har noen betydning for velofaryngeal lukning om man opererer med faryngeallapp eller sfinkterplastikk. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra de fem andre sammenligningene av tiltak innafor sekundæroperasjoner er for lav til å trekke noen konklusjoner. Resultatene fra sammenligninger av tiltak innafor kjeveortopedi, taletrening, sekretorisk otitis media og mating er også for usikre til å trekke noen konklusjoner. **Konklusjon2:** Kvaliteten av dokumentasjonen som ligger til grunn for dagens praksis i behandling og oppfølging av barn og voksne med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte er lav eller svært lav. Dette betyr ikke at dagens behandling er dårlig. Det betyr at forskningen som foreligger er for usikker til å gi sikre holdepunkter for konklusjoner om relativ effekt av forskjellige inngrep, sekvensering og optimale tidspunkter for leppe- og ganespalteoperasjoner, effekt av inngrep for forflytning/forlengelse av kjeve, sekundæroperasjoner og av oppfølgings- og habiliteringstiltak.

Tittel	Det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget for behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og ganespalte
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	John-Arne Røttingen, <i>direktør</i>
Forfattere	Louise Forsetlund, Gunvor Semb, Mohamed Guled Farah, Signe Flottorp
ISBN	978-82-8121-312-8
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 29 – 2009
Prosjektnummer	423
Rapporttype	Systematisk kunnskapsoppsummering
Antall sider	116 (198 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Helsedirektoratet
Sitering	Forsetlund L, Semb G, Farah MG, Flottorp S. Det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget for behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og ganespalte. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009. 192 s. (Rapport fra Kunnskapssenteret; nr 29, 2009).

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten  
Oslo, 31.10.2009

---

# 1-side oppsummering

I denne kunnskapsoppsummeringen presenterer vi dokumentasjonsgrunnlaget for effekt av tiltak for behandling og oppfølging av pasienter med leppe-kjeve-ganespalte. Vi søkte etter systematiske oversikter og prospektive primærstudier med samtidig kontrollgruppe.

Vi fant ingen vitenskapelige studier som tilfredstilte inklusjonskriteriene for temaene utredning eller sammensetning, varighet og intensitet av behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte. Vi identifiserte heller ingen studier av tiltak som tilfredstilte våre krav til design for pasienter med velocardiofacialt syndrom. Vi inkluderte 1 systematisk oversikt og 46 primærstudier innafor kategoriene behandling og oppfølging. Av disse ble 39 studier klassifisert som behandling (stort sett kirurgi og kirurgirelaterte tiltak) og 1 systematisk oversikt og 7 primærstudier som oppfølging (mating, tale og sekretorisk otitis media).

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av forskjellige former for preoperativ forming, for resultater fra sammenligninger vedrørende lukning av leppespalte, av ganespalte, av spalte i kjevekammen eller av tiltak for å korrigere neseskjevhet er for lav til å trekke noen konklusjoner. Når det gjelder sekundæroperasjoner, er det mulig at det ikke har noen betydning for velofaryngeal lukning om man opererer med faryngeallapp eller sfinkterplastikk. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra de fem andre sammenligningene av tiltak innafor sekundæroperasjoner er for lav til å trekke noen konklusjoner. Resultatene fra sammenligninger av tiltak innafor kjeveortopedi, taletrening, sekretorisk otitis media og mating er også for usikre til å trekke noen konklusjoner.

Kvaliteten av dokumentasjonen som ligger til grunn for dagens praksis i behandling og oppfølging av barn og voksne med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte er lav eller svært lav. Dette betyr ikke det samme som at dagens behandling er dårlig. Det betyr at den forskningen som foreligger totalt sett er for usikker til å gi noen sikre holdepunkter for konklusjoner om den relative effekten av forskjellige inngrep, sekvensering og optimale tidspunkter for leppe- og ganespalteoperasjoner, effekt av inngrep for forflytning/forlengelse av kjeve, sekundæroperasjoner og av de forskjellige oppfølgings- og habiliteringstiltak.

---

# Sammendrag

---

## BAKGRUNN

---

I forbindelse med sin faglige gjennomgang av behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og ganespalte, bestilte Helsedirektoratet en kunnskapsoppsummering av dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av behandlingstiltak for pasienter med leppe-, kjeve- og ganespalte. Vårt oppdrag omfattet å finne og oppsummere forskning om effekt av tiltak innen tverrfaglig utredning, kirurgiske inngrep, oppfølging og habilitering av barn født med leppe-, kjeve- og ganespalte, og hvilken sammensetning, varighet og intensitet det tverrfaglige tilbudet burde ha. Helsedirektoratet ønsket også at vi skulle oppsummere forskning på tiltak for barn født med velocardiofacialt syndrom.

---

## METODE

---

Kunnskapsoppsummeringen er utført i henhold til Kunnskapssenterets metodehåndbok. Vi gjorde et bredt temasøk etter referanser om leppe-, kjeve- eller ganespalte og velocardiofacialt syndrom og begrenset dette til systematiske oversikter og primærstudier med et prospektivt, kontrollert design. Vi hadde ingen språklige begrensninger. Søket ble utført i The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ERIC og Norart. Den metodiske kvaliteten av de inkluderte artiklene ble kritisk vurdert av to personer uavhengig av hverandre. To personer bestemte på eget grunnlag hvilke data som skulle trekkes ut og presenteres i resultattabellene. I de tilfellene der data var presentert for forskjellige tidspunkt, hadde vi som hovedprinsipp å legge vekt på de sist rapporterte dataene. Vi har i hovedsak gjort en deskriptiv oppsummering av datagrunnlaget, bortsett fra for én sammenligning der vi fant at det var mulig å gjøre en metaanalyse.

---

## RESULTAT

---

Søket genererte 2511 referanser til systematiske oversikter og primærstudier. Av disse ble 46 primærstudier (29 randomiserte kontrollerte forsøk, 11 kontrollerte før og etter og 6 kvasirandomiserte studier) og 1 systematisk oversikt inkludert. Ingen studier innafor temaene tverrfaglig utredning eller sammensetning, varighet og intensitet av et behandlingstilbud ble identifisert. Heller ingen studier av

behandlingstiltak for barn med velocardiofacialt syndrom ble funnet. En overveiende del av de barna som var inkludert i studiene hadde enkeltsidige totalspalter, som er en relativt homogen gruppe og er 3-4 ganger hyppigere enn dobbeltsidige totalspalter.

Vi inkluderte 5 studier som undersøkte effekten av preoperativ forming før kirurgisk inngrep. Innafor kategorien kirurgi og kirurgirelaterte tiltak inkluderte vi 5 studier av inngrep for lukning av leppespalte, 16 studier for lukning av ganespalte, 1 studie av immobilisering av barnets armer etter ganeoperasjon, 3 studier for lukning av kjevespalte, 1 studie for korrigerende av neseskjevhet, 1 studie av kjeveforflytning/forlenging og 6 studier av forskjellige typer sekundæroperasjoner. Innafor kategorien oppfølging og habilitering inkluderte vi 1 systematisk oversikt og 1 primærstudie av effekt av forskjellige tiltak i forbindelse med mating av barnet, 5 studier av taletreningsteknikker og 2 studier av effekt av ventilasjonsrør i trommehinnen for sekretorisk otitis media.

De fleste studiene ble bedømt til å være av lav kvalitet på grunn av uklarheter i forbindelse med fordeling til grupper, om målinger var reliable og hvorvidt de var gjort blindet og/eller at det var for dårlig oppfølging av pasientene. Når man har bare én studie med store metodiske svakheter og med få deltagere i sammenligningen, blir kvaliteten av dokumentasjonen for effekten på det aktuelle utfallet *svært lav*. Vi kan da ikke avgjøre om tiltaket har påvirket utfallet eller ikke. Vi vurderte det slik at dette gjaldt for alle sammenligningene, bortsett fra for én sammenligning der vi bedømte kvaliteten av dokumentasjonen av resultatene som *lav*: Faryngeallapp sammenlignet med sfinkterplastikk for velofaryngeal insuffisiens. Når kvaliteten av dokumentasjonen er lav er det imidlertid svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og at resultatene kan endres.

---

## **DISKUSJON**

---

Denne oversikten hadde som formål å finne prospektive studier med kontroll innafor feltet utredning, behandling og oppfølging av personer med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte eller personer med velocardiofacialt syndrom. Vi fant ingen studier som sammenlignet tiltak innen kategorien tverrfaglig utredning eller kategorien sammensetning, varighet og intensitet av behandlingstilbudet. Heller ikke fant vi en eneste studie som tilfredsstilte inklusjonskriteriene av tiltak for personer med velocardiofacialt syndrom. Vi fant flest studier om behandlingstiltak for pasienter med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte, men nesten alle testet forskjellige tiltak. Det betyr at dokumentasjonsgrunnlaget for hver behandlingsform blir sparsomt.

Den forskningen som er gjort avspeiler at det innen feltet finnes et mangfold av relevante og aktuelle problemstillinger. Fordi pasientene er så forskjellige med

hensyn på spaltetype og spaltestørrelse og at noen har en syndromdiagnose i tillegg og andre ikke, er det imidlertid vanskelig å prospektivt samle mange nok pasienter med samme kjennetegn for å utføre et forskningsprosjekt. Fordi pasientene må følges over lang tid for å kunne si noe om vellykketheten av behandlingen, blir også oppfølgingen svært utfordrende.

---

## KONKLUSJON

---

### *Tverrfaglig utredning*

- Vi fant ingen studier med ønsket design som hadde forsket på emner innen tverrfaglig utredning.

### *Behandling*

- Preoperativ forming: Isolert sett er kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av forskjellige former for preoperativ forming for lav til å avgjøre om preoperativ forming har betydning for utfallene barnets vekt, dimensjoner i kjevebuen, relasjoner mellom kjevesegmentene, bittet i melketannsettet, utseende, tale, neseskjevhet eller krumming av neseskillevegg.
- Lukning av leppe-, kjeve- og ganespalte: Kvaliteten av dokumentasjonen for resultater fra alle sammenligninger er for lav til å trekke noen konklusjoner.
- Korrigering av neseskjevhet: Kvaliteten av dokumentasjonen for resultatet fra sammenligningen av Surgicel versus inngrep uten bruk av Surgicel er for lav til å trekke noen konklusjon.
- Sekundæroperasjoner: Det er mulig at det ikke har noen betydning for velofaryngeal lukning om man opererer med faryngeallapp eller sfinkterplastikk. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra de andre sammenligningene er for lav til å trekke noen konklusjoner.
- Kjeveortopedi: Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultatet fra sammenligningen av gjentatt ekspansjon og kontraksjon av overkjeven med én ukes rask ekspansjon før aktivering av protraksjonsfjærene er for lav til å trekke noen konklusjoner.

### *Oppfølging og habilitering*

- Matingsmetoder: Dokumentasjonen for at det ikke er noen forskjell mellom det å benytte harde eller myke flasker, mellom det å bruke ganeplate eller ikke eller at amming er litt bedre enn mating med skje for utfallet vekt er av svært lav kvalitet.
- Taletrening: Kvaliteten av dokumentasjonen er for dårlig til at vi kan avgjøre om fonologisk taletrening er bedre enn fonetisk trening for gjennomsnittlig lengde av nødvendig taletrening, om det gir bedre resultat for lingvistisk nivå eller mors kommunikasjon med barnet at mor er med i taletreningen, eller om trening på sommerleir gir samme resultat som trening fordelt over ett helt år.

### *Sekretorisk otitis media*

- Kvaliteten av dokumentasjonen for hvorvidt hørselen blir bedre med et ventilasjonsrør i trommehinnen ved sekretorisk otitis media er for lav til å trekke noen konklusjoner.

---

# Key messages

---

## THE SCIENTIFIC KNOWLEDGE BASE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CLEFT LIP, ALVEOLUS AND PALATE

---

In this review we present the evidence base for the effectiveness of interventions in treatment and follow-up of patients with cleft lip, alveolus and/or palate. We searched for systematic reviews and prospective primary studies with a simultaneous control group.

We found no scientific studies that met the inclusion criteria for the themes examination of or composition, duration and intensity of treatment for patients with cleft lip, alveolus and/or cleft palate. We did not identify any studies of measures that satisfied our design requirements for patients with velocardiofacial syndrome. We included 1 systematic review and 46 primary studies within the categories treatment and follow-up. Of these 39 studies were classified as treatment (mostly surgery and surgery-related measures) and 1 systematic review and 7 primary studies as follow-up (feeding, speech and otitis media).

The quality of the evidence of the results of different forms of presurgical orthopaedics, lip-alveolus-palate closure and of correction of nasal septal deformity is too low to draw any conclusions. For secondary surgical procedures pharyngeal flap may be similar to sphincterplasty for velopharyngeal insufficiency, but the evidence for this is of low quality. For the other five comparisons of measures within secondary surgery, the quality of the evidence is too low to draw any conclusions. The results from the comparisons of interventions within orthodontics, speech training, otitis media and feeding methods are also too uncertain to draw any conclusions.

The evidence base for current practice in treatment and follow-up of children and adults with cleft lip, alveolus and/or palate is low or very low. This does not mean that current practice is poor. It means that existing research is too uncertain to provide good evidence for conclusions about the relative effectiveness of different interventions, sequencing and optimal times for cleft lip and palate surgery, of effectiveness of interventions for maxillary protraction and of the different follow-up and habilitation interventions.



---

# Executive summary

---

## THE SCIENTIFIC KNOWLEDGE BASE FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH CLEFT LIP, ALVEOLUS AND PALATE

---

---

### BACKGROUND

---

In connection with their disciplinary review of treatment for patients with cleft lip, alveolus and/or palate, the Norwegian Directorate of Health commissioned a systematic review of the evidence base for the effectiveness of treatment interventions of patients within this target group. Our task included finding and summarising research on the effects of interventions within all treatment and treatment related aspects concerning children with cleft lip, alveolus and/or palate. Also, the Norwegian Directorate of Health wanted us to summarise the research on interventions for children born with velocardiofacial syndrome.

---

### METHOD

---

The systematic review is performed in accordance with the handbook of the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services. We conducted a thematically broad search for references about cleft lip, alveolus or palate or velocardiofacial syndrome. The search was then limited to systematic reviews and primary studies with a prospective, controlled design. We had no language restrictions. The search was done in the Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, ERIC and Norart (a Norwegian database of Nordic journal articles). The methodological quality of the included articles was independently assessed by two persons. Likewise, two persons decided which data to extract and present in result tables. In those instances where data were presented for different follow-up periods, we emphasized the last reported data. Except for a meta-analysis of results from one comparison, we did a descriptive summary of data.

---

## RESULTS

---

The search generated 2511 references to potentially systematic reviews and primary studies. Of these, 46 primary studies (29 randomised controlled trials, 11 controlled before and after and 6 quasi randomised studies) and 1 systematic review were included. No studies within the themes interdisciplinary study or composition of team treatment, duration and intensity of treatment were identified. No studies that fulfilled the inclusion criteria for design of children with velocardiofacial syndrome were identified.

We included 5 studies that examined the effect of presurgical orthopedics before surgery. Within the category surgery and surgery-related measures, we included 5 studies of surgery for cleft lip, 16 studies for surgical closure of cleft palate, 1 study of immobilization of the child's arms after palate surgery, 3 studies for the closure of the alveolar bony cleft, 1 study for the correction of nasal deviation, 1 study of maxillary distraction and 6 studies of different types of secondary operations. Within the category follow-up and habilitation, we included 1 systematic review and 1 primary study on effectiveness of various interventions for feeding of the child, 5 studies of speech therapy techniques, and 2 studies of the effect of ventilation tubes for otitis media with effusion.

Most of the studies were judged to be of low quality. If a study has major methodological weaknesses and there is only one study with few participants in the comparison, the quality of the evidence for the estimate of effect on that outcome is very low. We cannot determine whether the intervention has affected the outcome or not. We judged this to apply to all comparisons, except for one, in which we judged the quality of the evidence of the results as low: pharyngoplasty compared with sphincterplasty for velopharyngeal insufficiency. When the quality of the evidence is low, it is likely that further research will have an important impact on our confidence in the results and that the results may change.

---

## DISCUSSION

---

The aim of this systematic review was to find prospective controlled studies within the field examination, treatment and follow-up of persons with cleft lip, alveolus and/or palate, or persons with velocardiofacial syndrome. We found no studies that compared interventions within the category interdisciplinary examination or the category composition of team treatment, duration and intensity of treatment. Neither did we find a single study which met the inclusion criteria of the interventions targeted at persons with velocardiofacial syndrome. We found several studies of treatment of patients with cleft lip, alveolus and/or cleft palate, but almost all tested various interventions. This means that the evidence base for each treatment is sparse.

The research that has been done reflects that there are a variety of relevant and current issues in this field. However, patients are different in terms of cleft type, shape and size, while some has a syndrome diagnosis as well. Therefore, it is difficult to recruit enough patients with the same characteristics to carry out a prospectively controlled research project. Because patients must be followed for a long time to assess the success of treatment, follow-up is also very challenging.

---

## CONCLUSION

---

### *Interdisciplinary team examination*

- We found no studies satisfying the inclusion criteria for this topic.

### *Treatment*

- *Presurgical orthopaedics:* The quality of the evidence for the effect of different forms of preoperative forming is too low to determine whether presurgical orthopaedics is of importance for the outcomes child's weight, dimensions of the alveolar arch, relationships between the alveolar segments, and the occlusion of deciduous dentition, appearance, voice, nasal form and septal deviation.
- *Closure of cleft lip, alveolus and palate:* The quality of the evidence for the results of all comparisons is too low to draw any conclusions.
- *Correction of the nasal form:* The quality of the evidence of the result of the comparison of Surgicel versus no use of Surgicel is too low to draw any conclusion.
- *Secondary surgery:* It is possible that there is a small or no difference for velopharyngeal insufficiency between a pharyngeal flap and a sphincter pharyngoplasty. The quality of the evidence for the results of the other comparisons is too low to draw any conclusions.
- *Orthodontics:* The quality of evidence of the result from the comparison of repeated rapid maxillary expansion and contraction to one week rapid maxillary expansion before activation of the 2-hinged protraction device is too low to draw any conclusions.

### *Follow-up and habilitation*

- *Feeding:* The evidence of no difference between using hard or soft bottles, between using presurgical orthopaedics or not or that breastfeeding is a little better than feeding by spoon regarding the weight of the child is of very low quality.
- *Speech therapy:* The quality of the evidence is too low to decide whether phonological speech therapy is better than phonetic therapy for the mean length of necessary voice therapy, whether it is more effective for the linguistic level or mother's communication with the child that the child's mother participates in the speech training or whether training in summer camp is no different from training spread over a whole year.

### *Otitis media with effusion*

- The quality of the evidence of whether hearing was improved with a ventilation tube for otitis media with effusion is too low to draw any conclusions.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarises and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health and Social Affairs, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: [post@kunnskapssenteret.no](mailto:post@kunnskapssenteret.no)

Full report (pdf): [www.kunnskapssenteret.no](http://www.kunnskapssenteret.no)

---

# Innhold

<b>1-SIDE OPPSUMMERING</b>	<b>2</b>
<b>SAMMENDRAG</b>	<b>3</b>
Bakgrunn	3
Metode	3
Resultat	3
Diskusjon	4
Konklusjon	5
<b>KEY MESSAGES</b>	<b>6</b>
The scientific knowledge base for treatment of patients with cleft lip, alveolus and palate	6
<b>EXECUTIVE SUMMARY</b>	<b>7</b>
The scientific knowledge base for treatment of patients with cleft lip, alveolus and palate	7
Background	7
Method	7
Results	8
Discussion	8
Conclusion	9
<b>FORORD</b>	<b>13</b>
<b>PROBLEMSTILLING</b>	<b>14</b>
<b>INNLEDNING</b>	<b>15</b>
Leppe- kjeve- og ganespalte	15
Velocardiofacialt syndrom	32
<b>METODE</b>	<b>34</b>
Inklusjonskriterier	34
Eksklusjonskriterier	34
Litteratursøk	35
Artikkelutvelgelse	35
Kvalitetsvurdering	36
Uttrekk og analyse av data	37

<b>RESULTAT</b>	<b>38</b>
Kunnskapsgrunnlaget	38
Tverrfaglig utredning	40
Sammensetning, varighet og intensitet av det tverrfaglige tilbudet	40
Behandling	40
Oppfølging og habilitering	74
<b>DISKUSJON</b>	<b>83</b>
Metodisk kvalitet	84
Behandling	85
Oppfølging og habilitering	89
Styrker og svakheter	91
Behov for videre forskning	91
<b>KONKLUSJON</b>	<b>93</b>
<b>PÅGÅENDE STUDIER</b>	<b>95</b>
<b>INKLUDERTE STUDIER</b>	<b>98</b>
Nytt søk – studier antatt aktuelle for inklusjon	104
<b>EKSKLUDERTE STUDIER</b>	<b>107</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>108</b>
<b>VEDLEGG 1</b>	<b>117</b>
<b>VEDLEGG 2</b>	<b>126</b>
<b>VEDLEGG 3</b>	<b>136</b>

---

# Forord

Denne kunnskapsoppsummeringen ble bestilt av Helsedirektoratet i forbindelse med Helsedirektoratets gjennomgang av behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og ganespalte. Vi hadde tidligere i denne saken utført et hasteoppdrag som besto i å undersøke om en leppe- og ganespaltekirurg i USA som hadde behandlet noen pasienter fra Norge, Henry Milczuk, hadde dokumentert og evaluert sine behandlingsmetoder i vitenskapelige publikasjoner. Helsedirektoratets gjennomgang av behandlingstilbudet er publisert i en egen rapport: *Tilbudet til pasienter med leppe-kjeve-ganespalte, herunder velocardiofacialt syndrom: faglig gjennomgang. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet 2007*. Vårt oppdrag omfattet å finne og oppsummere forskning om tverrfaglig utredning, kirurgiske inngrep, oppfølging og habilitering av barn født med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte, og hvilken sammensetning, varighet og intensitet det tverrfaglige tilbudet burde ha. Det var også ønskelig å oppsummere forskning om barn født med velocardiofacialt syndrom.

Prosjektgruppa har bestått av:

- Prosjektleder: Louise Forsetlund (Kunnskapscenteret)
- Prosjektmedarbeidere:  
Gunvor Semb (School of Dentistry, University of Manchester),  
Mohamed Guled Farah (Kunnskapscenteret),  
Signe Flottorp (Kunnskapscenteret)

Takk til de to spesialistene i plastikkirurgi, dosent og overlege Jan Lilja ved Sahlgrenska Universitetssjukehus ved Göteborgs Universitet og dosent og overlege Magnus Becker ved Malmö Universitetssykehus ved Lunds Universitet, for fagfelleevaluering.

Vi takker også de to interne fagfellene Berit Mørland og Lise Lund Håheim.

Anne Karin Lindahl  
*Avdelingsdirektør*

Gunn Vist  
*Forskningsleder*

Louise Forsetlund  
*Seniorforsker, prosjektleder*

---

# Problemstilling

Hensikten med denne rapporten var å finne og gi en oppsummering av det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget for behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte, herunder velocardiofacialt syndrom. Alle tiltak innafor tverrfaglig utredning, behandling, oppfølging og habilitering av pasientgruppene, samt sammensetning, varighet og intensitet av det tverrfaglige tilbudet var av interesse, enten enkeltvis eller som en helhetlig, sammensatt behandlingsprotokoll.



---

# Innledning

---

## LEPPE- KJEVE- OG GANESPALTE

---

Leppe-, kjeve- og/eller ganespalte er den alminneligste medfødte misdannelsen i hode- og halsregionen. Spaltene skyldes en manglende sammensmelting av ulike ansiktsfremspring, embryologiske prosesser som vanligvis finner sted mellom 5. til 11. fosteruke<sup>1</sup>. Misdannelsen varierer i størrelse, utstrekning og kompleksitet. Den kan medføre problemer med mating av barnet før spalten er lukket kirurgisk, hørselen kan nedsettes og taleutvikling og tannutvikling kan forstyrres. For de alvorligste spaltene vil veksten av hele mellomansiktet forstyrres, noe som kan føre til alvorlige tannstillings- og bittfeil og en konkav ansiktsprofil i voksen alder<sup>2</sup>.

Flertallet av spaltene forekommer som isolerte misdannelser ('spalter uten syndrom'), mens noen forekommer som en del av et kjent syndrom ('spalter med syndrom'). Noen barn med spalte kan ha andre medfødte misdannelser eller utviklingsvansker (som kanskje er del av et hittil ukjent syndrom). I litteraturen er det vanlig å også kalle denne gruppa 'spalter med syndrom', selv om det kanskje ikke er helt riktig terminologi. Denne inndelingen i 'spalter uten syndrom' og 'spalter med syndrom' benyttes i denne rapporten.

Denne rapporten omhandler barn og voksne som har spalten som den eneste misdannelsen, altså 'spalter uten syndrom' og velocardiofacialt syndrom (eller 22q11 deletion syndrome) hvor en spalte forekommer hos 14- 27 % av barna<sup>3-4</sup>.

### Forekomst og årsak

Frekvensen av barn født med spalte i et globalt perspektiv er ca. 1 pr 600 levende fødte<sup>5</sup>. Det er stor variasjon i forekomst innen ulike raser og geografiske regioner. Noe av variasjonen kan skyldes forskjeller i registreringspraksis, men forskjellige miljømessige og arvelige faktorer ansees å ha stor betydning.

Norge har en av verdens høyest registrerte forekomster av leppe-kjeve-ganespalter med en frekvens på 2 pr 1000 levende fødte, ca 100-130 nyfødte med spalte hvert år<sup>6</sup>, og denne frekvensen har vært stabil i de siste 40 år<sup>7</sup>. Dersom man inkluderer antall dødfødte med spalte er frekvensen 2.2 per 1000<sup>7</sup>.

Årsaken til spalter er multifaktoriell: det vil si at de skyldes et samspill mellom flere gener og miljøfaktorer. Man er kommet et stykke på vei med å identifisere noen av genene og miljøfaktorene som kan ha en viktig rolle, men det er enda langt igjen<sup>8</sup>. Fordi leppespalten dannes i femte fosteruke må de miljøfaktorene som kan spille en rolle være tilstede veldig tidlig i fosterlivet. Risikofaktorer som er beskrevet er teratogener som benzodiapiner, corticosteroider og kaffein. Også røyking, alkohol og ernæring har vært assosiert med økt risiko for at spalter oppstår<sup>9</sup>, mens tilskudd av folsyre har vært assosiert med redusert risiko<sup>10</sup>. I en rapport fra Medisinsk fødselsregister av 3616 barn med spalter født i årene 1967 og 2001, konkluderes det imidlertid med at arv spiller en større rolle enn tidligere antatt<sup>8</sup>.

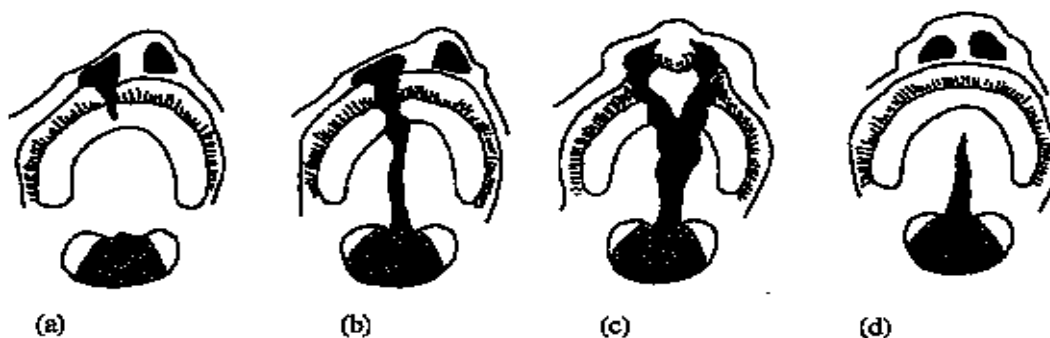
## Spaltetyper

Det er store variasjoner i alvorlighetsgrad, anatomisk morfologi og kompleksitet i spaltepulasjonen. Den minste spalten kan være bare et lite hakk i leppen mens de største er dobbeltsidig total leppe-kjeve-ganespalte som deler leppen og kjevekammen i tre deler og den harde og bløte ganen i to deler. I Fødselsregisteret blir spaltemisdannelsen registrert i detalj, og i rapporten til Sivertsen et al. fant man 63 mulige spaltetyper<sup>7</sup>.

Det er imidlertid vanlig å dele spaltene i tre hovedgrupper:

1. Leppe- kjevespalte
2. Leppe- kjeve-ganespalte (se fig. 1, b og c)
3. Isolert ganespalte

Figur 1 viser eksempler på de ulike spaltegruppene.



*Figur 1a: Enkeltsidig leppe-kjevespalte. Figur 1b og 1c illustrerer begge leppe-kjeve-ganespalter. 1b: Enkeltsidig total leppe-kjeve-ganespalte, også kalt enkeltsidig totalspalte. I denne gruppa er overkjeven delt i to deler. 1c: Dobbeltsidig total leppe-kjeve-ganespalte, eller dobbeltsidig totalspalte. Her er overkjeven delt i tre deler. Figur 1d: Isolert ganespalte. Fra Shaw and Semb<sup>11</sup>.*

Alle spaltene kan være totale eller inkomplette. Leppe-kjeve- og leppe-kjeve-ganespalten kan være enkeltsidig eller dobbeltsidig. Det er tre ganger så mange barn som fødes med enkeltsidig totalspalte som med en dobbeltsidig totalspalte. Hos ca. 65 % av de som har enkeltsidig spalte, er leppespalten lokalisert på venstre side. Det er en høyere frekvens av gutter som har leppe-kjeve eller leppe-kjeve-ganespalte og en litt høyere hyppighet av jenter som har isolert ganespalte<sup>6-7</sup>.

Antall barn med spalte uten syndrom varierer også i de tre spaltegruppene. I oversikten fra Fødselsregisteret hadde 13 % i gruppa leppe-kjevespalter, 7 % i gruppa leppe-kjeve-ganespalter og 29 % i gruppa isolerte ganespalter en spalte som var en del av et syndrom eller barnet hadde andre medfødte anomalier<sup>7</sup>. Tallene fra Fødselsregisteret gjelder observasjoner gjort ved fødselen. Mange mindre misdannelser eller utviklingsvansker som for eksempel læringsvansker blir diagnostisert på et senere tidspunkt slik at tallene for barn med 'spalter med syndrom' nok er høyere når de blir registrert på et senere tidspunkt i livet. Andre undersøkelser rapporterer flere barn som har 'spalter med syndrom'. I Frankrike fant man at 14 % av leppe-kjevespalter, 37 % av leppe-kjeve-ganespalter og 47 % av isolerte ganespalter hadde et syndrom eller andre anomalier<sup>12</sup>. Cornel<sup>13</sup> fant at i den nederlandske populasjonen hadde 23 % i gruppene leppe-kjeve eller leppe-kjeve-ganespalter også andre anomalier, mens tallet i gruppa med isolerte ganespalter var 52 %.

Barna i de tre spaltegruppene har meget ulike behandlingsbehov, og viktige utfall som ansiktsvekst og tale må rapporteres separat for de tre gruppene. På grunn av den store variasjonen også innen de tre hovedgruppene må undersøkelser gjøres på relativt store materialer for at det skal være mulig å trekke sikre konklusjoner.

## **Behandling**

### ***Primær kirurgisk behandling (spaltelukning)***

De grunnleggende mål for den kirurgiske behandlingen er å oppnå en fullstendig lukning av spalten slik at forholdene legges til rette for et best mulig utseende, taleutvikling, matinntak og psykisk helse. Samtidig utføres kirurgien så skånsomt som mulig for å hindre store vekstforstyrrelser av midtansiktet. Lukningen av muskulaturen i den bløte gane skulle teoretisk sett bedre funksjonen av øretrompeten og dermed hindre væskeopphopning i mellomøret og gi bedre hørsel<sup>14-15</sup>.

### ***Preoperativ forming***

Noen klinikere hevder at en preoperativ justering av posisjonen til overkjevesegmentene i totalspalter, vil gjøre operasjonen lettere og behandlingsresultatene bedre. Med dette som formål tilpasser man en akrylplate i overkjeven like etter fødselen. Platen kan være relativt passiv eller den kan ha skruer eller fjærer som aktivt flytter kjevesegmentene. I Eurocleft Clinical Network

benyttet 48 % av spalteteamene preoperativ forming<sup>16</sup>, men i det seneste tiåret er antallet team som bruker preoperativ forming gått ned.

Nasoalveolær forming ble introdusert i 1990-årene<sup>17-18</sup> og er en type preoperativ forming som består av en ganeplate med en forlengelse opp i nesens. Denne apparaturen blir tilpasset like etter fødselen og må justeres hver uke. Hovedformålet er å redusere spaltens alvorlighetsgrad før kirurgien. Man ønsker å redusere bredden på spalten i leppen og i kjevekammen og å redusere avstanden mellom den mediale og laterale brusken i nesevingen og å forlenge columella.

Det er ingen enighet om hva som er det beste tidspunktet eller den beste teknikken for kirurgisk lukning av spalten. Det EU-støttede prosjektet "Standards of Care for Cleft Lip and Palate in Europe" bygget opp et nettverk av 201 spalteteam (Eurocleft Clinical Network). I en kartleggingsundersøkelse om den kirurgiske behandlingen av enkeltsidige totalspalter rapporterte 201 behandlingssentra 194 forskjellige behandlingsprotokoller<sup>19</sup>.

Det vanligste er at en enkeltsidig totalspalte lukkes i to operasjoner, som gjøres av 73 % av europeiske team; 5 % lukker hele spalten i én operasjon; 21 % benytter 3 operasjoner for spaltelukning, og 5 % bruker 4 operasjoner<sup>16</sup>.

### *Leppelukning*

Den første operasjonen for barn med leppe-kjeve-ganespalter er som regel leppelukning: 97,5 % av spalteteamene i Europa lukket leppen før eller samtidig med at deler av ganen ble lukket. Hos 2,5 % ble den bløte ganen lukket først, og leppen ble lukket i en senere operasjon<sup>16</sup>.

Operasjonstidspunktet for den første operasjonen i den europeiske rapporten varierte mellom få dager etter fødselen til 10 måneders alder. Det er mange ulike teknikker for leppelukning (17 ulike teknikker ble rapportert i kartleggingsprosjektet), og den hyppigst brukte teknikken var Millards metode (62 %). I 10 % av spalteteamene ble den harde ganen lukket samtidig med leppen, og i 13 % av teamene ble den bløte ganen lukket samtidig med leppen<sup>16</sup>.

### *Lukning av den bløte ganen*

Lukning av den bløte ganen har stor betydning for taleutviklingen, og tidspunktet for lukningen av den bløte ganen er blitt tidligere de siste par tiår. Når barnet begynner å bable i 12 måneders alderen, mener man at det er viktig at musklene i den bløte gane er sydd sammen best mulig slik at funksjonen av svelgringen er god<sup>20-21</sup>. Enkelte logopeder hevder at dette er i seneste laget og at den bløte ganen burde være lukket i 6 måneders alder når barna begynner å lage de første lydene, 'kanonisk babling'<sup>22-24</sup>. I den europeiske undersøkelsen<sup>15</sup> hadde ca. 29 % av europeiske team som mål at den bløte ganen skal være lukket rundt 6 måneders alder; ca. 19 % lukket den bløte ganen ved 9 måneder; ca. 37 % ved 12 måneder og 15

% mellom 18-36 måneders alder. For ganelukning ble 23 ulike teknikker rapportert i undersøkelsen foretatt av Eurocleft Clinical Network<sup>16</sup>.

### *Sen lukning av den harde ganen*

En hypotese går ut på at det er arrvevet etter operasjonen i den harde ganen som forårsaker den største veksthemningen av overkjeven<sup>25-29</sup>. Enkelte team lukker derfor leppen og den bløte ganen i løpet av det første året, men lar den harde ganen forbli åpen. Det hevdes at etter lukning av den bløte ganen vil spalten i den harde gane bli mindre og gjøre lukningen av restspalten enklere og med mindre arrvev, men også at den individuelle variasjonen er stor<sup>30</sup>. Det er imidlertid funnet at noen barn med restspalte i ganen utvikler tilbaketrukket artikulering<sup>31</sup> og at hyppigheten av velofaryngeal insuffisiens er for stor<sup>20</sup>. Optimalt tidspunkt for lukning av den harde ganen med hensyn på vekst av overkjeve og utvikling av tale har gjennom årene vært gjenstand for gjentatt diskusjon<sup>21,32-36</sup>. I Eurocleft Clinical Network var det ca 12 % som ventet med lukning av den harde ganen til 2 års alder, ca 13 % ventet til 4 års alder og 6 % venter til 6 år og 4 % lukket den harde gane mellom 7-13 års alder<sup>16</sup>.

### *Bentransplantat til kjevespalten*

Barn med totalspalte har alle en spalte gjennom kjevekammen. På 1970 tallet publiserte Boyne and Sands<sup>37-38</sup> gode resultater på et lite materiale av pasienter som hadde fått transplantert spongiøst ben fra hoftekammen til kjevespalten i blandings-tannsettet (7-11 års alder). Etter hvert ble deres teknikk introdusert i flere og flere spalteteam. Det at kjevespalten på denne måten ble eliminert gjorde at tenner kunne bryte frem i det nye bentransplantatet eller kjeveortopedien kunne flytte tenner inn i det nye benet. På denne måten kunne man avslutte tannreguleringen i 15-16 årsalderen, oftest med pasientens egne tenner uten å måtte ty til en broprotese som var mye benyttet tidligere<sup>39-42</sup>. I motsetning til rapporter som beskriver nedsatt vekst etter bentransplantat til kjevespalten i spebarnsperioden, mener man at bentransplantat i blandingstannsettet ikke innvirker på videre vekst av overkjeven<sup>41,43</sup>.

Vellykketheten av den primære kirurgiske behandlingen vil være grunnleggende for all etterfølgende behandling. Det er særlig logopeder, øre-nese-halsleger, kjeveortopeder og psykologer som tar seg av oppfølgingen av henholdsvis tale, hørsel, ansiktsvekst, bittutvikling og psykisk helse og behandler pasientene etter individuelt behov.

## ***Sekundær kirurgi (korrigerende operasjoner)***

### *Operasjoner for velofaryngeal insuffisiens*

I litteraturen oppgis det at mellom 10-30 % vil manifestere velofaryngeal insuffisiens etter lukning av den bløte ganen<sup>20, 44-46</sup>. Velofaryngeal insuffisiens (ringmuskelen i svelget fungerer ikke optimalt og klarer ikke å hindre at luft slippes opp i nesen ved

tale), diagnostiseres som regel i 4-5 års-alderen av logopedene når den velofaryngeale lukkefunksjonen kan studeres ved hjelp av videonasofaryngoskopi og/eller videofluoroskopi. Hvis barnet har en velofaryngeal insuffisiens som skyldes en anatomisk defekt, får pasienten tilbud om en tilleggsoperasjon. Noen kirurger vil gjøre en reoperasjon av den bløte ganen, men ofte benyttes en svelgoperasjon som kan være enten en faryngeallapp eller en sfinkter-faryngoplastikk<sup>47</sup>. Ved en *faryngeallapp-operasjon* benyttes en lapp fra bakre svelgvegg som blir sydd inn i den bløte ganen. Det blir derfor en permanent vevsbro oppbygd av mucosa, submucosa og muskulatur mellom bakre svelgvegg og den bløte ganen<sup>47</sup>. Denne operasjonen fører til en innsnevring av svelgringen og en økning av bløtdelsmassen og muskulaturen i den bløte ganen. Ved en *sfinkter-faryngoplastikk* vil muskulatur flyttes fra laterale lapper fra bakre svelgvegg, løftes opp og sys sammen slik at det lages en tverrgående valk høyt opp på bakre svelgvegg. Dermed blir avstanden fra bakre svelgvegg til den bløte ganen kortere, og det blir lettere å oppnå lukke<sup>47</sup>. Målet med begge operasjonene er å gjøre svelgrommet mindre slik at det er mindre sjanse for at luft slipper opp i nesen ved tale<sup>47-49</sup>. Barna følges nøye opp med taletrening etter inngrepet.

Hvis mulig får barna svelgoperasjonen i 5-6 års alder, men det er barn som ikke utvikler velofaryngeal insuffisiens før de er eldre. Adenoider i svelgveggen tilbakedannes sakte og sikkert opp til 12-13 årsalder, og noen barn får fjernet tonsillene. Begge disse faktorer kan gjøre svelgrommet større, slik at barn som ikke har hatt resonansproblemer tidligere, kan nå utvikle velofaryngeal insuffisiens. Derfor er det viktig med langtidsoppfølging av barnas tale.

### *Fistellukning*

Målet for primærlukningen er å oppnå et vanntett lukke mellom munn og nese. Hos noen pasienter kan sårtilhelingen være dårlig, eller det kan utvikle seg en infeksjon slik at såret åpner seg. Dette forårsaker en åpning fra munnhulen opp til nesehulen, en fistel. Fistler i ganen kan også være et resultat av en blødning, at spalten har vært uvanlig stor slik at kirurgisk lukke har vært vanskelig uten at vevet er satt i strekk, eller på grunn av sviktende kirurgisk teknikk. Insidensen av fistler er anslått til mellom 0 og 70 %<sup>50</sup>. Ubehandlete fistler kan forårsake taleproblemer, (velofaryngeal insuffisiens og nasal luftlekkasje) og hørselstap<sup>50-52</sup>. Matrester kan sette seg fast og vanskeliggjøre god munnhygiene, eller væske kan lekke gjennom nesen. Behandling av fistler er komplisert, og det anslås at hyppigheten for gjendannelse er mellom 37 til 100 %<sup>50,53</sup>. En undersøkelse av 814 barn med isolert ganespalte behandlet av Oslo teamet rapporterte 4.4 % fistler<sup>54</sup>.

### *Leppe/nese korreksjoner*

Det hender at den første leppelukningen ikke har vært helt optimal og uregelmessigheter i lepperødt eller i slimhinnen på spaltensiden forekommer. Noen barn får derfor gjort en liten leppekorreksjon før skolestart eller senere avhengig av individuelt behov.

Hos barn med totalspalte ser man i varierende grad nesedeformiteter: neseskilleveggen er skjev (enkeltstående totalspalter), brusken i nesevingen er deformert, man ser manglende støtte for nesevingen og brede nesevinger. Barn med dobbeltsidige spalter har en veldig kort columella (nedre kant av neseskilleveggen) og har derfor en flat nese. De aller fleste får en neseoperasjon som lager en bedre nesetipp (columellaplastikk) i 4-5 års-alderen.

Ettersom barna vokser, kan skjevheten i nesen og dårlig funksjon av leppemuskulaturen bli mer fremtredende. Noe av dette kan skyldes en dårlig vekst av midtansiktet som gir dårlig støtte til strukturene i nesen. De aller fleste tenåringer med totalspalte vil ønske å få en nese- (og eventuelt leppe-) korreksjon. Gode nesekorreksjoner med et stabilt resultat er fremdeles en av de største utfordringer for spaltekirurger.

### *Kjevekirurgi (ortognatisk kirurgi)*

Samme hvor nennsom kirurgien er, vil arrvevet etter operasjonene i spebarnsalder hindre overkjeven i å vokse normalt. En del pasienter med totalspalte utvikler i løpet av tenårene et såpass stort misforhold mellom over- og underkjeven at de får tilbud om kjevekirurgi for å korrigere underbittet. Årsaken til store underbitt er vanligvis en hindret fremover/ nedover vekst av overkjeven<sup>2</sup>. Som regel vil kjevekirurgien derfor bestå av en fremflytting av overkjeven (en Le Fort I operasjon), men på grunn av arrvevet etter tidligere operasjoner er det begrenset hvor langt overkjeven kan flyttes frem<sup>55</sup>. I noen tilfelle hvor avviket er stort, kan også underkjeven flyttes tilbake i samme operasjon. Man regner med at innføringen av rigid fiksering som metallplater som skrues fast i benet og blokker av bentransplantat for stabilisering etter operasjonen har gjort at resultatene blir mer stabile<sup>55</sup>. Men fremdeles er residivtendensen større hos pasienter med spalte sammenlignet med pasienter uten spalte<sup>56-58</sup>.

Fremflytting av overkjeven ved bruk av distraksjons-osteogenese hos pasienter med spalte, er en annen metode som er rapportert<sup>59-60</sup>. Ved distraksjon løsnes overkjeven (som ved Le Fort I operasjon) og dras/skyves sakte fremover ved hjelp av et distraksjonsapparat. Distraksjon muliggjør en større fremflytting av overkjeven<sup>59</sup>. Det finnes både intraorale (apparatet sitter inne i munnen) eller ekstraorale apparat. Denne behandlingsmetoden er ansett som et interessant alternativ for pasienter med særlig alvorlig underutvikling av overkjeven<sup>61</sup>.

Det velofaryngeale lukke må undersøkes godt før planlegging av det kirurgiske inngrepet. Når overkjeven flyttes fremover, følger også den bløte ganen med fremover. Det har vist seg at pasienter som ikke har et solid velofaryngealt lukke før operasjonen, kan utvikle hypernasal tale etter fremflytting av overkjeven<sup>58</sup>. Dette er noe pasientene må ta med i vurderingen når de bestemmer seg for om de ønsker kjevekirurgi eller ikke.

## ***Spaltebehandlingen i Norge***

### *Organisering*

Det er ingen global enighet om hva som er den beste behandlingsprotokollen for barn med spalter. Det er imidlertid enighet om at behandlingen bør foretas av et tverrfaglig team av spesialister og at teamet må ha minimum 40-50 nye pasienter i året for å opparbeide og opprettholde spisskompetanse og også for å samle inn stort nok materiale til å gjennomføre kvalitetssikring og klinisk forskning<sup>15,56</sup>.

Organiseringen av spalteteamene har utviklet seg over de mange tiår som er gått etter opprettelsen i 1940-årene. Spalteteamet i Oslo ligger på Rikshospitalet og Bredtvet kompetansesenter og i Bergen ved Haukeland Universitetssykehus og Eikelund kompetansesenter.

### *Teamenes behandlingsprinsipper*

Det overordnede målet for spalteteamene er å arbeide for at individ født med spalte kan finne sin plass i samfunnet på lik linje med de som ikke er født med spalte. Målsettingen er selvsagt å oppnå best mulig sluttresultat, men hvor mulig må behandlingen konsentreres slik at behandlingbyrden blir så liten som mulig. Pasient og foresatte tas med i diskusjonen når behandlingsalternativ foreligger. Teamene har disse fagspecialistene: kjeveortoped, protetiker, kjevekirurg, plastikkirurg, genetiker, psykolog, øre-nese-hals-lege, spesialutdannede sykepleiere, logoped og sosionom. Disse spesialistene har et nært samarbeid med lokale fagfolk. Alle nyfødte barn med spalte henvises til teamene så snart som mulig etter fødselen.

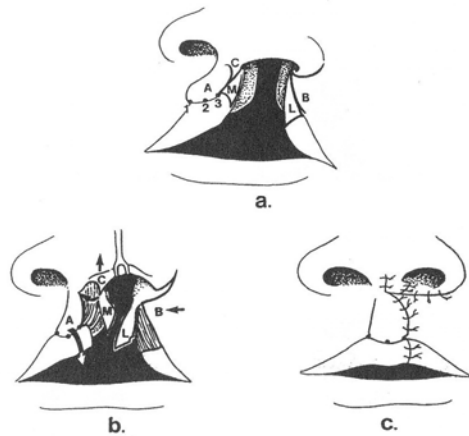
### *Dagskurs*

Like etter fødselen blir foreldre med nyfødte barn med spalte invitert til et dagskurs sammen med spalteteamene i Oslo og i Bergen. På Rikshospitalet eller på Haukeland Universitetssykehus møter foreldrene de fleste spesialistene i teamet og ikke minst andre foreldre i samme situasjon.

### *Den kirurgiske behandlingen*

*Leppe-kjevespalter.* Alle barn i Norge med leppe-kjevespalter får leppelukning ad modum Millard i 3 måneders alder<sup>63</sup>. Figur 2 illustrerer Millards 'rotation advancement' teknikk som benyttes av 62 % av alle europeiske spalteteam<sup>16</sup>. Dersom spalten begrenser seg til leppen, er dette den eneste operasjonen som barnet trenger i tidlige barneår. Dersom spalten går inn i kjevekammen får barna en bentransplantat-operasjon i 7-10 årsalder.





*Figur 2. Millards 'rotation advancement' teknikk for leppelukning hos barn med enkeltsidig leppespalte. a) Insisjonslinjer og referansepunkt b) Illustrasjon av hvor de ulike lappene flyttes før de sys sammen c) Lappene er suturert og leppespalten er lukket. Fra Watson<sup>64</sup>.*

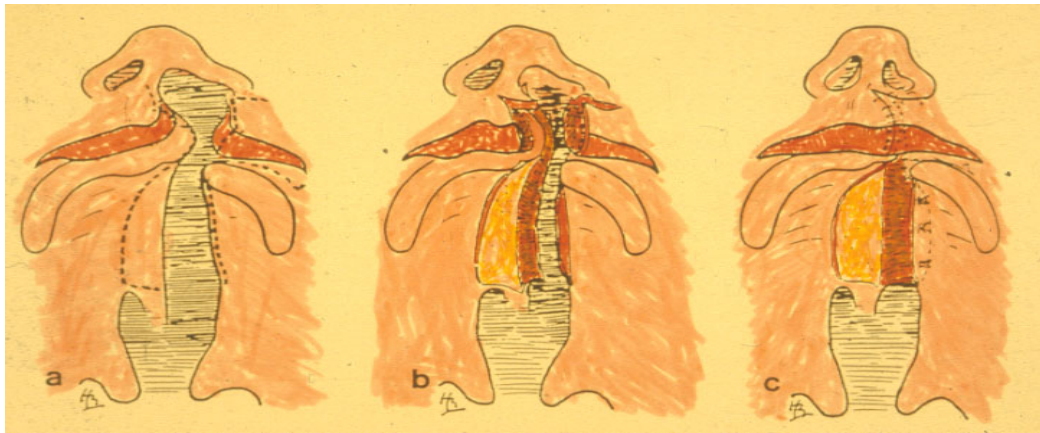
*Isolerte ganespalter.* Alle barn i Norge med isolert ganespalte får spalten lukket i 12 måneders-alder med en von Langenbeck teknikk<sup>65</sup>, figur 3. Denne teknikken er den mest brukte teknikken i Europa, brukt av 29 % av teamene. Selve muskulaturen i den bløte gane blir operert ad modum Sommelad<sup>66</sup>. Hvis barnet utvikler normal eller akseptabel tale er dette den eneste operasjonen barnet trenger. Selv om de isolerte ganespaltene er mindre i utstrekning og alvorlighetsgrad sammenlignet med leppe-kjeve-ganespaltene, er taleproblemene hos isolerte ganespaltene hyppigere og mer alvorlige<sup>67</sup>. Dette skyldes delvis at i denne gruppa er det en høyere forekomst av syndrom og andre medfødte anomalier og utviklingsvansker, fra 22 % til 72 %<sup>62-65</sup>.



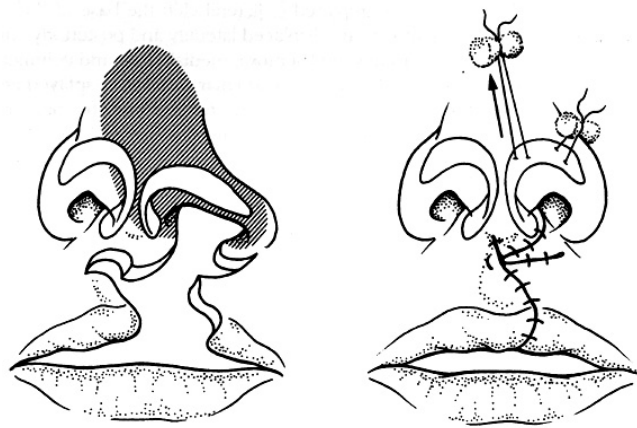
*Figur 3. Modifisert von Langenbecks teknikk for lukking av den bakre del av ganen. a) Insisjonslinjene b) Mobilisering av de mucoperiostlapper og nesegulvet*

*er sydd sammen. c) Muskulatur og munnslimhinne er sydd sammen (tillatelse fra Henrik Borchgrevink).*

**Totalspaltene.** Leppelukningen av enkeltsidige totalspalter gjøres i 3 måneders alder med Millards teknikk<sup>63</sup> (fig 4). For pasienter med brede spalter hvor nesevingen er meget deformert, gjøres en korreksjon av alabrusken i nesevingen etter McCombs teknikk<sup>9</sup> for å oppnå en mer symmetrisk nese (fig 5). I samme operasjon lukkes spalten gjennom kjevekammen, og den harde gane lukkes med en vomerlapp (fig 4). I nettverks-undersøkelsen fant man at 10 % av teamene i Europa benyttet denne operasjonsmetoden<sup>16</sup>. Den bløte gane lukkes i 12 månedersalder med von Langenbeck teknikk<sup>65</sup> og selve muskulaturen i den bløte gane blir operert ad modum Sommelad<sup>66</sup>.



*Figur 4. Millards leppelukning og samtidig lukning av den harde gane ved hjelp av en vomerlapp. a) Insisjonslinjene b) Lappene i leppen dissekeres ut i direkte kontakt med vomerlappen. Insisjon i det laterale segmentet har laget en lomme hvor vomerlappen sutureres på plass c) Vomerlappen er sydd inn i det laterale segmentet og det er nå dannet et nesegulvet i den harde gane som forsetter gjennom kjevekammen. Lappene i leppen er sydd sammen (tillatelse fra Dr. Henrik Borchgrevink).*



*Figur 5. McCombs nesekorreksjon<sup>72</sup> for enkeltsidig spalte. Nesekorreksjon deformert alabrusk. Til venstre: den deformerte alabrusken, det skraverte området blir underminert. Til høyre: alabrusken holdt i den nye stillingen med suturer. Fra Watson<sup>64</sup>.*

Hos barn med dobbeltsidig totalspalte blir en side av leppen og den harde ganen lukket i 3-måndersalder. I leppen benyttes rettlinjede snitt. Barnet kommer tilbake 4-6 uker senere og får lukket den andre siden av spalten på samme måte. Den bløte ganen blir lukket som hos enkeltsidige totalspalter i 12-månedersalder.

**Bentransplantat.** Spalten i kjevekammen blir lukket med bløtvev i den første operasjonen (fig 4), men det er fremdeles en benet defekt i kjevekammen som hindrer tannfrembrudd i området. Det kan være fistler og slimhinnefissurer i kjevespalten hvor matrester kan sette seg fast og munnhygienet vanskeligjøres. Inspirert av Boyne and Sands<sup>37-38</sup> begynte Oslo teamet i 1977 med bentransplantat fra hoftekammen til kjevespalten når barnet var mellom 8-11 år gammelt. Kirurg og kjeveortoped samarbeider nært for å oppnå et godt resultat. Det er tannutviklingen i spalteregionen som avgjør det beste tidspunktet for bentransplantat. I Norge regner vi bentransplantat som en primæroperasjon da det er det første forsøket på å eliminere den benete kjevespalten. Denne behandlingsmetoden er blitt rutineoperasjon for de aller fleste spalteteam i Europa<sup>16</sup>.

Etter leppe-ganelukningen i første leveår følges barna nøye opp av logoped, øre-nese hals-lege, psykolog og kjeveortoped. Mange av barna trenger flere operasjoner (sekundæroperasjoner) som gjøres etter individuell vurdering.

### ***Den logopediske oppfølging og behandling***

Logopedene følger alle barn med isolert ganespalte eller totalspalte jevnlig, og særlig hyppig i småbarnalderen. Logopedene har samtaler med foresatte når barna er inne for operasjon, og alle barn med ganespalte sees når de er 2, 4, 6, 10 og 16 år. Et '2 års kurs' arrangeres for foreldre og barn i risiko for talevansker. Logopedene har et nært samarbeid med øre-nese-halsleger og det lokale hjelpeapparatet. Tale og språk vurderes i forhold til barnets spalteproblem og øvrige utvikling<sup>73-77</sup>. Systematiske

undersøkelser over mange tiår benyttes for å anbefale ulike behandlingstiltak til antatt rett tid, med metoder man mener er gunstige for barnet. Det meste av taletreningen foregår lokalt etter henvisning fra logopedene i spalteteamene. De lokale fagpersonene drøfter behandlingsforløpet med teamets spesialister, og i noen tilfeller hvor det ikke finnes tilstrekkelig ressurser lokalt, kan barnet få et kortere opphold på spaltesenteret. For barn som trenger tilleggs-operasjoner vil en nasendoskopiundersøkelse gjøres, og i tverrfaglige diskusjoner bestemmes det hvilke inngrep teamet mener er det beste for barnet.

### *Psykisk helse*

Psykologens oppgaver i teamet er å ivareta barnets og familiens følelsesmessige behov. Psykologene er med på Dagskurset og på 2 års kurset hvor psykologen leder en gruppesamtale rundt behandlingserfaring så langt. Psykologiske rutineundersøkelser ved 10 og 16 år for alle barn med spalter muliggjør en screening<sup>78</sup>. Undersøkelsene består av samtaler med foresatte, samtale med barnet alene rundt et spørreskjema og tilbakemelding til familien. Dersom et barn har omfattende vansker kan psykologen gi råd og bistand i forhold til viderehenvisning og inngå i samarbeid med lokalt hjelpeapparat. Fokuset er rettet mot å forebygge psykiske vansker, fremme mestring og styrke utviklingen av et godt selvbilde.

Det er rutiner for at alle tenåringer som får tilbud om kjevekirurgisk operasjon, har samtaler med spesialpsykolog (pre-og postoperativt) for en vurdering av motivasjon og forventninger til behandlingen.

Klinisk arbeid er avhengig av kunnskap om hva det betyr å vokse opp med en leppekjeve og/eller ganespalte, både med og uten en tilleggsvanske. Dersom denne utfordringen skal kunne behandles på en statistisk sett adekvat måte, vil også dette medføre behov for store og representative utvalg, noe som er mulig ved sentralisert behandling slik den tilbys i Norge.

### *Kjeveortopediske oppfølging og behandling*

Preoperativ forming blir ikke benyttet i Norge. Kjeveortopedene følger barna jevnlig fra 4-5-årsalder. Det er særlig barn med totalspalter som gir de største kjeveortopediske utfordringene. I Bergens-teamet starter den kjeveortopediske behandlingen for de barna som har dårligst vekst av overkjeven i 5-6-årsalder<sup>79</sup>. I Oslo-teamet venter man med behandlingsstart til overkjevens fortenner har brutt frem i 7-8-årsalder<sup>80</sup>. Mange barn med totalspalter trenger en korreksjon av fortenner og en ekspansjon av overkjeven før bentransplantatoperasjonen som gjøres mellom 8-11 år. Etter denne operasjonen kommer en observasjonsperiode på 2-3 år uten reguleringsapparat. Hoveddelen av den kjeveortopediske behandlingen foregår i det permanente tannsettet (fra 12-13 års-alder), og en individuell behandlingsplan legges. Behandlingen varer 1,5-3 år alt etter hvor alvorlig bittfeilen er, og langvarig retensjon er nødvendig. Residivtendensen er mye større hos barn med totalspalte enn barn uten spalte. Tenåringer som ønsker kjevekirurgisk

korreksjon av bittet, må ha en ny periode med kjeveortopedisk behandling før inngrepet. Dette kan ta 1-2 år. For å være i stand til å evaluere det endelige resultatet av ansiktsveksten og bittet, følges barn med totalspalter til 21-årsalder.

I prinsippet foregår behandling av *totalspaltene* sentralt, noen ganger i nært samarbeid med lokal kjeveortoped. Alle barn med *leppe-kjevespalte* eller *isolert ganespalte* blir henvist til lokal kjeveortoped, men kommer til rutineoppfølging til spalteteamet i 10-, 16- og 18-årsalder.

### **Måling av utfall**

Det er mange utfall å evaluere når det gjelder leppe-kjeve og/eller ganespalter. De vanligste er mating, perioperative komplikasjoner, sykepleie etter operasjoner, tale, hørsel, ansiktsvekst og bittforhold, utseende av leppe og nese, psykisk helse (inkludert livskvalitet) og den totale behandlingsbyrden.

Måling av noen utfall er lettere på noen områder enn andre. For eksempel kan ansiktsveksten, bittforholdene og utfallet av bentransplantat-operasjoner måles på skallerøntgenbilder, gipsmodeller av kjevene, okklusarøntgenbilder og eventuelt CT scans. Metodene for dette har vist god reliabilitet og validitet. Nesens og leppens utseende kan evalueres på fotografier, videoopptak eller laserscanning, men foreløpig er ikke reliabiliteten og validiteten på disse utfallene så gode. Enda mer komplisert er det å vurdere talen særlig når man ønsker å sammenligne pasienter med forskjellige språk. I det siste tiåret er det gjort store framskritt når det gjelder å utarbeide standardiserte metoder for evaluering av spalterelatert tale, og protokoller for tverrspråklig evaluering er det også arbeidet mye med<sup>45, 81-85</sup>.

I undersøkelser vedrørende inntak av føde og barnets trivsel i de første levemåneder (og umiddelbart etter primæroperasjoner) kan man måle utfall som: hastigheten av matingen i mL/min (hastigheten av flaskemating), barnets vekt/alder og lengde/alder (z-skår) og hodeomkretsen og foreldrenes tilfredshet med matingen.

### **Alvorlige hendelser under og etter operasjon**

Perioperative komplikasjoner som registreres er blødning, respirasjons-problemer og infeksjoner. Det er ingen standard for å rapportere dette.

Den alvorligste komplikasjonen er postoperative fistler, en permanent åpning mellom munnhulen og nesehulen. Den blir ofte ikke oppdaget mens barnet er på sykehuset. Det er ingen internasjonal enighet om definisjonen av fistler eller en standard rapportering av hvor i overkjeven fistelen oppsto og de kliniske konsekvensene. I 1991 kom et forslag til klassifisering av lokalisasjonen av fistler fra Children's Hospital i Philadelphia<sup>86</sup> og en lignende klassifisering ble presentert i 2007<sup>87</sup> (The Pittsburgh Fistulae Classification System). En standardisert rapportering av fistler er ønskelig for en økt forståelse av problemet.

## **Hørsel**

Hørselsmålinger gjøres ved audiometer med hodetelefoner som sender lydimpulser fra 125 Hz (bassen) til 8000Hz (diskanten) i en desibel skala fra -10 dB til 110 dB. Ett og ett øre testes, og pasienten angir når tonen høres. Terskelen nedtegnes i audiogrammer. Det er ingen enighet om hva som ansees å være et hørselstap, noen bruker 10 dB, noen 15dB og noen 20dB som grense<sup>88</sup>. Lekeaudiometri kan utføres hos barn fra 2-3 år gamle. Otoakustiske emisjoner kan kanskje bli en screeningmetode for nyfødte som innebærer at akustisk energi reflekteres fra det indre øret til det ytre øret der signalene fanges opp.

Tympanometri er en test som bestemmer trykket i mellomøret, trommehinnens bevegelighet og bevegeligheten av hørebeina i mellomøret. Overtrykk sendes inn i øret og trykket endres nedover til det er undertrykk i øret.

Trommehinneimpedansen vil falle og nå en minimums trykkforskjell mellom øregangen og mellomøret. Det blir skrevet ut et tympanogram som viser ved hvilket trykk minimumstrykkforskjellen forekommer. Et undertrykk indikerer væske bak trommehinnen eller inndratt trommehinne. Et flatt tympanogram indikerer trommehinneperforasjon eller rikelig med væske bak trommehinnen<sup>89</sup>. Det ansees som viktig at hørselen blir testet flere ganger i løpet av de første leveår hos barn med ganespalter og totalspalter.

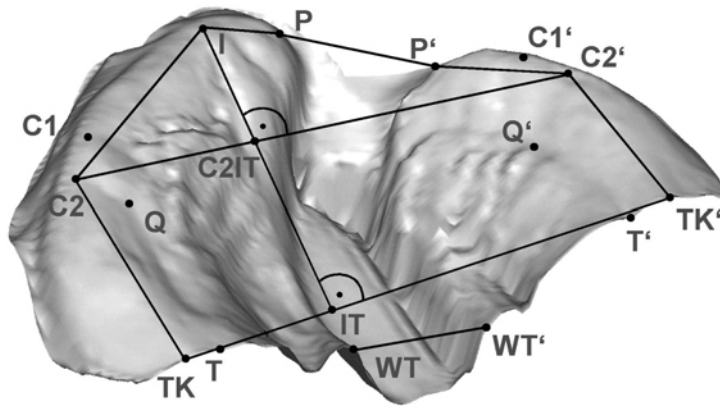
## **Tale**

Perseptuell taleevaluering (logopeden lytter til barnets tale) er helt sentralt i vurdering av talen<sup>45, 90-91</sup>. Selv om perseptuell taleevaluering har svakheter, er det foreløpig ingen instrumentelle målinger av nasalitet og nasalt luftutslipp som er påviselig bedre enn en trent logopeds øre<sup>45, 90-91</sup>. Instrument som nasendoskop, videofluoroskop, elektropalatograf og nasometer har økt forståelsen for de ulike taleanomaliene<sup>92-93</sup>. Et fundamentalt problem for logopeder har vært at det ikke har eksistert et internasjonalt rammeverk for taleevaluering. Et slikt rammeverk må inneholde metoder for evaluering av: nasal resonans (hyper- og hyponasalitet), nasalt luftutslipp, nasal turbulens, grimasering, artikulasjon og fonasjon. I dag benyttes ulike skalaer for å skåre disse utfallene, noe som gjør sammenligninger veldig vanskelig.

I de siste 15 årene har logopeder arbeidet hardt med oppbygging av et slikt internasjonalt rammeverk. Logopeder i USA og UK har utarbeidet metoder for taleevaluering på landsbasis<sup>94-98</sup>. The Eurocleft Speech Group gjorde et banebrytende arbeid for tverrspråklig evaluering<sup>83</sup> og Henningsson and Hutter<sup>98</sup> har bidratt til en tverrspråklig protokoll i samarbeid med Scandcleft Speech Group<sup>99</sup> som samler inn data i tre randomiserte undersøkelser av primærkirurgien hos barn med enkeltsidige totalspalte i 10 spaltentra med 5 forskjellige språk<sup>100</sup>.

I en litteraturoversikt ble framskrittene i oppbyggingen av rammeverket for taleevaluering beskrevet<sup>45</sup>. Forfatterne peker på at det fremdeles mangler





*Figur 7. Bilde av en gipsmodell av overkjeven hos en pasient med enkeltsidig totalspalte scannet med 3D laser scanner. Standardiserte målepunkt og linjer er illustrert.*

Huddart og Bodenham<sup>104</sup> utarbeidet en metode for å beskrive grad av feilbitt mellom tennene i over- og underkjeven. Hver tann i overkjeven fikk en skår for den posisjonen den hadde til tannen i underkjeven og en totalskår blir kalkulert. Disse metodene har god reliabilitet og validitet og har vært benyttet i stor grad.

En annen skåringsmetode for graden av bittfeil ble utviklet av spalteteamet i Great Ormond Street Hospital for Sick Children, London i samarbeid med Oslo-teamet<sup>105</sup>. En skala på 5 grader ble laget for å skåre alvorlighetsgraden av bittfeil hos pasienter med enkeltsidig totalspalte med særlig vekt på den sagittale relasjon mellom over- og underkjeven. Gipsmodeller som illustrerer hver av de fem gradene (the Goslon Yardstick) er tilgjengelig når et panel av kjeveortopeder (eller andre faggrupper) skårer. Grad 1 og grad 5 er illustrert i figur 8. Grad 1 er et utmerket resultat (meget god vekst av overkjeven), grad 2 er et godt resultat, 3 er et middels godt resultat, 4 er et dårlig resultat og 5 er et meget dårlig resultat (meget dårlig vekst av overkjeven).

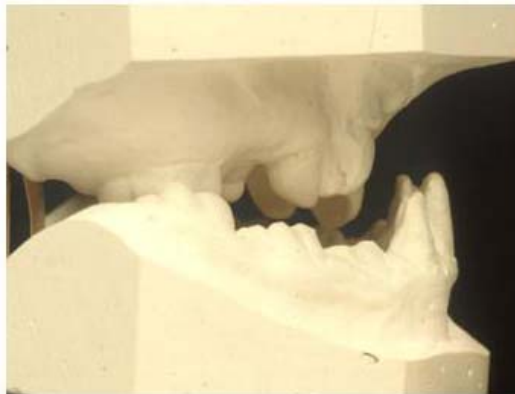
Goslon Yardstick har vist seg å ha høy intra- og inter-rater reliabilitet og god validitet. Den er nå benyttet i mange internasjonale undersøkelser<sup>33,106-107</sup>. Hvis et senter har et akseptabelt materiale på 40 pasienter<sup>108</sup>, kan en Goslon-rating raskt beskrive hvordan kvaliteten på den kirurgiske behandlingen er når det gjelder overkjevens vekst. Figur 8 illustrerer også hvordan ulike bittforhold preger ansiktsprofilen.



Goslon Yardstick 1  
Meget godt



Goslon Yardstick 5  
Meget dårlig



*Figur 8. Eksempler på forholdet mellom over- og underkjeven hos to pasienter og hvordan bittfeilen influerer på ansiktsprofilen. Hos pasienter med Goslon Yardstick grad 1 er det meget god vekst av overkjeven. Hos pasienter med Goslon Yardstick skåre 5 ligger overkjeven langt bak underkjeven. Det er stort misforhold mellom kjevene, et stort underbitt som preger ansiktsprofilen.*

Yardsticks basert på prinsippene for Goslon Yardstick er nå utarbeidet for barn med enkeltsidig totalspalte i melketannsettet (5-6 års alder)<sup>109</sup> og for tenåringer med enkeltsidig totalspalte etter avsluttet kjeveortopedisk behandling<sup>107</sup>. Nylig er yardsticks for barn med dobbeltsidig totalspalte utarbeidet for tre aldersgrupper (6 år, 9 år og 12 år)<sup>110</sup>.

### **Utseende av leppe og nese**

Fotografier har vært brukt som verktøy for å evaluere utseende. I noen studier har man benyttet en skala fra 1-5 akkurat som i Goslon Yardstick hvor 1 er veldig bra utseende av leppe/nese for en pasient født med enkeltsidig totalspalte og 5 er et veldig dårlig utseende (illustrert i figur 9)<sup>111</sup>. Dette har vært benyttet i flere undersøkelser, men dessverre er intra- og interrater reliabiliteten ikke så høy som skåring med Goslon Yardstick<sup>112-114</sup>. En målestokk med representative bilder for skår 1-5 hos denne spalteypen er nå utarbeidet og man håper at dette kan bedre reliabiliteten<sup>115</sup>. En målestokk for dobbeltsidige totalspalter er også testet og representative bilder for denne spaltegruppa er under utarbeidelse<sup>116</sup>.



*Figur 9. Eksempel på ulik asymmetri av nesen hos to pasienter med enkeltsidig totalspalte. Til venstre: en symmetrisk nese (godt resultat) og en asymmetrisk nese (dårlig resultat).*

Stillbilder har en klar begrensning i og med at det er særlig under funksjon (tale, smil, mimikk) at asymmetri og ujevnheter i leppen synes. En undersøkelse benyttet seg av standardiserte video-opptak, men her var rehabiliteren enda mindre enn på stillbilder<sup>117</sup>. Det jobbes også med bruk av overflate laserscanning av pasientene under standardisert tale og mimikk, men foreløpig er det ingen publikasjoner som kan gi klare retningslinjer for fremtidig forskning.

---

## **VELOCARDIOFACIALT SYNDROM**

---

Noen av de som blir født med ganespalte har også syndromer av forskjellig art. Her har vi kun vært interessert i velocardiofacialt syndrom, tidligere ofte kalt diGeorges-syndrom. Syndromet skyldes en manglende del av DNA på den lange armen av kromosom 22 (angitt som 22q11.2 delesjon). Syndromet er en av de vanligste genetiske misdannelser med anslagsvis 1 pr. 2000 til 4000 levendefødte barn<sup>120-121</sup>. Dette tilsvarer rundt 12-20 tilfeller pr. år i Norge<sup>122</sup>. Mer enn 180 anomalier har vært utredet i forbindelse med velocardiofacialt syndrom<sup>121</sup>. De vanligste anomalier inkluderer hjertefeil, hypocalcemi, dårlig funksjon av ganeseil og svelg, åpen eller submukøs ganespalte (14-27 %<sup>3-4</sup>), lettere hørselsvansker og avvikende ansiktstrekk. Forsinket utvikling og tale-, språk- og adferdsvansker er ofte rapportert. Det er store individuelle forskjeller i hvordan syndromet arter seg hos den enkelte. De fleste trenger langvarig og i noen tilfeller livslang hjelp.

### **Tidligere oversikter**

Verdens helseorganisasjon utga i 2002 en rapport med tittelen "Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies"<sup>62</sup>. Et av kapitlene ga en

oversikt over tidligere randomiserte kontrollerte forsøk innafor feltet leppe-kjeve- og/eller ganespalte. Gjennomgangen viste at det gjennomgående for hele feltet manglet god dokumentasjon av gjeldende praksis. Denne oversikten var imidlertid ikke systematisk. Det vil blant annet si at det ikke var vist hvordan studiene hadde blitt søkt fram, så studier kunne ha vært oversett. Dessuten må søket ha vært fra før 2002. Studiene var ikke kritisk vurdert.

Målet med denne rapporten var å se på effekt av tiltak innafor tverrfaglig utredning, kirurgi, oppfølging og habilitering av barn født med leppe-, kjeve- og ganespalte, og tiltak for hensiktsmessig sammensetning, varighet og intensitet av det tverrfaglige tilbudet. Vi ville også oppsummere eventuell forskning om barn med med velocardiofacialt syndrom.

---

# Metode

Denne kunnskapsoppsummeringen er utført i henhold til Kunnskapssenterets metodehåndbok<sup>123</sup>. Prosjektplanen for rapporten har vært godkjent av ledelsen og er publisert på Kunnskapssenterets hjemmesider. Rapporten har vært til fagfellevurdering hos interne og eksterne fagfeller.

---

## INKLUSJONSKRITERIER

---

**Studiedesign** (i prioritert rekkefølge):

1. Systematiske oversikter som beskriver litteratursøk og kriterier for inklusjon og eksklusjon av studier (og som inkluderer de samme designene som vi gjør her, se under)
2. Primærstudier med randomisert eller kvasirandomisert kontrollert design
3. Prospektive studier med samtidig kontrollgruppe

**Populasjon:** Personer med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte (uten syndrom) og pasienter med velocardiofacialt syndrom (tidligere kalt DiGeorges syndrom).

**Tiltak:** Behandling/tiltak av utredningsmessig, kirurgisk, oppfølgingsmessig eller habiliteringsmessig art (for eksempel logopedi eller spesialpedagogiske tiltak).

**Sammenligning:** Ingen eller andre tiltak.

**Utfall:** Mating, tale, respirasjon, kjevevekst, leppens og nesens utseende og psykisk helse.

**Språk:** Ingen begrensninger.

---

## EKSKLUSJONSKRITERIER

---

**Studiedesign:** Systematiske oversikter over andre design enn de som inkluderes her. Primærstudier som kasus-studier, kasus-serier, kasus-kontroll, kohortstudie med retrospektiv kontroll (historisk kontroll), tverrsnitts-undersøkelser, kvalitative studier og studier med avbrutt tidsseriedesign.

**Populasjon:** Personer som har andre syndromdiagnoser enn velocardiofacialt syndrom i tilknytning til leppe-kjeve-

ganespalte og personer som har andre kraniofaciale misdannelser i tillegg.

**Tiltak:**

Noen tiltak i tilknytning til bentransplantasjon:

- Donorsted for høsting av benvev til kjevespalten.
- Temaer som er av generell interesse og ikke spesielt relatert til barn med leppe-kjeve- og/eller ganespalte: for eksempel anestesi, smertebehandling, munnhygiene og bruk av steroider.

**Utfall:**

Subjektive mål som hvor fornøyd personen selv eller pårørende er med behandlingen.

---

## LITTERATURSØK

---

Vi søkte systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- The Cochrane Library
- MEDLINE
- EMBASE
- CINAHL
- ERIC
- Norart

I Medline, Embase og Cinahl la vi filtre for gjenfinning av systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte forsøk på selve emnesøket. Etersom vi var interessert i de fleste aspekter av leppe- kjeve- ganeproblemet laget vi et bredt emnesøk. For randomiserte kontrollerte forsøk begrenset vi søket til de to siste årgangene av Medline og Embase, fordi tidligere år dekkes av Cochrane Library's database for randomiserte kontrollerte forsøk. For å finne kohorte-studier utarbeidet vi et filter basert på Clinical Evidence og Kunnskapscenterets observasjonsstudie-filer. Søkestrategien og søkealgoritmene ble utarbeidet og gjennomført av prosjektleder i oktober 2007. Vi gjorde et oppdateringssøk i MEDLINE og EMBASE i desember 2008. Søkestrategien er vist i vedlegg 1.

---

## ARTIKKELUTVELGELSE

---

To personer gjennomgikk tittel og sammendrag i referansene fra søkene uavhengig av hverandre og valgte ut mulig relevante studier i henhold til inklusjonskriteriene. Uenighet ble løst gjennom konsensus. De referansene som ble valgt ut ble innhentet i fulltekst. Fulltekstartiklene ble vurdert etter inklusjonskriteriene for inklusjon eller eksklusjon.

---

## KVALITETSVURDERING

---

Den metodiske kvaliteten av de artiklene som ble innhentet i fulltekst og inkludert fordi de tilfredsstilte inklusjonskriteriene, ble kritisk vurdert av to personer uavhengig av hverandre (LF og MGF), ved hjelp av Kunnskapssenterets sjekklister for systematiske oversikter, randomiserte kontrollerte forsøk og kontrollerte før- og etterstudier. Etter hvordan de oppfylte kriteriene i sjekklister ble studiene klassifisert som av høy, middels eller lav metodisk kvalitet. Kriterier som ikke ble eksplisitt rapportert i publikasjonen, ble skåret som 'Uklart'. Kriteriet "Visste pasientene hvilken gruppe de havnet i?" ble vurdert som "Nei" når deltakerne var små barn. Vi skåret alltid 'Visste helsepersonellet hvilken gruppe pasientene tilhørte' som "Ja" hvis ikke noe annet var eksplisitt angitt. Vi tok ikke hensyn til disse to siste kriteriene i kvalitetsbedømmingen. Hvis rundt 80 % av pasientene ble fulgt opp ved måletidspunktet, skåret vi kriteriet for oppfølging som oppfylt.

Dokumentasjonen for hvert av utfallsmålene ble vurdert etter de samme kriteriene som brukes i GRADE<sup>124</sup>, men vi har ikke presentert GRADE-tabeller.

Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene for hvert utfall ut i fra den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi vurderte fem kriterier for hvert utfallsmål: studiedesign, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene der det var flere studier), presisjonen av resultatet og direkthet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene var i forhold til de personer, tiltak og utfall vi egentlig ønsket å studere). Kvaliteten av den enkelte studie inngår altså sammen med flere andre kriterier i kvalitetsbedømmingen av det totale dokumentasjonsgrunnlag. For eksempel vil et effektresultat som hviler på et dokumentasjonsgrunnlag som består av bare én liten randomisert kontrollert studie av moderat kvalitet, i vår rapport få graderingen svært lav kvalitet. I et slikt tilfelle vil vi vurdere resultatet som så usikkert at vi egentlig ikke kan trekke noen konklusjon.

I GRADE beskrives graderingen av den samlede dokumentasjonen slik:

- *Høy kvalitet:* Det er lite sannsynlig at videre forskning kommer til å endre vår tillit til resultatene
- *Middels kvalitet:* Det er sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og kan endre dem
- *Lav kvalitet:* Det er svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og vil endre dem
- *Svært lav kvalitet:* Alle resultater er meget usikre.

---

## UTTREKK OG ANALYSE AV DATA

---

To personer bestemte uavhengig av hverandre hvilke data som skulle trekkes ut og presenteres i resultattabellene (vedlegg 3). I vedlegg 2 presenteres studiene under det enkelte tema. I de tilfellene der data var presentert for forskjellige tidspunkt hadde vi som hovedprinsipp å legge vekt på de sist rapporterte dataene. Der en studie består av flere publikasjoner valgte vi den som senere artikler referer til for nærmere beskrivelse, som hovedstudie.

For å avgjøre om det var mulig å gjøre meta-analyser anslo vi studienes kliniske heterogenitet ved å se på populasjon, sammenligning av behandlingstiltak, hvilke utfall som var valgt og hvordan de var målt. I det ene tilfellet der vi vurderte studiene som klinisk like nok for meta-analyse, benyttet vi chi-square som statistisk test for heterogenitet, med signifikans-nivået  $p < 0,1$  som indikasjon for heterogenitet<sup>125</sup>. Verdien av  $I^2$  er et annet uttrykk for eventuell inkonsistens mellom studiene og beskriver den prosentdelen av variasjonen i effektestimaterne som skyldes heterogenitet. Vi anså  $I^2$ -verdier på 25 % eller mindre som en pekepinn på lav heterogenitet, mens verdier på 75 % eller høyere som høy heterogenitet. Gjennom en Mantel-Haenszel tilfeldig effektanalyse (random-effects model) ble RR kombinert for dikotome data og vektete gjennomsnittsforskjeller for kontinuerlige data.

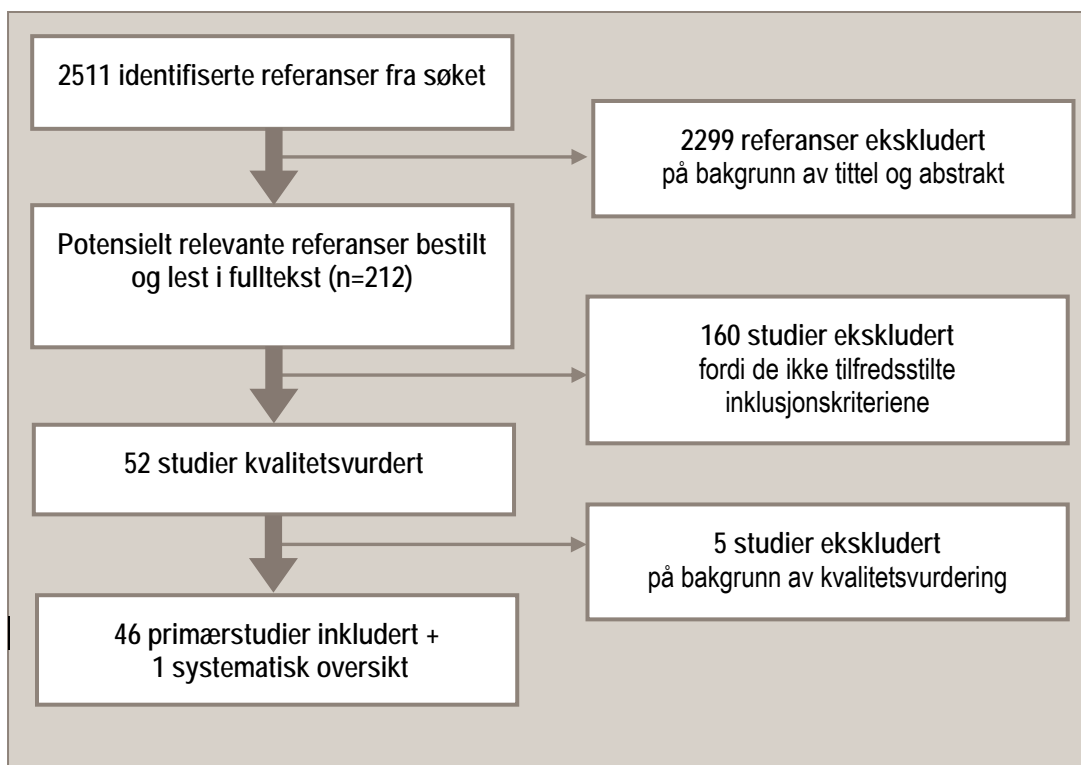
I hovedsak gjorde vi imidlertid en deskriptiv oppsummering av datagrunnlaget.

# Resultat

## KUNNSKAPSGRUNNLAGET

Vi fant 2511 unike titler i søket etter systematiske oversikter, eksperimentstudier og kohortstudier. Av disse vurderte vi 212 titler som mulig relevante på bakgrunn av tittelen og sammendraget. Disse ble bestilt i fulltekst og vurdert nærmere for inklusjon i henhold til inklusjonskriteriene. Fire artikler ble oversatt til engelsk fra kinesisk. Vi plukket ut 52 artikler, som tilsynelatende oppfylte våre inklusjonskriterier, for finlesing og vurdering av metodisk kvalitet. Av disse vurderte vi at 46 primærstudier og en systematisk oversikt oppfylte inklusjonskriteriene (fig 1). Studiene hadde stor geografisk spredning: Kina, Mexico, Tyskland, USA, Taiwan, Nederland, Japan, England, Nepal, Israel, Finland, Sri Lanka, India og én intersenterstudie var gjort i USA, England og Norge.

**Figur 1. Utvelgelse av studier**





Gjennomgangen av referansene vi fant på grunnlag av det emnesøket og de filtrene vi hadde brukt, viste at retrospektive studier var det vanligste designet for alle problemstillinger. Unntak var studier over anestesi og smertestillende medikamenter der vi fant flere randomiserte kontrollerte studier. Disse temaene er imidlertid ekskludert fra vår rapport fordi vi anså dette som generelle tema ved kirurgi og ikke noe som gjelder for barn med leppe-kjeve- og/eller ganespalte spesielt (tab 1).

## Nytt søk

Det nye søket i desember 2008 genererte 458 referanser. Av disse ble 22 bestilt i fulltekst og fem ble inkludert. Av tidshensyn er imidlertid disse bare listet opp i referansedelen av dette dokumentet og ikke omtalt i teksten.

## Hva slags problemstillinger har det vært forsket på?

Tabell 1 viser hvilke forskningstema vi fant som hadde brukt de designene vi søkte etter. Dessverre dekket ikke disse alle de problemstillingene som bestillingen omfattet.

**Tabell 1 Forskningstema**

Tema	Problemstilling/Sammenligning	Antall studier
<b>Tverrfaglig utredning</b>		
Ingen studier funnet		
<b>Sammensetning, varighet og intensitet av behandlingstilbudet</b>		
Ingen studier funnet		
<b>Behandling</b>		
Preoperativ forming	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Effekt av plate i ganen versus ingen plate for en rekke utfall</li> <li>● Effekt av ganeplate med nesekomponent</li> </ul>	4 studier 1 studie
Kirurgi og tilknyttet behandling	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Lukning av leppespalte</li> <li>● Lukning av ganespalte</li> <li>● Lukning av kjevespalte ved bentransplantasjon</li> <li>● Korrigering av neseskjevhet</li> <li>● Sekundæroperasjoner</li> <li>● Tiltak for å holde barnet i ro etter operasjonen for å beskytte sårene</li> </ul>	33 studier
Kjevekirurgi/kjeveortopedi	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Forlengelse av kjeven (distraksjon versus LeFort I-operasjon)</li> </ul>	1 studie
<b>Oppfølging og habilitering</b>		
Mating	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hva er effekten av tilpassede tåteflasker, skjeer, kopper, pumper, stillinger, teknikker, smokker, plate i ganen, mødrearådgivning ved amming/flaske?</li> </ul>	1 systematisk oversikt (+ 1 primærstudie redegjort for under preoperativ forming)

Tale	• Sammenligning av forskjellige former for taletrening	5 studier
Otitis media	• Behandling med ventilasjonsrør eller ikke	2 studier

## Organisering av dokumentet

Den samme inndelingen av materialet som er gjort i tabell 1 er også brukt til å organisere teksten. For å gjøre det enklere å følge omtalen av inkluderte studier er referanser til inkluderte studier presentert i Harvard-format, mens referanser til alle andre publikasjoner presenteres i Vancouver-format. Når én studie er rapportert i flere artikler angis dette eksempelvis slik: Marsh 1989/Witt 1999.

## TVERRFAGLIG UTREDNING

Vi fant ingen studier med ønsket design som hadde forsket på effekten av tiltak innen tverrfaglig utredning.

## SAMMENSETNING, VARIGHET OG INTENSITET AV DET TVERRFAGLIGE TILBUDET

Vi fant ingen studier med ønsket design som hadde forsket på effekten av tiltak innen sammensetning, varighet og intensitet av det tverrfaglige tilbudet.

## BEHANDLING

Vi inkluderte totalt 39 studier av effekt av behandlingstiltak: 24 randomiserte kontrollerte studier, 6 kvasirandomiserte og 9 prospektive kontrollerte studier. Artiklene ble sortert i følgende temaer:

- Preoperativ forming
- Kirurgi
  - Lukning av leppespalte
  - Korrigering av neseskjevhet
  - Lukning av ganespalte
  - Lukning av kjevespalte ved bentransplantasjon
  - Tiltak for å holde barnet i ro etter operasjonen for å beskytte sårene
- Kjevekirurgi/kjeveortopedi
  - Forlengelse av kjeven (distraksjon)

## **Preoperativ forming**

### ***Beskrivelse av inkluderte studier***

For ytterligere beskrivelse av deltagere, intervensjon, utfall og design se tabell for beskrivelse av inkluderte studier (vedlegg 2, tabell 1).

Innafor preoperativ forming inkluderte vi totalt fem studier (15 publikasjoner): To randomiserte kontrollerte studier (Masarei 2007 og "Dutchcleft"-studien fra tre klinikker i Nederland som rapporterte seks forskjellige utfallsmål i 13 forskjellige publikasjoner), én kvasirandomisert studie (Moore 2005) og to kontrollerte før- og etterstudier (Bennun 1999 og Mishima 2000). De publikasjonene som tilhørte Dutchcleft-studien var: Prah 2001, Prah 2003, Prah 2005, Prah 2006, Bongaarts 2004, Bongaarts 2006, Konst 1999, Konst 2000, Konst 2003 a, Konst 2003 b, Konst 2003c. Vi oppfatter Prah 2001 som hovedpublikasjonen, fordi dette er den publikasjonen som beskriver studien mest detaljert. Studien som ble rapportert av Masarei 2007, ble gjennomført ved to klinikker i England, den ene før- og etterstudien var fra Argentina (Bennun 1999) og den andre fra Japan (Mishima 2000).

### ***Deltagere og intervensjoner***

Totalt var 208 barn med enkeltsidig totalspalte og 16 barn med isolert ganespalte uten syndrom inkludert i nyfødtp perioden i de fem studiene. Sammenligningen i tre av de fem studiene var en ganeplate mot intet tiltak. Platen dekket kjevekammen, den harde ganen og den fremre delen av spalten i den bløte ganen. Den ble brukt hele tiden fra rundt 2 ukers alder bortsett fra når den ble rengjort én gang i døgnet. Platebruken ble stoppet etter den kirurgiske lukningen av den bløte ganen ved 6-månedersalder (Masarei 2007), i 12-månedersalder (Dutchcleft studien) og ved 18-månedersalder (Mishima 2000). En ganeplate med en nesekomponent ble sammenlignet med en vanlig ganeplate i den fjerde studien (Bennun 1999). I den femte studien ble en innretning for å strekke skjev neseskillevegg testet på barn i 2-månedersalder (Moore 2005). Barnet ble lagt i et apparat som var koblet til en modifisert Latham plate, det vil si platen ble festet i den harde ganen med små stifter. Platen hadde kroker hvor man kunne feste strikk fra platen til apparatet som ble brukt til strekke den deformerte neseskilleveggen og den fremre delen av ganen. Intervensjonen varte i 8 uker og oppfølging var rundt 8 uker. Den andre gruppa hadde bare Latham plate.

Den korteste oppfølgingstiden av deltagerne var ved 8 uker og den lengste ved 6 år.

### ***Utfall***

En rekke utfall ble målt i Dutchcleft-studien: barnets vekt, taleutvikling, overkjevens dimensjoner og forholdet mellom de to kjevesegmentene i overkjeven og mellom over- og underkjeven (ansiktsveksten) og bittforhold og utseende. Alle disse utfallene er samlebetegnelser som igjen består av flere utfall.

Ganeplatens virkning på barnets vekt ble målt ved flere anledninger ved å beregne en indeks for vekt-for-lengde (weight-for-length) som hovedutfall, siste gang etter operasjonen i den bløte gane da barnet var omtrent 52 uker (Prahl 2005). Den andre studien som også undersøkte ganeplatens betydning for mating, hadde som viktigste utfallsmål oral-motorisk ferdighet, vekt, lengde og hodeomkrets (Masarei 2007). Det første utfallet ble målt ved å filme matingssituasjonen og vurdere videoen etter en spesiell målestokk (rating scale). Måletidspunkt var ved 3 og 12 måneder. Vi kommenterer her bare det utfallet som er felles for begge artiklene: vekt som z-skår ved 12 måneder. En z-skår forteller hvor mange standardavvik den opprinnelige verdien ligger over eller under gjennomsnittet for gruppa. Hvis z-skåren er null, betyr dette at originalverdien er lik med gjennomsnittet.

Forskjellige aspekter ved tale ble målt i samsvar med aktuell alder ved måletidspunktet. Dette beskrives nærmere i forbindelse med resultatrapporteringen for dette utfallet.

Prahl 2001 målte dimensjoner i overkjeven på gipsmodeller (laget etter avtrykk av overkjeven) ved hjelp av et tredimensjonalt måleinstrument (Reflex Microscope): spaltebredde, tannbuebredde og - lengde (lineære buedimensjoner og vinkler) da barna var 2 uker, 15 uker, 24 uker, 48 uker og 78 uker, som vil si ett halvt år etter lukningen av den bløte gane da barna sluttet å bruke platen. Spalten i den harde ganen ble lukket sammen med bentransplantasjon til kjevespalten i 8-9-årsalder. Forholdene mellom de to kjevesegmentene (hos enkeltsidige totalspalter er overkjeven delt i to) ble målt ved 78 ukers alder, og rapportert i en senere publikasjon (Prahl 2003) og fulgt opp ved 6-årsalder (Bongaarts 2006). Dette er rapportert sammen i resultattabellen i vedlegg 3, som oppfølging av Prahl 2001 og Prahl 2003.

Utseendet av ansiktet ble vurdert på følgende måte: Ved 18-månedersalder fotograferte man barna, det vil si vel ett år og én måned etter leppeoperasjon og 6 måneder etter operasjon av den bløte gane (Prahl 2006). Ingen hadde brukt platen etter lukningen av den bløte ganen. Ett fotografi av hvert barn ble presentert i to former. Det ene var et bilde av hele ansiktet, og det andre var et utsnitt av samme bilde som viste nese, munn, hake og litt av kinnene (i det området hvor spalten hadde vært). Ett referansefotografi ble valgt blant et utvalg av fotografier som ble ansett å representere den fulle bredde av dårlige til utmerkede estetiske utfall. Referansefotografiet skulle representere et middels godt resultat. Dommerne (profesjonelle og ikke-profesjonelle) bedømte på to måter om det barnet som var avbildet, enten som fullt ansikt eller utsnitt, hadde bedre eller dårligere resultat enn barnet på referansefotografiet. Både en visuell analog skala og poengsetting ble benyttet, ved to forskjellige tidspunkt og for begge bildeutgaver. Dette ga fire serier av skårer. Poengskårene og skalaverdiene ble slått sammen og omdannet til en felles z-skåre.

For å måle effekten av ganeplate på melketannsbittet ved 4 og 6 år, ble det laget gipsmodeller av barna. Disse ble benyttet til å måle 9 forskjellige indikatorer (Bongaarts 2004). De fleste barn uten spalte vil i 5-årsalder ha en 'normal-relasjon' mellom kjevene, dvs. at alle overkjevetennene biter på utsiden av underkjevetennene. Hos barn med spalte kan arrvevet etter leppe- og ganelukningen gjøre at overkjeven blir smalere og kortere (overkjevetennene biter innafor underkjevetennene = kryssbitt og underbitt). Huddart og Bodenhams skåringssystem (8 kategorier) ble brukt for å evaluere alvorlighet og lokalisering av kryssbitt<sup>126</sup>. The 5-year-old index ble brukt for å anslå behandlingseffekten på relasjonen mellom over- og underkjeven. Dette er en skala med 5 kategorier av relasjonen mellom over- og underkjeven<sup>109</sup>. Skår 1 er et normalt bitt, som er et meget godt resultat for et barn med enkeltsidig totalspalte. Hos barn med skår 5 er overkjeven veldig liten og ligger langt bak underkjeven (anteriort kryssbitt eller underbitt). Skåringen gjøres av et panel med blindede dommere.

I den ene av de to før- og etterstudiene ble ganens bredde, lengde og kurvatur og formen på tannbuen målt på gipsmodeller av ganen ved 4 år (Mishima 2000). Verdier for 0, 4, 6 og 18 måneder er publisert i tidligere publikasjoner men ikke tatt med her<sup>127,128</sup>. Mishima 2000 måler for så vidt de samme dimensjonene i munnhulen som Prah 2003/Bongaarts 2006, men brukte ikke de samme målepunktene. Begge studier målte den posteriore ganebredden fra punkt T-T (identiske målepunkt), og bredden i hjørnetannsregionen C-C (ikke identiske målepunkt). De brukte to forskjellige 3D scannere.

Den andre før- og etterstudien målte vekst og utvikling av neseområdet ved å ta et avtrykk av nesen og måle følgende forhold på modellen (Bennun 1999): Nesebredden (AL-AL), neselengde (N-PRN), nesetippens protrusjon (SN-PRN), columellabredde (SN-SN), columellalengden på spaltesiden (SN-CF) og columellalengden på ikke-spaltesiden (SN-CNF).

Krumning av neseskilleveggen ble målt ved hjelp av computertomografi og gipsmodeller av området i den kvasirandomiserte studien som testet effekten av et tiltak for å korrigere en deformert neseskillevegg (Moore 2005).

### **Metodisk kvalitet**

Kvaliteten på den randomiserte kontrollerte studien (Dutchcleft: Prah 2001) ble i utgangspunktet vurdert som høy. Blant annet hadde den skjult randomisering, noe som mange studier enten ikke har eller unnlater å rapportere. Imidlertid varierte prosentvis oppfølging for de forskjellige utfallene som ble målt i denne hovedpublikasjonen fra 35 – 81 %. For noen utfall er det derfor mulig at frafallet har påvirket effektestimatet. Prah 2001 ble fulgt opp av Bongaarts 2006 da barna var 6 år og da var oppfølgingen noe bedre (67 % til 81 %). Vi bedømte derfor Prah 2001 til å være av lav til moderat kvalitet og Bongaarts 2006 til å være av moderat kvalitet.

Ettersom det i denne studien også ble målt andre utfall som ble publisert i andre publikasjoner bedømte vi disse publikasjonene for seg, ettersom reliabilitet og oppfølging kan variere for de forskjellige utfallsmålingene. Tre andre publikasjoner fra Dutchcleft-studien ble bedømt til å være av høy til moderat kvalitet (Prahl 2003; Bongaarts 2004 og 2006 (for et annet utfall enn over)) og to ble bedømt til å være av lav kvalitet (Prahl 2005; Prahl 2006 (sistnevnte lav til moderat)). Fem av publikasjonene fra Dutch Cleft var små subgruppeanalyser med uklar utvelgelse av deltagerne: fra 12 til 38 utvalgt av totalt 54 deltagere (Konst 1999; Konst 2000; Konst 2003 a; b og c). I likhet med Prahl 2005 ble også det andre randomiserte kontrollerte forsøket som målte vekt som utfall vurdert til å være av lav kvalitet (Masarei 2007), først og fremst på grunn av dårlig oppfølging ved 12 måneder.

Den kvasirandomiserte studien ble vurdert til å være av lav metodisk kvalitet (Moore 2005). Det var for eksempel uklart om gruppene var like ved start og om målingen av utfall var blindet. Den ene studien med designet før- og etterstudie med kontroll ble vurdert til å ha lav kvalitet fordi det var uklart om gruppene var like ved start, om utfallsmål ble registrert for mer enn 80 % av deltagerne, om utfallene ble reliabilitetstestet og om målingen var blindet (Bennun 1999). Den andre før- og etterstudien ble også bedømt til å være av lav kvalitet, det var ingen reliabilitetstesting av utfallsmål, og det ble heller ikke rapportert blinding av den som innhentet data (Mishima 2000). Dette var en liten studie med bare 20 pasienter totalt. Det betyr at den kan ha for liten styrke til å kunne påvise forskjeller, eller de forskjeller som finnes kan skyldes tilfeldigheter.

Når det gjelder implementeringsgraden av intervensjonene var den høy i Prahl 2001 der bare to barn brukte platen i liten grad, men veldig lav i Masarei 2007 der 14 av 25 (56 %) barn brukte platen for hele 6-månedersperioden. De tre andre studiene rapporterte ikke hvor mange som klarte å bruke platene så lenge som de skulle.

### ***Effekter av preoperativ forming***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

### ***Sammenligning av ganeplate versus ingen ganeplate***

***Dimensjoner i ganen og tannbuen.*** Det var bare én studie som undersøkte betydningen av bruk av plate for dimensjoner i kjevebuen (Dutchcleft: Prahl 2001). Det ble ikke funnet noen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ved 6 år for noen av dimensjonene, men de vide konfidensintervallene viser at effektestimaterne er upresise (Bongaarts 2006). Forfatterne hadde gjort en styrkeberegning med utgangspunkt i ett av utfallsmålene, som viste at 23 personer var nødvendig i hver gruppe. De rekrutterte riktignok 27 i hver gruppe, men antall avtrykk de hadde for å innhente dataene, varierte fra 18 til 22, så slik sett blir studien underdimensjonert.

Én liten kontrollert før- og etterstudie sammenlignet målinger av avstøpninger av overkjeven for gruppa som hadde brukt en Hotz ganeplate med gruppa uten ganeplate (Mishima 2000). To av de fire målte indikatorene for ganestørrelse (bredden av overkjeven målt ved andre melkejeksler og i hjørnetannsregionen) var statistisk signifikant bredere i gruppa med ganeplate. Graden av krumming av ganehvelvingen var tydelig forskjellig mellom gruppene, det vil si den var mindre i eksperimentgruppa (dette er ingen ønsket effekt). Ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene for lengde av overkjeven kunne påvises, ei heller for tannbuens form. Dette siste er konsistent med funnene i Dutchcleft-studien, selv om lengde av overkjeven og tannbueform måles på ulikt vis.

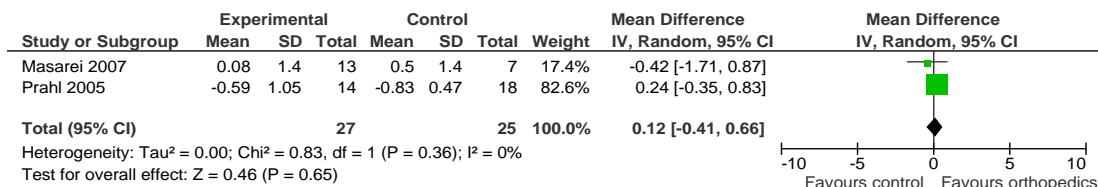
*Relasjoner mellom kjevesegmentene.* Den randomiserte kontrollerte studien fra Nederland undersøkte også om ganeplaten hadde innvirkning på forholdet mellom de to overkjevesegmentene (Prahl 2003 og oppfølging av Bongaarts 2006). De fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ved 6 år. Konfidensintervallene er brede her også.

*Okklusjonsavvik (bittfeil) i melketannsettet.* Det kunne ikke påvises noen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt kryssbitt og underbitt og forholdet mellom over- og underkjeven ved 6 års alder (Bongaarts 2004).

*Mating målt som vekt.* To studier undersøkte effekten av ganeplater for næringsinntaket. Her ser vi bare på utfallet vekt ved 12 måneder, som ble målt og omdannet til en z-skår (Dutchcleft: Prahl 2005 og Masarei 2007). Det er noe uklart hvor mange barn som ble målt ved follow-up i Prahl 2005, men for utfallet vekt, var det antagelig bare 59 % (32/54) igjen av det opprinnelig antallet. Barna som hadde brukt ganeplate hadde en noe bedre gjennomsnittlig z-skår (-0,59 (SD 1.05)) enn barna i kontrollgruppa (-0,83 (SD 0,47)), men det var stor variasjon i verdiene og forskjellen var ikke statistisk signifikant.

I Masarei 2007 rapporteres resultatene atskilt for barn med enkeltsidig totalspalte og for de med isolert ganespalte. Disse to spaltetyperne bør ikke blandes, men det ble veldig få pasienter i hver subgruppe. Ingen statistisk signifikante forskjeller kunne påvises for vekt: For 13 pasienter i eksperimentgruppa som hadde enkeltsidig totalspalte var den gjennomsnittlige z-skåren for vekt 0,08 versus 0,50 for de syv pasientene i kontroll. For de syv barna med isolert ganespalte var gjennomsnittlig z-skåre -0,23 versus -0,70 i kontrollgruppen.

Vi slo z-scoren for vekt fra Dutchcleft-studien og z-skåren for de av barna med unilateral leppe-ganespalte fra Masarei-studien sammen i en meta-analyse. Vi måtte først regne oss fram til standardavviket med utgangspunkt i oppgitt p-verdi for den ene av studiene. Resultatet i z-skår var ikke statistisk signifikant (gjennomsnittlig forskjell 0,12 (95 % KI -0,41 til 0,66)):



*Utseende.* Én av publikasjonene fra Dutch Cleft-studien målte utseende ved 18-månedersalder ved å poengsette fotografier (Prahl 2006). Det ble ikke funnet statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene, verken for gjennomsnittlig z-skåre for ansiktsbildene eller for utsnittene.

*Tale:* preleksikal utvikling, forståelighet, fonologiske ferdigheter og reseptive og ekspressive taleferdigheter. Konst måler barnas preleksikale utvikling (babbling) ved 12 og 18 måneder (Konst 1999); forståelighet ved 2,5 år (Konst 2000 og Konst 2003 a); fonologisk utvikling ved 2; 2,5 og 3 år (Konst 2003 b); og språkferdigheter ved 2; 2,5; 3 og 6 år (Konst 2003 c). Koopmans-Van Beinum og Van der Stelts klassifikasjonssystem ble brukt for å måle preleksikal utvikling. Ved 12 måneder var det et forbigående statistisk signifikant bedre resultat for ett av 6 mål for artikulasjonskarakteristika, mens det ved 18 måneder fremdeles var bedre, men ikke statistisk signifikant.

Forståelighet ble målt ved 2,5 år på flere måter: Uerfarne lyttere skrev ned det de oppfattet av utvalgte ytringer fra et opptak av barna (Konst 2000). Antall riktig oppfattede ord ble så tellet opp. Barna i eksperimentgruppa hadde flere riktige ord oppfattet av lytterne, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. I en annen publikasjon rapporteres en annen måte å måle på: Erfarne lyttere skåret ved bruk av et perseptuelt instrument, kalt EAI scaling, blant annet hypernasalitet, artikulasjon og forståelighet (Konst 2003a). Totalt 11 skalaer fra instrumentet ble brukt. Bare skalaen for forståelighet viste et statistisk signifikant bedre resultat for de barna som hadde brukt ganeplate.

Fonologiske ferdigheter ble vurdert etter et system som er utarbeidet for å anslå fonologisk utvikling hos nederlandske barn (FAN), der følgende elementer er gjenstand for vurdering: antall vokaler i bruk, fonologisk utvikling (normal, forsinket, unormal), og fonologiske prosesser samt forekomst av nasal luftlekkasje (Konst 2003b). Eksperimentgruppa hadde tatt i bruk et statistisk signifikant større antall konsonanter ved 3 år enn sammenligningsgruppa ( $p=0,002$ ) (signifikansnivå etter Bonferroni korreksjon: 0,016). Ved 2,5 år var det flere med normal og færre med unormal fonologisk utvikling ( $p=0,02$ ), men disse forskjellene vedvarte ikke ved 3 års alder ( $p=0,03$ , fremdeles Bonferroni korreksjon lik 0,016). For fonologiske prosesser og nasal luftlekkasje var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene ved 3 år.



Språkferdigheter ble delt i reseptivt og ekspressivt språk, henholdsvis målt ved Reynell Developmental Language Scales Dutch Version ved 2,5 og 3 år og en deltest fra Dutch language test som ble brukt ved 6 år (Konst 2003c). For å måle ekspressive språkferdigheter ved 2 og 3 år beregnet forskerne gjennomsnittlig ytringslengde i antall ord og gjennomsnittlig lengde av den lengste ytringen (MLU og MLLU). Ved 2,5 og 3 år var det ingen tydelig forskjell mellom gruppene for reseptive språkferdigheter. Ved 2,5 og 3 år var MLU og MLLU tydelig forskjellig mellom gruppene i favør av eksperimentgruppa. Ekspressivt vokabular ved 6 år var imidlertid normalt for begge grupper, og det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt av ganeplate for utfallene dimensjoner i kjevebuen, relasjoner i kjevesegmentene, okklusjonsavvik, utseende og tale (målt i Dutchcleft) og lengde av overkjeven, tannbueform (målt i Mishima 2000) består av bare én studie med få deltagere. I Dutchcleft var det lav oppfølging av deltagerne ved måletidspunktet. Kvaliteten av tilgjengelig dokumentasjon er derfor for lav til å avgjøre om ganeplate påvirker disse utfallene.

Dokumentasjonen for at bruk av ganeplate påvirker andre forhold i ganen som bredden av overkjeven og grad av krumming av ganehvelving består av én studie med et lite hensiktsmessig design og med svært få deltagere. Kvaliteten av dokumentasjonen for at ganeplate påvirker disse utfallene er derfor svært lav.

Dokumentasjonsgrunnlaget for utfallet vekt består av to små studier bedømt til å være av lav kvalitet. Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er derfor for lav til å avgjøre om bruk av ganeplate påvirker dette utfallet.

### *Sammenligning av ganeplate med neseekomponent med ganeplate uten neseekomponent*

*Neseskjevhet.* Én kontrollert før- og etterstudie undersøkte effekten av ganeplate med neseekomponent for neseskjevhet, representert ved 6 referansepunkter (Bennun 1999). I studien deltok 91 barn med enkeltsidig total leppe- og ganespalte i alderen 2-15 dager. Forfatterne fant en tydelig forskjell ( $p < 0,01$ ) ved 6 år for alle målene av betydning for nesens utseende for guttene og for 4 av de 6 målene for jentene hos de som brukte plate med neseekomponent.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Dokumentasjonsgrunnlaget består bare av denne ene studien med et lite hensiktsmessig design av lav kvalitet. Det var blant annet uklart om neseskjevheten var lik ved start i de to gruppene. Kvaliteten av dokumentasjonen for at ganeplate med neseekomponent har betydning for neseskjevhet er av svært lav kvalitet.

## *Sammenligning av strekking av en krummet neseskillevegg med intet strekk av neseskilleveggen*

**Krumning av neseskillevegg.** Én kvasirandomisert studie med ni barn med enkelttidig totalspalte i alderen 1,5 til 2,5 måneder undersøkte effekten av en 8-ukers intervensjon for å korrigere en deformert neseskillevegg ved å strekke den (Moore 2005). Alle barna i strekkgruppa fikk rett neseskillevegg ved intervensjonens slutt: Neseskilleveggenes krumning endret seg fra 21,5 til 0 grader. Barna uten behandling fikk skjevere neseskillevegg: Krumningen av neseskilleveggen forverret seg, -2,4 grader. Gjennomsnittlig forandring fra før til etter for hver gruppe var statistisk signifikant.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne kvasirandomiserte studien av lav kvalitet i sammenligningen, med svært få pasienter og svært kort oppfølging. Dokumentasjonsgrunnlaget for at en innretting for å strekke neseskilleveggen er mer effektiv enn ingen strekking er av svært lav kvalitet. Resultatet er derfor svært usikkert, og ingen konklusjoner kan trekkes.

### ***Oppsummering av effekter av preoperativ forming***

Kvaliteten av dokumentasjonen for effekten av forskjellige former for preoperativ forming er svært lav. Vi kan derfor ikke avgjøre om preoperativ forming har betydning eller ikke for de utfall som er målt.

## **Kirurgi**

### ***Beskrivelse av studier***

For beskrivelse av deltagere, intervensjon, utfall og design se vedlegg 2, tabell 2. Kirurgisk lukning av leppe-, kjeve- og ganespalte regnes som primæroperasjoner. Operasjoner som korrigerer av leppe og nese, lukning av fistler, operasjoner i svelget for å korrigere velofaryngeal insuffisiens, vestibuloplastikk, og ortognatisk kirurgi for å korrigere underbitt regnes som sekundæroperasjoner. Vi inkluderte totalt 32 studier: 23 randomiserte kontrollerte forsøk, 4 kvasirandomiserte forsøk og 7 kontrollerte før- og etterstudier. Studiene dreiet seg om primæroperasjonene leppekirurgi (5), ganekirurgi (16), bentransplantasjon til kjevespalten (3), nesekorreksjon (1), forskjellige sekundæroperasjoner (7 studier og 9 publikasjoner) og et kirurgitilknyttet tiltak for å fremme sårheling (1). Sekundæroperasjonene dreide seg om behandling av velofaryngeal insuffisiens (3), kjevekirurgi (1 studie med to publikasjoner), vestibuloplastikk (1) og nesetippkorreksjon (1).

### ***Metodisk kvalitet***

To randomiserte kontrollerte forsøk ble vurdert til å ha høy kvalitet. (Ysunza 2002/2004 og VPI Surgical Trial Group 2005). Fire randomiserte kontrollerte forsøk og en kontrollert før- og etterstudie ble vurdert til å være av moderat kvalitet

(Whitaker 1972, Ysunza 2001; Goodacre 2004; Richard 2006; Chanchareonsook 2007). De resterende studiene ble vurdert til å være av lav metodisk kvalitet. For de randomiserte kontrollerte studiene var de vanligste svakhetene manglende rapportering av metode for å generere randomiseringssekvensen og manglende rapportering av om fordelingen ble gjort skjult. Det siste punktet gjaldt også for de kvasirandomiserte studiene. Dette vil si at fordelingen av pasienter til to grupper, kan ha blitt påvirket av pasientens tilstand, noe som kan ha resultert i ulike grupper ved forsøkets start.

For et flertall av publikasjonene manglet det rapportering om blinding (20 publikasjoner) og om reliabilitetstesting (25 publikasjoner). Dette betyr henholdsvis at den som har målt utfallene kan ha vært påvirket av et mulig kjennskap til hvilken gruppe pasienten har tilhørt og at vi ikke vet om vi kan stole på målemetoden. Flere studier hadde en oppfølging av pasientene lik 80 % eller lavere (Bolouri 2002; Cheung 2006; Garri 2005; Goodacre 2004; Kane 2000; Richard 2006; Liou 2005; Peled 2005; Robertson 1968; Robertson 1983; Robertson 1974; Marsh 1989; Witt 1999).

### ***Lukning av leppespalte***

For forskjellige aspekter ved leppekirurgi inkluderte vi fem studier totalt: Tre randomiserte kontrollerte studier (Chowdri 1990; Li 1996; De Silva Amaratunga, 2004; ), én kvasirandomisert etter fødselsdato (Holtmann og Wray, 1983) og en kontrollert før- og etterstudie (Goodacre 2004). Tre av disse studiene dreiet seg om sammenligning av forskjellige teknikker for lukning av enkeltsidig leppespalte: triangular og rotation-advancement-teknikkene (Holtmann 1983; Chowdri 1990; Li 1996). Den fjerde studien sammenlignet Millard's rotation advancement med Cronins metode og med en kombinasjon av de to teknikkene (De Silva Amaratunga, 2004). Den kontrollerte før- og etterstudien sammenlignet tidspunktet for leppe-lukning: 4 dager eller 104 dager (Goodacre 2004).

### ***Effekter av inngrep for å lukke leppespalte***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

### ***Sammenligning av to metoder for enkeltsidig leppe-lukning: triangular og Millards rotation-advancement teknikk***

Alle de tre studiene benyttet Millards teknikk, men når det gjaldt den triangulære teknikken benyttet Holtmann og Wray, 1983 triangular leppespalteoperasjon etter Brauer, mens Chowdri 1990 benyttet Randalls modifisering av Tennisons triangulære lapp-operasjon. I den tredje studien er det ingen nærmere spesifikasjoner (Li 1996). Det kan derfor innvendes at Millards teknikk her blir sammenlignet med tre mer eller mindre innbyrdes forskjellige operasjonsteknikker.

*Utseende.* To randomiserte kontrollerte forsøk (Chowdri 1990; Li 1996) og ett kvasirandomisert (Holtman and Wray 1983), med til sammen 269 barn med

enkelttidig total leppespalte eller enkelttidig inkomplett leppespalte, vurderte utseende av leppe- og neseområde etter fotografier. Åttini barn hadde også assosiert ganespalte. Det er noe usikkert om Li 1996 er en randomisert kontrollert studie eller om den er retrospektiv. Den er registrert som et randomisert kontrollert design i Medline, så vi har valgt å betrakte den som det. Studiene brukte forskjellig indeks/skåringsystem for de parametrene for utseende av nese- og leppeområdet som ble evaluert. Oppfølgingstidspunkt for den kvasirandomiserte studien var 'minst ved 24 måneder', mens den varierte fra 1-6 år for den ene randomiserte studien. For den andre randomiserte studien ble oppfølging gjort i 12-13-årsalder (Li 1996). Barna i den amerikanske og kinesiske randomiserte studien var under 6 måneder da leppen ble operert, mens de var rundt tre år i den indiske. Utseendet postoperativt var ikke merkbart forskjellig for de to gruppene i noen av de tre studiene. Både Holtmann 1983 og Chowdri 1990 rapporterte at det var flere tilfeller av hypertrofisk arrdannelse ved Millards rotasjons-advancement-teknikk, men dette bedret seg etter hvert, slik at forfatterne ved måletidspunktet rundt 24 måneder ikke fant noen statistisk signifikant forskjell mellom utseende for de to operasjonsteknikkene.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var tre studier bedømt til å være av lav kvalitet i sammenligningen, men den ene intervensjonen i sammenligningen var ikke helt lik i de tre studiene. Utfallet ble også målt på forskjellig måte. Én av studiene hadde brukt fødselsdato for å fordele gruppene og én studie hadde et design som ikke kunne klassifiseres med sikkerhet som eksperimentelt eller retrospektivt. Studiene var konsistente i sine funn, men kvaliteten av den samlede dokumentasjonen er for lav til å avgjøre hva som er effekten av Millards teknikk sammenlignet med triangulær operasjonsteknikk for leppens og nesens utseende.

### *Sammenligning av tre teknikker for leppelukning: Millard versus Cronin versus kombinasjonen Millard og Cronin*

*Sammensatt symmetri-indeks-skår for nese- og leppeområde.* Én randomisert kontrollert studie sammenlignet tre operasjoner for lukning av leppe (De Silva Amaratunga, 2004): Operasjon med Millards teknikk, med Cronins teknikk eller en kombinasjon av begge operasjonsteknikker. En indeks-skår ble beregnet for hvert av delutfallene nesebredde/høyde, philtrums bredde/høyde, (philtrum nasi er 'overleppegropen' = den loddrette gropen på overleppen mellom nesens skillevegg (columella) og overleppens nederste røde del) og bredde/høyde av Cupid-buen, for å måle effekten av de respektive operasjoner. Femtini barn med enkelttidig leppe- og ganespalte ble fordelt på tre grupper. Oppfølgingstiden var tre måneder. Forfatterne konkluderte med at for høyden av philtrum og lepperødt og for høyden av Cupidbuen var den kombinerte metoden sammenlignbar med Cronins metode (de gir ingen konfidensintervaller), mens den ga statistisk signifikant bedre resultat enn

Millard for disse tre utfallene. For de andre delutfallene var det ingen statistisk signifikante forskjeller.

Kvaliteten av tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre hva som er effekten av Millard kombinert med Cronins teknikk sammenlignet med Cronins teknikk alene eller hva som er effekten av Millard kombinert med Cronins teknikk sammenlignet med Millards teknikk alene for symmetrien i leppe- og neseområdet.

### *Sammenligning av tidlig mot senere lukning av leppe*

*Utseende.* I en kontrollert før- og etterstudie ble 110 barn med total eller inkomplett leppespalte operert henholdsvis ved 4- og 104-dagersalder (Goodacre 2004). Oppfølgingstiden var 12 måneder. Profesjonelle og ikke-profesjonelle vurderte utseende både ved hjelp av fotografier og videofilm etter en 5-punkts Likert-skala. Operasjonsmetoden var ikke rapportert. Ingen statistisk signifikante forskjeller for utseende for de to operasjonstidspunktene ble funnet.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne kontrollerte før- og etterstudien av moderat kvalitet i sammenligningen. Kvaliteten av tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre hva som er effekten av å lukke leppen ved 4-dagersalder sammenlignet med 104 dager for utseende.

#### ***Oppsummering av effekter av inngrep for å lukke leppespalte***

Høy risiko for systematiske feil, som var et felles trekk for de fem studiene, reduserer tiltroen til resultatene for alle tre sammenligninger. Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om noen av tiltakene påvirket eller ikke påvirket de valgte utfallene.

### ***Lukning av ganespalte***

For forskjellige aspekter ved lukning av gane inkluderte vi 16 studier (18 publikasjoner): 11 randomiserte kontrollerte forsøk, 4 kvasirandomiserte og 1 kontrollert før- og etter studie. To studier testet effekten av henholdsvis implantat av benpulver og bruk av absorberbar membran for å redusere trauma og arrdannelse ved operasjon av den harde ganen (Ping 2001; Li 2004). De andre intervensjonene som ble testet var to metoder for lukning av submukøs ganespalter (Ysunza 2001), to studier sammenlignet ganelukning med eller uten spesielt inngrep for å sy sammen muskelbuntene i den bløte gane (= intravelar veloplasty) (Marsh 1989/ Witt 1999; Hassan og Anskar, 2007), én studie sammenlignet intravelar veloplasty med og uten samtidig faryngeallapp ad modum Sanvenero-Rosselli (Bolouri 2002), 7 studier sammenlignet forskjellige operasjonsteknikker (Musgrave 1975; Wray 1979/Holtmann 1984; Wada 1990; Spauwen 1992; Kane 2000; Yu 2001; Henkel 2004), to studier testet tidspunkt for operasjon av den harde gane

(Robertson and Jolleys, 1974; Ysunza 1998) og én studie testet rekkefølge for lukning av hard og bløt gane (Richard 2006).

### ***Effekter av inngrep for å lukke ganespalte***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

### ***Sammenligning av Perkos ganelukning i to operasjoner versus push-back ganelukning i én operasjon***

**Bredde, dybde og høyde av maxilla.** Ett randomisert kontrollert forsøk undersøkte effekten av Perkos ganelukning i to operasjoner med push-back ganelukning i én operasjon på veksten av overkjeven (Wada 1990). Inngrepet ble gjort ved 20-månedersalder. Veksten av overkjeven ble målt på gipsmodeller hos 45 barn med enkeltsidig og dobbeltsidig totalspalte, holdt atskilt i hver sine grupper. Oppfølgingstidspunkt var ved 10-års-alder. Gruppene var små. Tjueto barn fikk lukket den harde og den bløte ganen i en operasjon ved 20 måneder, 23 barn fikk lukket den bløte ganen ved 20 måneders alder, mens den harde ganen ble lukket da barna var 5 år og 10 måneder. For barn med dobbeltsidig totalspalte fant forfatterne ingen statistisk signifikant forskjell i vekst mellom de to operasjonstypene. For barn med enkeltsidig totalspalte, ble det påvist en statistisk signifikant bedre vekst ved Perkos ganelukning i to operasjoner enn ved total ganelukning i én operasjon ved de to siste måletidspunktene ved 6- og 10-årsalder.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det er bare én randomisert kontrollert studie, bedømt til å være av lav kvalitet, i sammenligningen, og det var få deltagere. Kvaliteten av dokumentasjonen er for lav til å avgjøre hva som er effekten av Perkos to-stadiers ganelukning sammenlignet med push-back-lukning i én operasjon for barn med enkeltsidig eller dobbeltsidig totalspalte, for vekst av overkjeven ved 10-årsalder.

### ***Sammenligning av wave-line teknikk ved ganelukning med klassisk intravelar veloplastikk***

**Tale.** Ett randomisert kontrollert forsøk sammenlignet effekten av en modifisert intravelar veloplastikk med den klassiske metoden for utfallet tale, målt ved seks kriterier (Henkel 2004). Formålet var å forlenge den bløte ganen. Undersøkelsen inkluderte 24 barn i alderen 10-12 måneder med total spalte i den bløte ganen. Statistisk signifikant flere i gruppa som hadde fått wave-line teknikk, skåret positivt på de fleste kriterier.

**Skader.** Ett barn i wave-line gruppa fikk en sårruptur i ganeslimhinnen, men den helet uten komplikasjoner. Alle andre pasienter hadde normal sårtilheling.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det er bare én studie i denne sammenligningen, den ble bedømt som kvalitetsmessig lav, og det var få deltagere. Dokumentasjonsgrunnlaget for at wave-line teknikken skulle resultere i bedre tale enn klassisk intravelar veloplastikk har svært lav kvalitet. Vi kan derfor ikke trekke noen andre slutninger enn at dette resultatet er svært usikkert.

### *Sammenligning av hamulus-fraktur mot ingen hamulus-fraktur ved ganelukning*

Vi inkluderte én kvasirandomisert studie, ved alternering, som målte kirurgiske utfall, hørsel og tale etter ganeoperasjoner med og uten hamulus-fraktur ved 12-måneders-alder (Kane 2000). Studien inkluderte 173 barn med enkelt- og dobbeltsidig leppe-kjeve-ganespalte eller med isolert ganespalte. Flere barn hadde dessuten andre assosierte avvik. Barna var i alderen rundt 25 måneder ved oppfølgingstidspunktet.

*Kirurgiske utfall (varighet av operasjon, blodtap, oronasale fistler, midlertidig sårruptur og postoperativ blødning).* Ingen av forskjellene mellom fraktur og ikke-fraktur-gruppene nådde statistisk signifikans, altså var det ingen tydelig forskjell mellom gruppene for noen kirurgiske utfall.

*Hørsel og tale.* Bare et utvalg av barna ble evaluert med hensyn på hørsel og tale. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble påvist.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Denne studien med et kvasirandomisert design ble vurdert til å være av lav kvalitet. Det var bare én studie i sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av hamulus-fraktur versus ingen hamulusfraktur for kirurgiske utfall eller for hørsel og tale er av svært lav kvalitet.

### *Sammenligning av tre teknikker for ganeoperasjon: 1. V-Y push-back (Wardill-Kilner), 2. von Langenbeck og 3. von Langenbeck pluss en oppadbasert faryngeallapp*

Vi inkluderte én kvasirandomisert studie som sammenlignet effekten av tre teknikker for ganeoperasjon. Fordelingen til tre grupper ble gjort på grunnlag av fødselsdato. Studien var rapportert i to publikasjoner. Den ene målte postoperative komplikasjoner for 47 barn umiddelbart etter operasjonen (Wray 1979). Den andre målte velofaryngeal funksjon ved 3 og 8 års alder (Holtmann 1984). Da hadde antallet økt til 62 barn. Barna var i alderen 15 måneder da de ble inkludert i studien og var født med enkelt- eller dobbeltsidig leppe-kjeve-ganespalte eller isolert ganespalte.

*Postoperative komplikasjoner.* Forskjellige indikatorer for komplikasjoner i helingsprosessen ble målt mens barna var innlagt på sykehuset etter operasjonen (Wray 1979). Av 15 målte indikatorer var det to som nådde statistisk signifikans: Flere i gruppa med V-Y push-back måtte ha blodoverføring enn i de to andre gruppene, mens det var flere med luftveisproblemer i gruppa som fikk von Langenbeck med faryngeallapp.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Når man har så mange som 15 utfall, kan man få statistisk signifikante resultater bare ved en tilfeldighet. Dette er dessuten bare én studie, bedømt til lav kvalitet og med veldig få pasienter. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for at det i virkeligheten skulle være noen forskjeller mellom de tre teknikkene for postoperative komplikasjoner i tilhelingsprosessen er svært lav.

*Velofaryngeal kompetanse/funksjon.* Publikasjonen som fulgte opp pasientene i Wray 1979, med tillegg på 15 pasienter, fant ingen statistisk signifikant forskjell på noe måletidspunkt mellom de tre behandlingsgruppene når det gjaldt velofaryngeal funksjon under tale (Holtmann 1984). Siste måling ble gjort ved 8-årsalder, men bare målingen ved 3-årsalder inkluderte mer enn 80 % av barna. (I neste sammenligning nedenfor presenteres en annen studie som også sammenlignet to av de tre inngrepene vi ser på i denne sammenligningen: Musgrave 1975.)

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Oppfølgingsstudien er bedømt til å være av lav kvalitet. Det er bare én studie med få deltagere i sammenligningen. Kvaliteten av dokumentasjonen er for lav til å avgjøre hva som er effekten av de forskjellige sammenligningene for utfallet velofaryngeal funksjon.

### *Sammenligning av von Langenbeck versus V-Y push-back etter Wardill og Kilner*

*Språk, hørsel, artikulasjon, nasal resonans, nasal luftutslipp og heshet.* Én kvasirandomisert studie sammenlignet et inngrep ad modum von Langenbeck med lateralt avlastnings-snitt og minimal underbygging med en V-Y retroposisjonsprosedyre (Musgrave 1975). Nitten barn med spalte i den bløte gane ble inkludert og operert ved en alder som varierte mellom rundt ett og 3,5 år. Studien ble stoppet etter at disse barna var operert, fordi forfatterne mente at de kunne se såpass store forskjeller mellom prosedyrene at det var uetisk å fortsette. De som hadde blitt operert ble fulgt opp. Siste målepunkt var da barna var rundt 10 år. Forfatterne rapporterte at det var mindre heshet og bedre hørsel hos de barna som hadde blitt operert etter V-Y push-back teknikk enn etter von Langenbeck (ingen p-verdier angis). For de andre utfallene var gruppene stort sett like.

*Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget:* Det er bare denne studien med få deltagere og av dårlig kvalitet i sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for



resultatene fra sammenligningen av von Langenbeck versus V-Y push-back for språk, artikulasjon, nasal resonans og nasalt luftutslipp så vel som for heshet og hørsel er svært svakt, og ingen konklusjoner kan trekkes.

*Velofaryngeal lukning.* Dette utfallet ble målt ved telefluoroskopi av hodet i både oppreist og liggende stilling. Målingene ble brukt som utgangspunkt for poengsetting av velofaryngeal lukning etter en skala fra 1-6. Forskjellen mellom gruppene var små ved 10 år, men da hadde mer enn dobbelt så mange av barna i von Langenbeck gruppa sammenlignet med V-Y push-back gjennomgått ytterligere kirurgiske prosedyrer.

Forfatterne mente selv at forskjellene mellom de to metodene kvalifiserte til å stanse forsøket og anbefale V-Y push-back. Da tenkte de spesielt på at flere i Langenbeck-gruppa måtte opereres for velofaryngeal insuffisiens før 10-årsalder. Ingen statistiske tester ble brukt, men disse tallene er antagelig heller ikke statistisk signifikante (henholdsvis 3 av 11 og 1 av 9 i Langenbeck og V-Y gruppa gjennomgikk sekundæroperasjoner).

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Utfallet 'velofaryngeal lukning' er relatert til utfallet 'velofaryngeal kompetanse' hos Holtmann 1984 (se over), som også sammenligner blant annet disse to operasjonene. Hvis det er velofaryngealt lukke, er den velofaryngeale kompetansen (eller funksjonen) god. Hvis man kan se disse to studiene sammen er det to studier av dårlig kvalitet som har gjort samme sammenligning og ikke kunnet påvise noen statistisk signifikant forskjell mellom de to teknikkene von Langenbeck og V-Y push-back for velofaryngeal lukning. Men forfatterne trekker allikevel forskjellige konklusjoner: Holtmann 1984 anbefalte von Langenbeck teknikken og Musgrave 1975 mente at ganelukning ved V-Y teknikken var å foretrekke. Det dokumentasjonsgrunnlaget vi her har å bygge på er så svakt at ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av Furlow med von Langenbeck*

To randomiserte kontrollerte forsøk sammenlignet operasjon av ganespalte ved Furlows teknikk med von Langenbeck teknikk for flere utfall. Studiene inkluderte totalt 116 barn. Den ene studien inkluderte barn med leppe-kjeve-ganespalte og isolert ganespalte (Spauwen 1992) mens den andre begrenset inklusjonen til barn med total spalte i den bløte gane (Yu 2001).

*Tale og språk.* Ett randomisert kontrollert forsøk målte disse utfallene på 20 barn med leppe-kjeve-ganespalte og isolert ganespalte ved ca 3-årsalder (Spauwen 1992): nasalitet, nasalt luftutslipp og artikulasjon. Talen ble tatt opp på lydbånd og evaluert av to logopeder. Nasalitet ble vurdert og poengsatt etter en skala fra 1-4, nasalt luftutslipp ble vurdert ved en speil-test under vokalproduksjon, også poengsatt etter

en firepunkts-skala og artikulasjon ble bedømt etter en 3-punkts-skala. Språk ble testet både for forståelighet (Reynell Development Language Scales), og for språkproduksjon ved sammenhengende tale, for eksempel gjennomsnittlig ytringslengde. Forfatterne fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to gruppene for noen av utfallene.

*Kronisk dobbeltsidig sekretorisk otitt.* Ett randomisert kontrollert forsøk målte dette utfallet på 20 barn med alle typer ganespalter ved ca 3-årsalder med minst to tympanometriske målinger (Spauwen 1992). Forfatterne fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom de to gruppene for dette utfallet.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare én studie av lav kvalitet med svært få deltagere i denne sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av Furlow med von Langenbeck for tale, språk og kronisk dobbeltsidig sekretorisk otitt er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

*Velofaryngeal funksjon.* To randomiserte kontrollerte forsøk undersøkte velofaryngeal funksjon etter operasjon (Yu 2001; Spauwen 1992). Den ene studien inkluderte 96 barn med inkomplett ganespalte i 13 måneders alder (Yu 2001). Barna ble fulgt opp da de var mellom 3 og 4 år blant annet ved at logopedier gjorde en perseptuell evaluering av velofaryngeal lukning. Det var en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene for antall pasienter med god velofaryngeal funksjon til fordel for Furlows teknikk: 98 % (45/46) av pasientene i Furlow-gruppa mot 70 % (35/50) av pasientene i von Langenbeck-gruppa: RR 1,40 (95 % KI 1,16 til 1,68). Studien ble vurdert til å være av lav kvalitet.

Den andre studien inkluderte 20 barn som fikk lukket den bløte gane ved 10 måneders alder og den harde gane ved 18 måneder (Spauwen 1992). Oppfølgingen var ved 2- til 3-årsalder. Logopedier bedømte nasalitet, nasalt luftutslipp og artikulasjon. Furlow-gruppa viste statistisk signifikant bedre resultat for velofaryngeal funksjon (færre med hypernasal tale): 5 av 10 hadde hypernasal tale i von Langenbeck gruppa men ingen av de 10 i Furlow gruppa hadde hypernasal tale: RR 1,91 (95 % KI 1,04 til 3,50). Nasalt utslipp ble registrert hos 5 av 10 i von Langenbeck-gruppa og hos 1 av 10 i Furlow-gruppa ( $p=0,1$ ).

De to studiene var for klinisk ulike til å kunne slås sammen: Forskjellige spaltetyper, henholdsvis 3 og 4 punkts skåringsskala og ulik alder ved målingstidspunkt.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: To studier av lav kvalitet sammenlignet velofaryngeal funksjon ved henholdsvis Furlows og von Langenbecks teknikk, hvorav den ene studien hadde svært få deltagere. Studiene hadde statistisk signifikante og konsistente funn. Dokumentasjonsgrunnlaget for at Furlow gir bedre

resultater for velofaryngeal funksjon enn von Langenbeck er imidlertid av svært lav kvalitet.

*Komplikasjoner.* To randomiserte kontrollerte forsøk målte postoperative komplikasjoner etter operasjon med Furlow og von Langenbeck teknikk (Spauwen 1992; Yu 2001). Den ene studien fant to oronasale fistler i Furlow-gruppa, men ingen i von Langenbeck-gruppa. Den ene studien fant noen flere komplikasjoner i von Langenbeck-gruppa. Ingen av forskjellene var statistisk signifikante.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Dokumentasjonen for komplikasjoner viser for det første ingen tydelig forskjell og for det andre er den inkonsistent. Dokumentasjonsgrunnlaget gir ikke mulighet for å trekke noen konklusjon om Furlow versus von Langenbeck når det gjelder komplikasjoner.

### *Sammenligning av velofaryngeal kirurgi med minimale avlastningssnitt (klinikkens standardprosedyre) hos individ med submukøs ganespalte versus samme prosedyre men med individualisert kirurgi i samsvar med funn ved videonasendoskopi*

*Funksjon av den velofaryngeale lukkemuskel.* Én studie sammenlignet effekten på den velofaryngeale lukkemuskel av velofaryngeal kirurgi med minimale avlastningssnitt (klinikkens standardprosedyre) versus samme inngrep men med individuelt tilpasset faryngeallapp eller sfinkter-faryngoplastikk (Ysunza 2001). Denne studien var inkludert i en systematisk oversikt fra Cochrane Library<sup>129</sup>, men ettersom ingen andre studier var inkludert i oversikten, har vi forholdt oss til primærstudien. Søttito barn i alderen 4-7 år med submukøs ganespalte deltok. Oppfølgingen var 3 måneder postoperativt. Fullstendig lukning av svelgringen ble oppnådd for 31 (86 %) av pasientene i gruppa med minimalt avlastningssnitt og for 32 (89 %) av pasientene i gruppa med individuelt tilpasset velofaryngeal kirurgi. Forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Studien ble vurdert til å være av moderat kvalitet, men det var bare denne ene studien i sammenligningen. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultatet fra sammenligningen av en individtilpasset versus en standardprosedyre for velofaryngeal kirurgi ved submukøs ganespalte, for utfallet velofaryngeal funksjon, er svært lav.

### *Sammenligning av ganelukning med og uten intravelar veloplasty*

Den bløte ganen består av tre lag: 1. Neseslimhinne = den delen av den bløte ganen som vender opp mot nesehulen, 2. Et midtre lag med muskler og bløtvev 3. Et oralt lag, ganeslimhinne som vender ned mot munnhulen. Kriens og andre mener de tre

lagene må skilles fra hverandre og sys sammen individuelt med særlig vekt på muskelbuntene i det midtre laget (intravelar veloplasty). Noen kaller dette en tre-lags ganelukning. Andre syr sammen neselimhinnen og deretter syr de det midtre og det orale laget sammen uten å dissekere fri musklene fra den orale slimhinnen (to-lags ganelukning).

Ved intravelar veloplasty identifiserer kirurgen de to muskelbuntene på hver side av den spaltede bløte ganen, løsner dem fra nese- og ganeslimhinnen, syr dem sammen i midtlinjen og forsøker å flytte dem så langt bak i den bløte ganen som mulig. Med ”uten intravelar veloplasty” menes at muskulaturen løsnes fra sitt feste i bakre kant av den harde ganen, de to delene av den bløte ganen blir sydd sammen i midtlinjen uten at muskelbuntene sys sammen separat.

*Velofaryngeal insuffisiens.* Én kvasirandomisert studie som opprinnelig inkluderte 149 barn, men som trakk ut bare de 84 barna som hadde fylt tre år ved måletidspunktet, fant ingen statistisk signifikant forskjell for antall barn som hadde velofaryngeal insuffisiens i de to gruppene (Marsh 1989). Studien inkluderte barn med alle ganespaltetyper, seks barn hadde i tillegg Robin sekvens og ett hadde Poland syndrom. Denne studien har imidlertid totalt sett bare fulgt opp 34 % av det totale datamaterialet på 149 barn. En beregning av hvor mange pasienter de måtte ha hatt for å kunne påvise en forskjell mellom gruppene på 10 % viste at 388 pasienter måtte ha vært inkludert i hver gruppe.

Denne studien ble fulgt opp da barna var 6 og 12 år (Witt 1999). Da var antallet i hver gruppe redusert til 14 pasienter. Det ble heller ikke da funnet statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare én studie av lav kvalitet med få deltagere i denne sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av ganelukning med og uten intravelar veloplasty for velofaryngeal insuffisiens er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av V-Y push-back teknikk etter Wardill-Kilner (to-lags ganeplastikk) versus intravelar veloplastikk etter Kriens (tre-lags ganeplastikk)*

*Funksjonelle utfall: Velofaryngeal insuffisiens, gjentakende sekretorisk otitis media (mellomørebetenene) og fistler i ganen.* Én randomisert kontrollert studie med 70 barn sammenlignet effekten av to-lags ganeplastikk med tre-lags ganeplastikk for disse funksjonelle målene (Hassan 2007). Barna hadde isolert ganespalte og ble delt i to grupper: A. Spalte i bare den bløte ganen B. Spalte i den bløte og harde ganen. Barna i de to gruppene ble så tilfeldig fordelt til den ene eller andre intervensjonen. De var mellom 9 måneder og 3 år gamle. Statistisk

signifikante forskjeller ble ikke funnet for noen av disse utfallene i sammenligningen av de to intervensjonene, for hver diagnosegruppe, ved oppfølgingstidspunktet to år senere.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Dette var en studie av moderat kvalitet, men med veldig få deltagere å fordele på fire grupper. Det var bare én studie som gjorde denne sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av V-Y push-back versus Kriens med intravelar veloplastikk for barn med isolert ganespalte for funksjonelle utfall er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av ganelukning med intravelar veloplastikk pluss faryngeallapp med ganelukning bare med intravelar veloplastikk*

Én randomisert kontrollert tysk studie sammenlignet effekten av intravelar veloplastikk med samtidig faryngeallapp (Sanvenero-Rosselli teknikk) med en gruppe som bare hadde ganelukning med intravelar veloplastikk. Utfallene var tale og vekst av overkjeven (Bolouri 2002). Studien inkluderte 42 barn født med leppekjeve-ganespalte eller isolert ganespalte med median alder på 2 år.

*Tale.* Både spontantale og forhåndsangitte vokaler, ord og setninger ble tatt opp på bånd og analysert. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble funnet da barna var 18 år.

*Transversal og sagittal vekst av overkjeve.* Skallerøntgenbilder ble brukt som grunnlag for å måle ansiktsveksten. Ingen statistisk signifikante forskjeller ble funnet da barna var 18 år.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne studien med få deltagere og av lav kvalitet som gjorde denne sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av ganelukning med intravelar veloplastikk og faryngeallapp versus ganelukning med bare intravelar veloplastikk for tale og vekst av overkjeven er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av lukning av den harde ganen med og uten bruk av membran*

*Sårtilheling, blodtap under og etter operasjon og respirasjonsvansker.* Ett randomisert kontrollert forsøk med 68 pasienter sammenlignet effekten av bruk av membran ved lukning av den harde ganen med ganelukning uten bruk av membran for disse utfallene (Li 2004). Alder varierte fra 3 til 25 år. Studien var svært

sparsomt rapportert. Forfatterne sier at pasientene i eksperimentgruppa blødde signifikant mindre under operasjonen og at færre hadde sårruptur, ellers ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare én studie av lav kvalitet med få deltagere i denne sammenligningen. Kvaliteten på dokumentasjonen av resultatene er for lav til å trekke noen slutning om hvorvidt bruk av membran er et godt, unødvendig eller dårlig tiltak.

### *Sammenligning av lukning av den harde ganen med og uten bruk av hydroxylapatitt (HA, kunstig benimplantat)*

*Velofarynksfunksjon.* Ett randomisert kontrollert forsøk testet effekten av hydroxylapatitt (et uorganisk salt av kalsium og fosfat) brukt som implantat i den harde ganen (Ping 2001). Studien inkluderte 40 barn i alderen 3,5 til 14 år. Forfatterne planla å måle og beregne velofarynksfunksjonen, mobiliteten i den bløte ganen, mobiliteten av bakre svelgvegg og mobiliteten i de laterale svelgveggene. De mistet imidlertid 15 (38 %) av pasientene ved 3 måneders oppfølging fordi de, blant annet på grunn av for trang nesekanal, ikke kunne registrere velofarynksfunksjonen ved hjelp av nasoendoskopi. De oppgir bare tall for hvor mange pasienter som hadde bedre tale, målt når de uttalte A og S. I følge forfatterne forbedret 14 (70 %) av pasientene i implantatgruppa uttalen mot 7 (35 %) av pasientene i kontrollgruppa (ingen signifikanstesting).

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare én studie av lav kvalitet med svært få deltagere i denne sammenligningen. Kvaliteten på dokumentasjonen av resultatene er altfor lav til å trekke noen slutning om bruk av hydroxylapatitt er et godt, unødvendig eller dårlig tiltak.

### *Sammenligning av lukning av den harde gane ved 12 – 15 måneders alder med utsatt lukning*

Teorien er at en utsettelse av lukningen av den harde ganen vil gi en bedre vekst, fordi man tror at det er operasjonen i den harde gane som gir de største vekstforstyrrelsene av overkjeven.

*Vekstmål.* Cephalometriske mål (vinkler og avstander målt på skallerøntgenbilder), tannbuebredden i over- og underkjeven. Én kontrollert før- og etterstudie undersøkte effekten av å lukke den harde ganen i 12-15-månedersalder sammenlignet med det å holde den harde gane åpen til barna var eldre (Robertson and Jolleys, 1974). Studien inkluderte 40 nyfødte barn med enkeltsidig totalspalte. Alle barna gjennomgikk preoperativ forming og lukning av spalten i leppen og i den bløte ganen ved 3 måneders alder. Barna i den ene gruppen fikk samtidig lukket

spalten kjevekammen. Den harde ganen ble lukket da de var 12-15 måneder. I den andre gruppen var den harde ganen fremdeles åpen ved første evaluering i 4-5-årsalder. Ingen av forskjellene i overkjevens vekst mellom de to gruppene nådde statistisk signifikans.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne studien med få deltagere, med et mindre egnet design og av lav kvalitet som gjorde denne sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av det å lukke den harde ganen ved 12 – 15-månedersalder sammenlignet med senere, for vekst av overkjeven målt ved fire års alder er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av å lukke den bløte ganen først versus det å lukke den harde ganen først*

Ett randomisert kontrollert forsøk i Nepal studerte effekten av to forskjellige sekvenser av spaltelukningen på flere utfall (Richard 2006). Studien inkluderte 47 barn med enkltsidig totalspalte i alderen 3-60 måneder. Den ene gruppa fikk leppelukning med nesekorreksjon og lukning av den harde ganen først og så tre måneder etterpå, lukning av den bløte ganen. Den andre gruppa fikk leppelukning og lukning av den bløte ganen først, 3 måneder etterpå ble den harde ganen lukket. Oppfølgingstiden var mellom 4 og 7 år etter operasjonen.

*Ansiktsvekst.* Gipsmodeller av over- og underkjeven ble brukt for å måle veksten av kjevne. Det randomiserte kontrollerte forsøket fant ingen statistisk signifikante forskjeller for de to gruppene når det gjaldt ansiktsvekst.

*Vekt.* Det randomiserte kontrollerte forsøket fant at barna i den gruppa som fikk operert den bløte ganen først, veide mer enn barna i den andre gruppa. Resultatet var nær statistisk signifikans ( $<0,06$ ).

*Tale og velofaryngeal funksjon.* Opptak av tale ble analysert for resonans og produksjon av konsonanter. Fordi 15 pasienter (8 og 7 i hver gruppe) hadde hatt en sekundær velofaryngeal operasjon ble disse ekskludert da dette utfallet skulle måles. Da ble det henholdsvis bare 9 barn igjen i gruppa med den bløte gane operert først og 13 barn igjen i gruppa der den harde ganen ble operert først. Hypernasal resonans ble funnet hos 5 barn i den førstnevnte gruppa og hos 4 i den sistnevnte gruppa.

*Komplikasjoner.* Etter seks uker hadde 10 av barna i den gruppa som startet med leppe-, nese og lukning av den harde gane og 6 av de i den gruppa som startet med lukning av leppen og den bløte gane, utviklet fistler. Forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne studien med få deltagere og av moderat kvalitet som gjorde denne sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av det å lukke den bløte ganen først med det å lukke den harde ganen først for utfallene ansiktsvekst, vektøkning, tale (velofaryngeal funksjon) og komplikasjoner er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av ganelukning ved 6 måneders alder versus 12 måneders alder*

Ett randomisert kontrollert forsøk undersøkte effekten av å lukke ganen ved henholdsvis 6- og 12-månedersalder for tale (velofaryngeal insuffisiens og artikulasjon) og veksten av overkjeven (Ysunza 1998). Studien inkluderte 76 barn med enkeltsidig totalspalte og som hadde gjennomgått lukning av spalten i leppen og kjevekammen i 1-3-månedersalder. Begge gruppene hadde samme ganelukning: den harde og den bløte ganen ble lukket med enkel ganeplastikk med minimale avlastningssnitt (minimal incisions palatopharyngoplasty). Den ene gruppa ble operert da barna var 6 måneder, den andre da barna var 12 måneder. Utfall ble målt da barna var fire år.

*Tale.* Den velofaryngeal lukkemuskelen ble vurdert ved videonasofaryngoskopi og videofluoroskopi. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i forekomst av velofaryngeal insuffisiens mellom gruppene.

Artikulasjonen ble målt ved hjelp av en skala (BELE) som indikator for tale. Det var en signifikant forskjell mellom gruppene til fordel for gruppa som fikk lukket ganen ved 6 måneders alder, men det var stor variasjon.

Fem av de åtte pasientene med velofaryngeal insuffisiens fra gruppa som ble operert ved 12 måneders alder, hadde utviklet et kompensatorisk artikulasjonsmønster. Ingen av de seks pasientene med velofaryngeal insuffisiens fra gruppa som ble operert ved 6 måneders alder hadde et slikt mønster ( $p < 0.05$ ). Forfatterne tar dette til inntekt for at lukning av ganen ved 6 måneder hindret utvikling av kompensatorisk artikulasjon.

*Vekst av overkjeven.* Analyser av overkjevens vekst viste at i begge gruppene var breddeveksten av den fremre delen av overkjeven liten. Bredden i bakre del av overkjeven var tilnærmet normal. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller for kjevevekst mellom gruppene.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare én studie av moderat kvalitet i denne sammenligningen. Kvaliteten av dokumentasjonen for at talen blir bedre når



ganen lukkes ved 6 måneders alder i stedet for ved 12 måneder er svært lav. Kvaliteten av tilgjengelig dokumentasjon er også for lav til å avgjøre om ganelukning ved 6 måneders alder sammenlignet med 12 måneder påvirker utfallet kjevevekst.

### ***Oppsummering av effekter av tiltak i forbindelse med lukning av ganespalte***

Vi identifiserte 15 sammenligninger av forskjellige tiltak i forbindelse med operasjoner for å lukke ganespalter. Av disse hadde 5 sammenligninger en viss effekt på minst ett av valgte utfall. Imidlertid var kvaliteten av dokumentasjonen for disse resultatene svært lav. Når kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget er satt til svært lavt, betyr dette at vi egentlig ikke kan trekke noen konklusjoner om effekt av tiltaket. Det samme gjelder for de ni andre sammenligningene der det ikke kunne påvises noen statistisk signifikant effekt. Dokumentasjonsgrunnlaget for å kunne si at det i virkeligheten ikke var noen effekt hadde også svært lav kvalitet. Vi må også for disse si at vi ikke kan trekke noen konklusjoner.

Det var bare én sammenligning der samme utfall ble målt i to studier og der en statistisk signifikant effekt kunne påvises: en bedre effekt for velofaryngeal funksjon ved Furlows teknikk for ganelukning enn ved von Langenbecks teknikk. Av flere grunner bedømte vi kvaliteten av dokumentasjonen for dette resultatet som svært lavt. Det betyr at kvaliteten på dokumentasjonen er for lav til å kunne trekke noen andre konklusjoner enn at resultatet er svært usikkert.

### ***Lukning av spalten i kjevekammen***

For temaet eliminering av spalten i kjevekammen ved hjelp av transplantasjon av ben eller annet materiale, inkluderte vi tre studier: To kontrollerte før- og etterstudier (den ene med tre publikasjoner) og én randomisert kontrollert undersøkelse. Én studie testet bentransplantat til spalten i kjevekammen i 15 måneders alder mot intet transplantat og målte veksten av kjevene ved flere tidspunkt (Robertson and Jolleys, 1968/Jolleys and Robertson, 1972/ Robertson and Jolleys, 1983). Den andre kontrollerte før- og etterstudien testet bruk av autogent og heterogent transplantatmateriale til spalten i kjevekammen (Giudice 2007). Den randomiserte kontrollerte studien testet autogent benmateriale med og uten bruk av to forskjellige membraner (Peled 2005).

### ***Effekter av inngrep for å eliminere spalten i kjevekammen***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3. Sammenligning av bentransplantat til spalten i kjevekammen ved 15-månedersalder mot bentransplantat i 4-årsalder.

Det var bare én studie som sammenlignet bentransplantasjon til spalten i kjevekammen for å eliminere bedefekten med autogent bentransplantat på et tidlig

tidspunkt (15-månedersalder) mot intet bentransplantat, det vil si bentransplantasjon til kjevespalten for kontrollgruppa var planlagt rundt 4-årsalder, altså etter den første målingen (Robertson 1968). Designet var en kontrollert før- og etterstudie. Den inkluderte opprinnelig 56 barn, 28 i hver gruppe, som tidligere hadde gjennomgått de vanlige operasjonene for lukning av leppe-kjeve-ganespalten. Studien ble imidlertid stoppet da 14 pasienter hadde fått bentransplantat fordi en kraftig veksthemning av overkjeven ble registrert hos barna som hadde fått tidlig bentransplantat. Tolv av de 14 barna som allerede var operert og deres kontroller ble fulgt opp årlig. Siste måletidspunkt i Robertson 1968 var ved fire år. Siden ble de fulgt opp ved 5 år (Jolleys 1972) og ved 11 år (Robertson 1983).

*Forholdet mellom overkjeven og underkjeven.* Utfallet ble dels målt på skallerøntgenbilder i profil og i gipsmodeller. Standard vinkelmål ble registrert. Målingene på røntgenbildene og på gipsmodellene viste en klar forverring av forholdet mellom kjevene: underkjeven fortsatte å vokse som før, men overkjeven viste en klart redusert vekst. Dette førte til at underkjeven ble liggende lenger frem enn overkjeven slik at barna utviklet underbitt (fortennene i underkjeven ligger foran overkjevens fortenner) og kryssbitt (overkjevens sidetenner og jeksler ligger innafor underkjevens tannrekke og overkjeven er smal). Hos gruppa uten bentransplantat var forholdet mellom kjevene bedre i tidlig alder.

Oppfølging ved 5 og 11 år bekreftet dette tidlige resultatet. Det oppgis ingen statistiske analyser eller p-verdier, men det ble rapportert at forskjellene mellom gruppene var statistisk signifikante. Vi antar at de har benyttet t-test av målinger både på røntgen og gipsmodeller slik det gjøres i dag, 40 år senere.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: I denne sammenligningen var det bare én studie av dårlig kvalitet med få deltagere, som ble avbrutt av etiske årsaker da halvparten av pasientene var behandlet. Kvaliteten av dokumentasjonen for at tidlig bentransplantasjon fører til veksthemning av overkjeven er isolert sett svært lav. I intersenter-studier i senere år har imidlertid dette resultatet blitt bekreftet, og de aller fleste sentra har nå stoppet med tidlig bentransplantat.

### *Sammenligning av bruk av autogent spongiøst ben med heterogent implantat*

Én kontrollert før- og etterstudie undersøkte effekten av å benytte autogent benmateriale for transplantasjon til spalten i kjevekammen med det å bruke heterogent benmateriale for flere utfall (Giudice 2007). Det heterogene benmaterialet besto av demineralisert benpulver med benmorfogetisk protein, hydroksylapatitt og blod. Studien inkluderte 48 pasienter med enkeltsidig totalspalte i alderen 9- 11 år. Oppfølgingstiden var mellom 10 og 12 år. Studien gjorde ingen statistiske tester.

*Oronasale fistler.* Flere barn i gruppa med heterogent implantat fikk fistler: 4 av 18 (22 %) mot ingen av de 30 barna i gruppa som fikk autogent benimplantat.

*Periodontale forhold.* Flere barn i gruppa med heterogent implantat hadde dårligere periodontale forhold.

*Lav benhøyde, benbrodannelse og benkvalitet* ble funnet hos flere barn i gruppa med heterogent implantat.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Studien var en kontrollert før- og etterstudie av lav kvalitet, med få deltagere. Dette er den eneste studien i sammenligningen. Kvaliteten av dokumentasjonen for å si at autogent materiale er bedre enn heterogent implantat for de målte utfall ved lukning av kjevespalte er svært lav.

***Sammenligning av autogent bentransplantat versus autogent bentransplantat med Gore-Tex TR-membran versus autogent bentransplantat pluss en resorberbar membran (Resolut XT) for eliminering av spalten i kjevekammen***

Ett randomisert kontrollert forsøk gjorde disse sammenligningene og målte hvilke forandringer av bredde, høyde og størrelse av kjevespalten de førte til (Peled 2005). Studien inkluderte 15 pasienter med enkeltsidig leppe-kjeve- ganespalte i alderen 9 til 17 år, fordelt på tre grupper.

*Bredde, høyde og størrelse av kjevespalten.* Av utfallene bredde, høyde og størrelse, var det bare størrelsen av defekten, målt som mm<sup>2</sup>, som skilte seg tydelig ut for barna i den gruppa som hadde fått autogent bentransplantat pluss Resolut XT membran: Reduksjonen i defektstørrelse var 5 til 10 ganger større enn for de andre gruppene (p<0,05).

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Vi bedømte studien til å være av lav kvalitet og den hadde svært få deltagere. Dette er den eneste studien i sammenligningen. Kvaliteten av dokumentasjonen for at autogent bentransplantat pluss Resolut XT membran gir bedre defekt-utfylling er svært lav.

***Oppsummering av effekt av inngrep for å eliminere spalten i kjevekammen***

Vi fant til sammen tre sammenligninger. Den ene sammenligningen dreiet seg om tidspunkt for bentransplantat til kjevespalten, den andre om autogent benmateriale versus heterogent og den tredje om autogent benmateriale versus autogent koblet med to forskjellige membrantyper. Det var bare én studie med få deltagere og av lav

kvalitet for hver sammenligning. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for alle resultater ble vurdert som svært lavt. Vi kan derfor ikke trekke noen slutninger for effekten av noen av sammenligningene innfor temaet lukning av kjevespalte.

### ***Korrigerings av neseskjevhet***

Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie som sammenlignet bruk av Surgicel for å rette opp neseskjevhet samtidig med leppelukning, mot samme type operasjon, men uten bruk av Surgicel (Chen 1999). Surgicel (oksidert, regenerert cellulose) var antatt å stimulere subperiostal bendannelse.

### ***Effekter av korrigerings av neseskjevhet***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

### ***Sammenligning av inngrep med og uten Surgicel for å bygge opp bendefekten under nesevingen på spaltesiden***

*Asymmetri – nesens utseende postoperativt.* I den randomiserte kontrollerte studien bedømte to uavhengige spesialister på grunnlag av fotografier symmetrien av nesevingen hos barn med enkeltsidig inkomplett leppespalte etter leppelukning. Studien inkluderte 64 barn i 3-månedersalder. Antall barn i hver gruppe som hadde asymmetri etter tre år var ikke statistisk signifikant forskjellig.

### ***Oppsummering av effekt av inngrep for korrigerings av neseskjevhet***

Det var bare én studie med 64 deltakere i sammenligningen primær nesekorreksjon med og uten bruk av Surgicel. Den ble bedømt til å ha moderat kvalitet.

Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen bruk eller ikke bruk av Surgicel for utfallet nesens utseende er av svært lav kvalitet.

### ***Sekundæroperasjoner: Behandling av velofaryngeal insuffisiens, underbitt og nesedeformitet***

Vi inkluderte sju studier (ni publikasjoner) om forskjellige typer sekundæroperasjoner: Fem randomiserte kontrollerte forsøk og to kontrollerte før- og etterstudier. Tre av de randomiserte studiene dreiet seg alle om behandling av velofaryngeal insuffisiens med det formål å oppnå en funksjonell lukning mellom nasofarynks og orofarynks: Den eldste av disse studiene sammenlignet effekten av å ta en svelglapp (faryngeallapp) fra den øvre eller den nedre del av svelgveggen (Whitaker 1972). Denne lappen sys inn i den bløte ganen. De to andre studiene (tre publikasjoner) sammenlignet det å plassere en oppadbasert (fra øvre svelgvegg) faryngeallapp med sfinkterplastikk (VPI Surgical Trial Group 2005 og Ysunza

2002/Ysunza 2004). Ysunza 2004 er antagelig en utvidelse av studien som begynte i 1995 (Ysunza 2002), og vi har derfor behandlet dem som én studie, men begge publikasjonene er presentert i resultattabellene i vedlegg 3. I Ysunza studien benyttes et individtilpasset inngrep mens det i VPI Surgical Trial Group benyttes et standardisert inngrep. Det fjerde randomiserte kontrollerte forsøket undersøkte om det hadde noen betydning om en kirurgisk korreksjon av velofaryngeal insuffisiens ble foretatt før eller etter taletrening for artikulasjonsavvik (Pamplona 1996a).

Én randomisert kontrollert studie dreiet seg om resultatet etter to typer av fremflytting av overkjeven (to publikasjoner). Studien sammenlignet resultatene etter bruk av intraorale distraktorer etter kirurgisk mobilisering av overkjeven med Le Fort I teknikk (= distraksjons-osteogenese) med kjevekirurgisk fremflytting av overkjeven (Le Fort I osteotomi) med miniplater og skruer som retensjon (Cheung 2006/ Chanchareonsook 2007).

Den sjettede og sjuende studien vi inkluderte under sekundæroperasjoner sammenlignet vestibuloplastikk med og uten retensjon med plate for å gjøre overgangsfolden dypere (De Almeida 2004) og to forskjellige inngrep for å forlenge nesetippen hos pasienter med dobbeltsidige spalter (Garri 2005).

### ***Effekter av forskjellige typer sekundæroperasjoner***

Se resultattabeller i vedlegg 3.

#### ***Sammenligning av det å ta en faryngeallapp med basis i øvre eller i nedre del av svelgveggen***

En randomisert kontrollert studie sammenlignet effekten av å benytte en faryngeallapp med basis i øvre eller i nedre del av svelgveggen som deretter ble sydd inn i den bløte ganen (Whitaker 1972). Formålet var å gjøre svelgrommet mindre og derved gjøre det lettere å oppnå fullstendig lukke mellom nasofarynks og orofarynks ved tale. Utfallene var grad av lukning av velofarynks, tale, hørsel og antall postoperative komplikasjoner. Studien inkluderte 35 barn med alle typer ganespalte i alderen 4 til 16 år. Oppfølgingstiden var fra 9 måneder til rundt ett år.

**Tale.** Logopeder klassifiserte talen i fire kategorier fra normal tale til uforståelig tale. Antall pasienter med alvorlige taleforstyrrelser var likt for begge grupper. Det var flere pasienter med nedadbasert lapp som hadde velofaryngeal insuffisiens, men flere med oppadbasert lapp som hadde andre taleforstyrrelser. Disse forskjellene var ikke statistisk signifikante.

**Hørsel.** For hørsel var det ingen ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene med en oppadbasert eller en nedadbasert lapp: mer enn 20 dB tap av

hørsel for 6 pasienter i gruppa med oppadbasert lapp mot to i gruppa med nedadbasert lapp.

*Komplikasjoner.* Den randomiserte kontrollerte studien fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene for antall postoperative komplikasjoner som feber, infeksjoner, luftveisproblemer eller stivhet i nakke: 5 komplikasjoner i gruppa med oppadbasert lapp versus 10 i den andre gruppa.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne randomiserte kontrollerte studien av moderat kvalitet og med få pasienter i sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av en oppadbasert og en nedadbasert faryngeallapp for utfallene hørsel og tale er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av faryngeallapp og sfinkterplastikk*

*Lukning av det velofaryngeale sfinkter.* To randomiserte kontrollerte studier sammenlignet to teknikker for å behandle velofaryngeal insuffisiens etter tidligere ganeoperasjon: individuelt tilpasset faryngeallapp (oppadbasert) sammenlignet med individuelt tilpasset sfinkter-faryngoplastikk (Ysunza 2002/Ysunza 2004) og en standard oppadbasert faryngeallapp sammenlignet med standard sfinkter-faryngoplastikk (VPI Surgical Trial Group 2005). De 70 pasientene i den ene studien var fra 4 til ca 8 år (Ysunza 2004), mens de 103 pasientene i den andre studien hadde et større aldersspenn: 3 til 25 år (VPI Surgical Trial Group 2005). I Ysunza var oppfølgingstiden 4 måneder, mens den var 12 måneder i VPI Surgical Trial Group.

Både gruppa med standard oppadbasert faryngeallapp og gruppa som fikk individuelt tilpasset oppadbasert faryngeallapp hadde noen flere personer med fullstendig velofaryngealt lukke enn de to gruppene som fikk sfinkter-faryngoplastikk. Det var henholdsvis 89 % og 83 % med fullt lukke for faryngeallapp versus 85 % og 78 % for sfinkterplastikk i de to gruppene i de to studiene. Alle pasientene hadde velofaryngeal insuffisiens etter primæroperasjon, men i den ene studien hadde noen av pasientene også kompensatorisk artikulasjonsavvik, mens VPI Surgical Trial Group ikke nevner noe om dette. I den sistnevnte studien er det også flere utfall som vi ikke har tatt med her.

Etter å ha innhentet opplysninger fra én av forfatterne (Shaw), fant vi at intervensjonene, oppfølging og metodene for måling av utfall var for forskjellige til at det kunne gjøres meta-analyse av dataene.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Dokumentasjonsgrunnlaget består av to studier, begge av høy kvalitet. Studiene hadde konsistente funn, men det var ikke nøyaktig lik sammenligning som ble gjort. Dokumentasjonsgrunnlaget for

resultatene fra sammenligningen av faryngeallapp med sfinkterplastikk for utfallet velofaryngeal lukning er av lav kvalitet. Det er muligens ingen eller en liten forskjell mellom de to inngrepene.

### *Sammenligning av tidlig kirurgisk korreksjon av velofaryngeal insuffisiens og påfølgende taletrening for artikulasjonsavvik versus taletrening og påfølgende kirurgisk korreksjon*

Et randomisert kontrollert forsøk undersøkte om tidlig kirurgisk korreksjon av velofaryngeal insuffisiens minsket varigheten av nødvendig taletrening for å eliminere kompensatorisk artikulasjon etter operasjonen (Pamplona 1996a). Suksessrate for operasjonen ble også rapportert. I undersøkelsen var det 29 barn med velofaryngeal insuffisiens etter ganelukning. De var i alderen tre til ni år. Alle hadde normal hørsel. Pasientene i den første gruppa fikk taletrening for å korrigere kompensatorisk artikulasjon inntil plassering av artikulasjonen var normal under *sammenhengende* tale, selv om hypernasalitet fortsatt var til stede. De gjennomgikk da videonasofaryngoskopi og multi-view videofluoroskopi for å kunne gjøre en individuelt tilpasset kirurgi (senere korreksjon). Pasientene i den andre gruppa fikk taletrening for å korrigere kompensatorisk artikulasjon under produksjon av isolerte fonemer. Når plassering av artikulasjonen var normal under *isolert tale*, selv om hypernasalitet var til stede, ble de undersøkt for individuelt tilpasset kirurgi og operert (tidligere korreksjon). Disse pasientene fortsatte så å få taleterapi postoperativt inntil artikulasjonen var normal under sammenhengende tale. Alle pasienter fikk en skreddersydd faryngeallapp.

*Effekt på total varighet av taletrening.* Tidlig kirurgisk korreksjon reduserte ikke den totale varigheten av nødvendig taletrening: Gjennomsnittlig antall måneder for tidlig-intervensjonsgruppa var 31,4 (SD 10.39) mens det var 31,9 (SD 16.6) ( $p > 0,05$ ) for den gruppa der barna hadde taletrening først og så kirurgisk intervensjon.

*Suksessrate for korreksjon av velofaryngeal insuffisiens.* Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene med hensyn på størrelse på spalten etter en skreddersydd faryngeallapp-operasjon som ble foretatt før eller etter full taletrening.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne studien i sammenligningen, den var av lav kvalitet og hadde svært få deltakere. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen korreksjon av velofaryngeal insuffisiens før versus etter taletrening for kompensatorisk artikulasjon, for utfallene total varighet av taletrening og suksessrate, er av svært lav kvalitet.

*Sammenligning av to teknikker for fremflytting av overkjeven: Le Fort I mobilisering av overkjeven med tilpassing av intraorale distraktorer for gradvis forlengelse av overkjeven versus Standard Le Fort I kjevekirurgisk fremflytting av overkjeven som retineres med miniplater og skruer*

Én randomisert kontrollert studie med to publikasjoner dreide seg om kjevekirurgisk fremflytting av overkjeven (Cheung 2006 og Chanchareonsook 2007). De to publikasjonene henviser ikke til hverandre, men forfatterne jobber på samme klinikk og gjør samme sammenligning med tilnærmedesvis samme antall pasienter. Studien sammenlignet Le Fort I kirurgisk løsning av overkjeven, - intraorale distraktorer ble tilpasset og overkjeven ble gradvis forlenget ved å skru på distraksjonsapparatet med Standard Le Fort I prosedyre for umiddelbar fremflytting av overkjeven. I den ene publikasjonen oppgis det at 22 pasienter i alderen 13 til 45 år ble rekruttert og randomisert. Her var oppfølgingstiden 3 måneder. I den andre publikasjonen oppgis det at 29 pasienter i alderen 16 år eller eldre ble inkludert og randomisert. Oppfølgingstiden her var ved tre og 12 måneder. Studien har veldig få deltagere, men mange utfall. Den ene publikasjonen målte utfall av betydning for velofaryngeal status og tale. Den andre publikasjonen målte sykkelighet og indikatorer for kirurgisk vellykkethet av flyttingen. Ingen av utfallene var statistisk signifikant forskjellige, verken ved 3 eller 12 måneder. Vi rapporterer her ett samlet utfall fra hver publikasjon.

*Tale.* Det var omtrent like mange i hver gruppe som fikk bedre resultater for postoperativ resonans, nasalt luftutslipp og nasometermålinger etter tre måneder. Etersom bare helingen etter fremflytting av overkjeven tar 3-6 måneder er dette veldig kort oppfølgingstid.

*Framoverflytting av overkjeven.* Det var en tendens til større framflytting av overkjeven for distraksjonsgruppa sammenlignet med osteotomi-gruppa ved tre måneder, men forskjellen var ikke statistisk signifikant ( $p=0.06$ ) (Chanchareonsook 2007). Tendensen holdt seg ved rundt ett års oppfølging ( $p=0.054$ ). Det hadde vært større framflytting for distraksjonsgruppa og større tilbakefall for osteotomi-gruppa i perioden 6-12 måneder.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne studien av moderat kvalitet med få deltagere i sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra sammenligningen av de to teknikkene for framflytting av overkjeven for de to utfallene tale/velofaryngeal insuffisiens og framoverflytting av overkjeven er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

*Sammenligning av to inngrep for å forlenge overgangsfolden i overkjevns front: vestibuloplastikk med og uten avtagbar retensjonssplint*



Overgangsfoldens dybde. Én kontrollert før- og etterstudie med 10 pasienter i alderen 8 til 17 år sammenlignet effekten av vestibuloplastikk med bruk av en retensjonssplint i 30 dager med vestibuloplastikk uten retensjon, for overgangsfoldens dybde (De Almeida 2004). Pasientene var tidligere operert for enkelt- eller dobbeltsidig leppe-kjeve- ganespalte og bentransplantat til kjevespalten. Økningen av overgangsfoldens dybde var noe større for gruppa med splint, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne studien av lav kvalitet med svært få deltagere i sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatet fra sammenligningen vestibuloplastikk med avtagbar retensjonssplint versus vestibuloplastikk uten avtagbar retensjonssplint for dybden av overgangsfolden, er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### *Sammenligning av to kirurgiske prosedyrer for å forlenge nesetippen hos pasienter operert for dobbeltsidig leppe-kjeve-ganespalte*

Én kontrollert før- og etterstudie med 22 pasienter i alderen 4 til 15 år sammenlignet effekten av Wolfs double-arch nesetipp kirurgi med en annen operasjon: mobilisering av de nedre laterale nesebruskene og brusktplantat til nesetippen for tre utfall, 6 måneder etter inngrepet (Garri 2005):

- Operasjon 1. Wolfs double-arch nesetippkirurgi sammelignet med
- Operasjon 2. Mobilisering av de nedre laterale nesebruskene og brusktplantat til nesetippen.

*Lengden av columella.* I gruppa som fikk double-arch nesetippkirurgi økte lengden av columella tydelig mer enn i gruppa som fikk mobilisering av de nedre laterale bruskene og brusktplantat (47 % økning versus 14 %).

*Vinkelen mellom nesevingen-nesetippen-basis av columella (ATC-vinkelen).* I gruppa som fikk Wolfs nesetippkirurgi minsket ACT vinkelen tydelig mer enn i gruppa som fikk mobilisering av de nedre laterale bruskene og brusktplantat (27 grader versus 13 grader).

*Nesetippens projeksjon i ansiktsprofilen.* I gruppa som fikk Wolfs double-arch nesetippkirurgi økte nesetippens projeksjon tydelig mer enn i gruppa som fikk lateralbruskene mobilisert og brusktplantat til nesetippen (52 % versus 20 %).

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne kontrollerte før- og etterstudien av lav kvalitet og med svært få pasienter i sammenligningen. Dokumentasjonen for at Wolfs double-arch nesetippkirurgi førte til større forbedring av nesetippen enn den gruppa som fikk mobilisering av nedre laterale

nesebrusk og bruskrtransplantasjon til nesetippen 6 måneder postoperativt er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### ***Oppsummering av effekter av forskjellige typer sekundæroperasjoner***

Det var totalt 6 sammenligninger innafor sekundæroperasjoner. Tre av sammenligningene gjaldt behandling av velofaryngeal insuffisiens. Kvaliteten av dokumentasjonen for resultatene fra to av sammenligningene var svært lav. Derfor kan vi ikke bare på dette grunnlaget trekke noen slutninger av hvorvidt det er noen forskjell for hørsel eller tale mellom det å ha en oppad- eller nedadbasert faryngeallapp. Likeledes kan vi heller ikke trekke noen slutninger om kirurgisk behandling før eller etter full taletrening for artikulasjonsavvik har noen betydning for total varighet av taletreningen eller for graden av velofaryngealt lukke postoperativt. Når det gjelder sammenligningen av standardisert eller en individuelt tilpasset faryngeallapp versus sfinkterplastikk, bedømte vi dokumentasjonen som lav. Dette betyr at det muligens ikke har noen betydning for lukningen av det velofaryngeale sfinkter hvilken av disse teknikkene man velger, men at dette resultatet kan endres ved nyere studier.

For de tre andre sammenligningene, sammenligning av to teknikker for fremflytting av overkjeven, én sammenligning av behovet for retensjon eller ikke etter operasjon for å øke overgangsfolden i overkjeven, og én sammenligning av to prosedyrer for å forlenge nesetippen hos pasienter med dobbeltsidig leppespalte, kunne det ikke trekkes noen konklusjoner om effekt fordi dokumentasjonsgrunnlaget hadde svært lav kvalitet.

### ***Tiltak for å immobilisere barnets albuer etter operasjonen for å beskytte sårene***

Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie som stilte spørsmålet: Trenger babyer armholdere etter ganespalteoperasjon (Jigjinni 1993)? Ifølge denne studien brukte 56 kirurger av et utvalg bestående av 60 kirurger (93 %) i England armholdere etter operasjon av enten leppe eller gane eller begge.

Utvalget i studien besto av 46 barn i 5-måneders-alder som gjennomgikk kirurgisk lukning av ganespalten. For 7 av barna var ganedefekten assosiert med Pierre Robin sekvens. Én kirurg utførte alle operasjoner. Intervensjonen besto i å få påsatt armholdere i mykt materiale, slik at armene ikke kunne bøyes. Disse ble brukt i de 3-5 dagene de tilbrakte på sykehuset etter operasjonen og i resten av en 3-ukersperiode. Den andre gruppa brukte ikke armholdere.

### ***Effekter av tiltak for immobilisere barnets albuer etter operasjonen for å beskytte sårene***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

#### ***Sammenligning av armholdere mot ingen armholdere etter operasjon***

*Antall fistler.* Det kunne ikke påvises noen statistisk signifikant effekt av bruk av armholdere for å hindre uønskede bevegelser med hensyn på fisteldannelse 3 måneder etter operasjon av ganen: Det ble registrert 6 fistler i den gruppa som hadde hatt armholdere og 5 fistler i kontrollgruppa ( $p=0,73$ ).

#### ***Oppsummering av effekter av tiltak for å holde barnet i ro etter operasjonen***

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne studien av lav kvalitet med få deltagere i sammenligningen. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatet fra sammenligningen av armholdere med ingen armholdere for utfallet fisteldannelse er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### **Kjevekirurgi**

#### ***Beskrivelse av publikasjoner***

For beskrivelse av deltagere, intervensjon, utfall og design, se tabell for beskrivelse av inkluderte studier (vedlegg 2, tabell 3)

For temaet kjevekirurgi inkluderte vi en studie fra Taiwan: En kontrollert før og etterundersøkelse av to teknikker for å flytte overkjeven fremover uten kirurgi (Liou 2005). Studien ble vurdert til å være av lav metodisk kvalitet. Det var for eksempel uklart om gruppene var like ved start og om målingen av utfall var blindet.

#### ***Effekter av kjevekirurgi***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

#### ***Sammenligning av ukentlig ekspansjon og deretter kontraksjon av overkjeven for mobilisering for deretter å trekke overkjeven framover***

Én kontrollert før- og etterstudie så på effekten av framoverrettede krefter (protraksjon) på overkjeven (for å flytte den framover uten kirurgi) ved å bruke et dobbeltleddet ekspansjonsapparat med intraorale fjærer. Den ene gruppa fikk utført ukentlig rask ekspansjon, fulgt av ukentlig rask kontraksjon i 9 uker for å mobilisere overkjeven etterfulgt av 3 måneder og 3 ukers protraksjon av overkjeven. Den andre gruppa fikk bare én ukes rask ekspansjon av overkjeven og deretter 5 måneder og 3

uker med protraksjon av overkjeven (Liou og Tsai, 2005). Studien inkluderte 26 pasienter i alderen 9-12 år med enkeltsidig totalspalte og underutviklet overkjeve.

Framflytting av overkjeven: Det samlede målet for framflytning av overkjeven var  $5,8 \pm 2,3$  mm i A-punktet for gruppa med en gjentatt ekspansjon og kontraksjon sammenlignet med  $2,6 \pm 1,5$  mm for gruppa som fikk en ukes rask ekspansjon før protraksjonsfjærene ble aktivert ved måling etter 6 måneder ( $p < 0,001$ ). Dette var stabilt ved siste måling etter 2 år.

Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget: Det var bare denne kontrollerte før- og etterstudien av lav kvalitet og med svært få pasienter i denne sammenligningen. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for hvorvidt gjentatt ekspansjon og kontraksjon sammenlignet med én ukes rask ekspansjon før aktivering av protraksjonsfjærene har en bedre effekt for framflytting av overkjeven er av svært lav kvalitet.

### ***Oppsummering av effekter av kjeveortopedi***

Vi fant én sammenligning av to ulike teknikker for å oppnå protraksjon av overkjeven. Det var bare én studie av dårlig kvalitet, med svært få deltagere og med kort oppfølging. Dokumentasjonen for at mobilisering av overkjeven ved ukentlig rask ekspansjon fulgt av ukentlig kontraksjon av overkjeven før protraksjon, oppnår mer fremflytting av overkjeven sammenlignet med samme apparatur, men uten mobilisering av overkjeven, er av svært lav kvalitet.

---

## **OPPFØLGING OG HABILITERING**

---

Vi fant ni publikasjoner som vi har valgt å kategorisere innafor temaet oppfølging (tab 1). To studier omhandlet mating av barn med leppe- og ganespalte, 5 studier omhandlet språk- og tale trening og to omhandlet behandling av sekretorisk otitt.

### **Tiltak for å mate barn med leppe-kjeve-ganespalte**

#### ***Beskrivelse av publikasjoner***

For beskrivelse av deltagere, intervensjon, utfall og design, se tabell for beskrivelse av inkluderte studier (vedlegg 2, tabell 4).

Vi fant to publikasjoner som tilfredstilte våre inklusjonskriterier, det vil si én systematisk oversikt (Glenny 2004) og ett senere publisert forsøk (Masarei 2007). Studiene ble utført i USA, India, England og Nederland.

### *Deltagere og intervensjon*

Den systematiske oversikten inkluderte fire primærstudier. Studiene undersøkte effekten av forskjellige matings-intervensjoner for vekst og utvikling av totalt 232 barn med leppespalte, ganespalte eller leppe-kjeve-ganespalte (Glenny 2004). Barna var uten syndrom og i alderen 0-6 måneder. Intervensjonene som ble sammenlignet var bruk av harde versus myke flasker, amming versus mating med skje etter leppekirurgi ved 3-6 måneder og en passiv plate for å skille mellom nese- og munnhule, versus ingen plate. Den primærstudien vi fant var en senere publisert randomisert kontrollert studie som testet effekten av en plate som obturerer spalten i ganen og også brukes som preoperativ forming (flytte kjevesegmentene i overkjeven) på 34 barn med enkeltsidig totalspalte og 16 barn med isolert ganespalte (Masarei 2007). Denne primærstudien, sammen med Prah 2005 (som forøvrig også er inkludert i Glennys systematiske oversikt), er også inkludert i vårt kapittel om effekten av plate for preoperativ forming.

### *Utfall*

Måletidspunkter varierte fra 7 til 18 måneder. Primære utfallsmål utover vekt som ble rapportert i alle studiene, var måling av tykkelsen av bløtvevet (hudfolder ble målt) i overarmen og under skulderbladet, midt-arm omkrets, vekt-for lengde, lengde-for-alder og vekt-for-alder og vekt som z-skårer, hodets omkrets og oral-motoriske ferdigheter. Vi har her bare sett på vekt.

### **Metodisk kvalitet**

Vi bedømte den systematiske oversikten til å være av høy kvalitet. De inkluderte studiene var imidlertid av varierende kvalitet, ingen oppfylte alle kvalitetskriteriene. For eksempel var oppfølgingen i studien av plate mangelfull (Prah 2005): 26 % ble antagelig tapt ved oppfølging (noe varierende rapportering av antall her).

Primærstudien med et randomisert kontrollert design bedømte vi til å ha lav kvalitet (Masarei 2007). Gruppene var noe ulike ved start. Implementeringsgraden (det vil si antall barn som faktisk benyttet platen ved 12 måneder) var bare 56 %. At mange ikke hadde fått tiltaket under utprøving eller bare fått det i begrenset grad, gjør det vanskelig å trekke sikre konklusjoner om effekten av tiltaket. Dessuten, selv om oppfølgingsgraden var bra ved 3 måneders alder (48/50; 96 %) var oppfølgingsgraden ved 12 måneder bare 62 %.

### **Effekter av tiltak for å mate barn**

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

I den systematiske oversikten var det ingen statistisk signifikante forskjeller for noen av de primære utfallene, verken for sammenligningene hard og myk flaske eller av bruk/ikke bruk av plate. Imidlertid var det en liten, statistisk signifikant forskjell for vekt mellom amming og mating med skje postkirurgisk, til fordel for amming av

barn med bare leppespalte: Gjennomsnittlig forskjell mellom gruppene i kg seks uker etter operasjon var 0,47 (95 % KI 0,20 til 0,74). I den senere publiserte primærstudien over bruk av plate (Masarei 2007), fant man ingen statistisk signifikante forskjeller i vekt mellom gruppene i løpet av det første leveåret. Se kapittel om preoperativ forming og figur for meta-analyse av vektdata fra de to studiene som testet ganeplate.

### ***Oppsummering av effekter av tiltak for å mate barn***

Myke flasker kunne være enklere å bruke enn harde, men to studier fant at det ikke var noe som tilsa at de myke førte til et bedre vekstutfall ved 6-18 måneders alder enn de harde. Dokumentasjonen for dette er av svært lav kvalitet. Det er et svært svakt dokumentasjonsgrunnlag, basert på én studie av moderat kvalitet for at amming etter leppeoperasjon er litt bedre enn mating med skje for barn med leppespalte rundt seks uker etter operasjonen. Ingen av de to studiene som testet effekten av passive ganeplater fant noen statistisk signifikant effekt av disse på barnas vekt inntil ca 12 måneders alder. Dokumentasjonsgrunnlaget for resultatet fra denne sammenligningen av ganeplate med bruk av ingen ganeplate for utfallet vekt er av svært lav kvalitet. Ingen konklusjoner kan trekkes.

### **Taletrening**

Ved operasjon av ganespalte blir funksjonen av den velofaryngeale lukkemuskelen vellykket i omtrent 80-90 % av tilfellene mens de resterende 10-20 % får vedvarende velofaryngeal insuffisiens og dermed nasal resonans (hypernasal tale). Rundt halvparten av disse, 5-10 %, utvikler kompensatorisk artikulasjon (Pamplona 1996b). En normal tale avhenger av både artikulasjon og riktig nasal resonans. En operasjon i svelget gjør svelgrommet mindre og gjør det dermed lettere for den velofaryngeale muskulatur å oppnå fullstendig lukke slik at ingen luft slipper opp i nesen under tale. Kompensatoriske artikulasjonsavvik assosiert med dårlig velofaryngeal funksjon er imidlertid bare delvis påvirkbar av en svelgoperasjon. Artikulasjonsavvik behandles med taletrening siden de innebærer dysfunksjon, ikke bare av den velofaryngeale lukkemuskelen, men hele den vokale trakten (Pamplona 1996a).

### ***Beskrivelse av studier over tiltak for taletrening***

For beskrivelse av deltagere, intervensjon, utfall og design, se tabell for beskrivelse av inkluderte studier (vedlegg 2, tabell 5).

Vi fant seks publikasjoner om effekten av forskjellige tiltak for taletrening. Fem var utført og rapportert som randomiserte kontrollerte forsøk fra et spaltensenter i Mexico City (Pamplona 1996b; Pamplona 1999; Pamplona 2000; Pamplona 2001 og Pamplona 2004) og én matchet kontrollert før- og etterstudie (Pamplona 2005). Det er uklart om de samme eller noen av de samme barna deltar i flere av studiene. For

eksempel er det mulig/sannsynlig at pasientene i publikasjonen Pamplona 1996b er inkludert og utvidet i Pamplona 2000, som igjen er inkludert og utvidet i publikasjonen Pamplona 2001. Disse tre publikasjonene rapporterer en intervensjon der mødrene var med i taleterapien. Rekrutteringsperiodene i de to første er forenlig, mens i publikasjonen fra 2001 er ikke rekrutteringsperiode rapportert. Antallet øker litt for hver gang. De to første måler barnas taleutvikling mens Pamplona 2001 måler mødrenes kommunikasjonsstil. I resultat-tabellen i vedlegg 3 er Pamplona 1996b og Pamplona 2000 behandlet som én studie med to måletidspunkt (men noen flere barn er altså inkludert). Pamplona 1999, 2001 og 2004 er beskrevet for seg. Alle publikasjonene var fra samme spaltesenter: Gea Gonzáles Hospital i Mexico City og utført i forbindelse med studiene til Ysunza 1998; 2001 og 2004 – men hvilke som hører til hvilke er ikke lett å finne ut av.

### *Deltagere og intervensjon*

Slik det rapporteres i publikasjonene var totalt 249 barn med, i de enkelte studier varierte antallet fra 21 til 90 barn. Antagelig var det totale reelle antallet mindre, hvis materialet overlappet hverandre i de forskjellige publikasjonene. Inklusjonsdiagnose i alle publikasjonene var enkeltsidige totalspalter, mens én studie også inkluderte dobbeltsidige totalspalter (Pamplona 2001). Tre av publikasjonene omhandlet barn med påvist velofaryngeal insuffisiens etter ganeoperasjon og påfølgende kompensatorisk artikulasjon. De tre andre publikasjonene gjaldt barn som hadde blitt undersøkt og funnet å være uten velofaryngeal insuffisiens, men som trengte taletrening. Barnas alder varierte fra 3 til 9 år. Kjønnfordeling var ikke rapportert.

Tre publikasjoner rapporterte effekten av å inkludere mor i terapien hos barn med forsinket taleutvikling. To av dem rapporterte effekten for barnets taleutvikling (Pamplona 1996b/Pamplona 2000) mens den tredje rapporterte effekten for mors kommunikasjonsform med barnet (Pamplona 2001). Mødrene til barna i den ene gruppa fikk være med på taletreningen mens den andre gruppa bare hadde logopeden tilstede som voksenperson. Taletreningen skjedde for øvrig i små grupper med samme logoped for alle smågruppene i både eksperiment- og kontrollgruppa.

I den fjerde publikasjonen ble to forskjellige former for taletrening for kompensatorisk artikulasjon sammenlignet: fonologisk versus fonetisk form (Pamplona 1999). Den fonetiske intervensjonen, også kalt "artikulasjonsintervensjon", besto i å behandle feil i artikulasjon på en fonem-til-fonem basis (for eksempel skjelning og produksjon av /p/, først isolert, så i ord og så i setninger). Den fonologiske tilnærmingen la derimot mer vekt på bruk av språklyder i kommunikasjonsøyemed.

Den femte publikasjonen sammenlignet en fonologisk form for taletrening med en naturalistisk tilnæringsmåte. Den sistnevnte hadde som målsetting å forsterke korrekte språklyder samtidig som den kognitiv-lingvistiske organiseringen ble

fremmet (Pamplona 2004). Den sjette publikasjonen var en matchet kontrollstudie. Den sammenlignet taletrening, gitt i form av en tre-ukers sommerleir med mange forskjellige aktiviteter rundt ett tema, med en fonologisk form for taletrening gitt over en periode på ett år, to ganger i uka á én time (Pamplona 2005). De som deltok på sommerleiren hadde aktiviteter for å fremme talen fire timer fem dager i uken. Alle aktiviteter var planlagt for å maksimere muligheter for artikulasjon i et naturlig miljø.

### *Utfall*

Total varighet av taletrening ble brukt som utfall i to publikasjoner (Pamplona 1999 og Pamplona 2004). To publikasjoner målte framgang i lingvistisk nivå: de tilfellene der det samme lingvistiske nivået også hersket ved oppfølging eller hadde økt bare ett enkelt nivå, ble betraktet som dårlig framgang, mens en økning på to eller tre nivåer ble betraktet som tilstrekkelig framgang (Pamplona 1996b/Pamplona 2000). Pamplona 2001 målte mødrenes stil og interaksjonsform overfor barnet ved å analysere videoopptak av mødrenes samhandling med barnet sitt i fri lek. Samhandlingen, eller snarere mors atferd, ble kategorisert som 'betinget' eller 'ikke-betinget' (av barnet) og som enten 'styrende' eller 'nærende'. Den sjette og siste studien rapporterte antall pasienter som hadde korrigert sin kompensatoriske artikulasjon (Pamplona 2005). Oppfølgingstiden var for tre av publikasjonene umiddelbart etter intervensjonen, mens for de to publikasjonene som brukte lengden av taletrening som utfall, løp intervensjonen til alle hadde korrigert sin kompensatoriske artikulasjon.

### *Metodisk kvalitet*

Bare én av de fem publikasjonene oppga metode for generering av randomiseringsskevns (Pamplona 2004). Ellers rapporterte forfatterne verken hvordan de hadde fordelt pasientene tilfeldig til grupper eller om de hadde gjort det skjult. I de publikasjonene der mødrene deltok, var det uklart om de var blindet for gruppetilhørighet og hypotese. Logopeden var den samme for begge grupper. I og med at dette var forfatteren, kunne ikke denne personen ha vært blindet for studiens hypotese. Måling av utfall ble gjort blindet for fire av publikasjonene, men var uklart rapportert i to (Pamplona 1996b; Pamplona.2000). Reliabilitetsmålinger viste fra 94 - 97 % samstemmighet mellom to bedømmere. Med unntak av én publikasjon der forfatterne rapporterte å ha mistet ett barn i hver gruppe, ble det i de andre publikasjonene rapportert full oppfølging av alle pasienter. Alle publikasjonene hadde imidlertid få deltagere (meget strenge inklusjonskriterier). To studier ble vurdert til å være av moderat kvalitet (Pamplona 2004 og Pamplona 2005), de andre var av lav kvalitet.

### ***Effekter av taletrening***

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.



### *Sammenligning av taletrening med og uten mor til stede*

Tre publikasjoner sammenlignet effekten av å ha mor tilstede under taletrening for barn med forsinket taleutvikling versus det at hun var fraværende, henholdsvis for barnets tale og for mors samhandling med barnet. (Pamplona 1996b/Pamplona 2000; Pamplona 2001).

*Barnets lingvistiske nivå.* De to publikasjonene som på bakgrunn av taleanalyse kategoriserte barnas lingvistiske framgang som 'dårlig' eller 'adekvat', fant at gruppa som hadde mor med i taleterapien fikk flest barn skåret med 'adekvat framgang': 9 av 11 barn (82 %) mot 4 av 10 barn (40 %) i gruppa uten mor ( $p < 0.05$ ) (Pamplona 1996b). I publikasjonen fra 2000 er tallene henholdsvis 21 av 21 barn (100 %) mot 7 av 20 (35 %) i gruppa uten mor tilstede.

*Mors kommunikative stil og interaksjonsmåte med barnet.* Den publikasjonen som så på effekten for mors kommunikative atferd rapporterte at en statistisk signifikant større del av mødrene i eksperimentgruppa ble mindre styrende og mer oppfølgende enn mødrene i kontrollgruppa (Pamplona 2001).

### *Sammenligning av fonologisk taletrening med fonetisk taletrening*

*Nødvendig tid for korrigering av kompensatorisk artikulasjon.* Én studie sammenlignet to former for taletrening og målte total tid før artikulasjonsavviket var korrigert (Pamplona 1999). Total behandlingstid for gruppa som fikk fonetisk taletrening var i gjennomsnitt 30 måneder (SD 10) og for gruppa med fonologisk taletrening var behandlingstiden 15 måneder (SD4) ( $p < 0,001$ ).

### *Sammenligning av fonologisk taletrening sammenlignet med naturalistisk taletrening*

*Nødvendig tid for korrigering av kompensatorisk artikulasjon.* I denne studien ble fonologisk taletrening sammenlignet med en naturalistisk form for taletrening (Pamplona 2004). Forfatterne fant at gjennomsnittlig nødvendig tid for korrigering av artikulasjonsavviket for gruppa med fonologisk tilnærming, var 15 måneder (SD 4) og 16 måneder (SD 5) for gruppa med naturalistisk tilnærming. Denne lille forskjellen var ikke statistisk signifikant.

### *Sommerleir med taletrening sammenlignet med taletrening gitt over ett år*

*Antall pasienter med korrigert kompensatoriske artikulasjon.* Sammenligningen for dette utfallet var gjort i en kontrollert før- og etterstudie (Pamplona 2005). Den fant at antall pasienter som hadde korrigert sin kompensatoriske artikulasjon var

henholdsvis 10/45 (22 %) i sommerleir-gruppa og 7/45 (15 %) i helårs-gruppa. Denne lille forskjellen var ikke statistisk signifikant.

### ***Oppsummering av effekter av taletrening***

Vi fant at av de taletreningsstudiene som var blitt gjort dreide to studier seg om å sammenligne forskjellige former for taletrening; fonologisk versus fonetisk og fonologisk versus naturalistisk. Én studie sammenlignet samme taletreningsmetode, men i forskjellig setting og varighet: taletrening på sommerleir versus taletrening fordelt over hele året. Tre publikasjoner sammenlignet taletrening med og uten engasjement av mor. Blant disse sammenligningene, hadde det å ta mor med i terapien en statistisk signifikant positiv effekt på både mor og barn: Flere mødre bedret interaksjonen med barnet og flere barn hadde større framgang i lingvistisk nivå. Men det at publikasjonene var av lav kvalitet, ikke kan betraktes som tre selvstendige studier og at resultatene bygger på et lavt antall deltagere gjør at vi ikke kan ha tillit til resultatene. Det samme gjelder det signifikant positive resultatet av fonologisk taletrening sammenlignet med fonetisk trening for utfallet gjennomsnittlig lengde av nødvendig taletrening: Når det er bare én studie av lav kvalitet og med svært få deltagere blir kvaliteten av dokumentasjonen for at den ene tilnærmingen er bedre enn den andre, svært lav. På den annen side, fonologisk taletrening hadde konsistent effektstørrelse i to sammenligninger: Nødvendig lengde var 15 måneder i to studier. Konklusjonen er imidlertid at kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene er for lavt og at eventuelle nyere studier kan gi andre resultat.

### **Sekretorisk otitis media**

*(Serøs mellomørebetennelse eller sekretorisk otitis media: en ikke-purulent inflammasjon i mellomøret med serøst og/eller mukøst sekret)*

#### **Beskrivelse av studier**

For beskrivelse av deltagere, intervensjon, utfall og design se tabell for beskrivelse av inkluderte studier (vedlegg 2, tabell 6).

Vi inkluderte to studier om behandling av sekretorisk otitis media: Én randomisert kontrollert studie med tre publikasjoner og en kontrollert før- og etterstudie.

#### *Deltagere og intervensjon*

De to første publikasjonene i den randomiserte studien (Grant 1988 og Robinson 1992) undersøkte forekomst av sekretorisk ørebetennelse i utvalget før og etter ganelukning. Utvalget besto av 150 barn mellom 2 og 18 måneder med ganespalte. Prevalens av sekretorisk otitis media før ganelukning var 92 %. Oppfølging av 140 av barna med tympanometri og otoskopi indikerte at forbedring av tilstanden i mellomøret etter ganelukningen var minimal. Tilstanden vedvarte hos 70 % av

barna opp til 4 års alder. De barna som hadde sekretorisk otitt på tidspunktet for ganelukning – ved 14,3 måneders alder - fikk innsatt et ventilasjonsrør i ett tilfeldig valgt øre. Ikke før 20 år senere ble de barna som hadde deltatt i studien ved ett av sykehusene (22 barn) fulgt opp for å bedømme effekten av ventilasjonsrør for sekretorisk otitt (Hornigold 2008).

I den kontrollerte før- og etterstudien fikk 19 pasienter med ganespalte (13 barn med spalte i den harde og bløte ganen, 6 med spalte i den bløte ganen) satt inn ventilasjonsrør i det øret som hadde høyest hørselsterskel mens det andre øret var kontroll (Liu 2004). Gjennomsnittlig alder var 5,8 år.

### *Utfall*

Hver deltager i den randomiserte studien ble intervjuet for å fastslå symptombilde og gjennomgikk deretter otoskopi for å undersøke øret, toneaudiometri for å måle hørselsterskelen og tympanometri for å måle trommehinnens bevegelse. I den kontrollerte før- og etterstudien ble primærutfallet hørsel målt ved toneaudiometri.

### *Metodisk kvalitet*

Begge studiene ble bedømt til å ha lav kvalitet.

### *Effekter av tiltak for sekretorisk otitt*

Alle resultater presenteres mer detaljert i resultattabeller i vedlegg 3.

### *Sammenligning av ører med og uten ventilasjonsrør*

Vi omtaler bare det utfallet som er felles for de to studiene vi fant: (Hornigold 2008; Liu 2004) hørselsterskel målt ved toneaudiometri.

Hørsel. I oppfølgingen av den randomiserte kontrollerte studien ble hørsel målt ved audiometri på 7 av de 22 pasientene som ble forsøkt oppfulgt. De var da 21 år gamle. Studien oppgir ikke om hørselen på øret med ventilasjonsrør har endret seg, men resultatet ved posttest for begge ører. Fire av de syv pasientene hadde 10 dB dårligere hørsel på det øret som hadde vært under behandling.

I den andre studien der det dårligste øret hadde fått intervensjonen, oppgir forfatterne at postoperativt undersøkelsestidspunkt var mellom 2 uker og 18 måneder. Det er imidlertid uklart om alle ble målt ved senest 18 måneder, eller om målingene er spredd utover den oppgitte perioden. En statistisk signifikant forbedring av hørselen fra før til etter ble funnet for ørene med ventilasjonsrør: 42,7 ( $\pm 8,2$ ) dB endret seg til 27,3 ( $\pm 6,5$ ) dB, det vil si omtrent til samme nivå som kontrolløret.

***Oppsummering av effekter av tiltak for sekretorisk otitis media***

Vi fant to studier med forskjellig design som sammenlignet effekten av ett ventilasjonsrør i ett øre med ingenting i det andre øret. Begge studiene ble bedømt til å være av lav kvalitet, de hadde begge svært få pasienter og resultatene var inkonsistente. Kvaliteten av dokumentasjonen for hva som er effekten for hørsel av å få plassert et ventilasjonsrør i øret ved sekretorisk otitis media er for lav til å trekke noen slutninger.

---

# Diskusjon

Denne kunnskapsoppsummeringen hadde som formål å finne prospektive studier med kontroll innafor feltet utredning, behandling og oppfølging av personer med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte eller personer med velocardiofacialt syndrom. Vi fant ingen studier som sammenlignet tiltak innen kategorien tverrfaglig utredning eller kategorien sammensetning, varighet og intensitet av behandlingstilbudet. Heller ikke fant vi en eneste studie som tilfredsstilte inklusjonskriteriene av tiltak for personer med velocardiofacialt syndrom. Vi fant flest studier om behandlingstiltak for pasienter med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte, men nesten alle testet forskjellige tiltak. Det betyr at dokumentasjonsgrunnlaget for hver behandlingsform blir sparsomt. Bare én studie inkluderte barn med tilleggssyndromer (Kane 2000), mens Marsh 1989 inkluderte 6 barn med Pierre Robin sekvens. En overveiende del av de barna som var inkludert i studiene hadde enkeltsidige totalspalter. Dette er en relativt homogen gruppe og er 3-4 ganger hyppigere enn dobbeltsidige spalter.

Mangfoldet i manifestasjoner, at det må være et visst antall personer uten syndromdiagnose og med samme spaltetype og at disse må følges over lang tid for å kunne si noe om vellykketheten av behandlingen, gjør at det er vanskelig å utforme forskningsprosjekter med et pålitelig forskningsdesign som kan avsluttes innen rimelig tid. Det tar flere år å rekruttere mange nok pasienter. For eksempel: hvis spalteteamene i Norge gikk sammen om å gjøre en randomisert kontrollert undersøkelse for å teste hvordan to forskjellige metoder for primærkirurgi for barn med enkeltsidig totalspalte (uten syndrom) virker inn på ansiktets vekst og utvikling, ville det ta 9-10 år å rekruttere pasientene og 20 år til den siste pasienten var ferdig med ansiktsveksten. Dette blir til sammen 29 år. Dette kan forklare hvorfor det er så få pålitelige vitenskapelige studier, på tross av gjentatte påpekninger i litteraturen om nødvendigheten av prospektive studier med et godt design, gjennom flere år<sup>130-135</sup>. Noen kan imidlertid ha hatt etiske grunner for ikke å gjøre randomiserte kontrollerte forsøk<sup>136</sup>.

---

## METODISK KVALITET

---

De fleste studiene ble bedømt til å være av lav kvalitet. Av de 11 kontrollerte før- og etterstudiene ble 9 bedømt til lav kvalitet og to til moderat kvalitet. Alle de 6 kvasirandomiserte ble bedømt til å være av lav kvalitet. Av de 29 randomiserte kontrollerte forsøkene bedømte vi 19 til å være av lav kvalitet, 8 til moderat og 2 studier til høy kvalitet. For eksempel oppga forfatterne i 10 av disse studiene en adekvat randomiseringsalgoritme. Seks av de randomiserte studiene rapporterte at de hadde gjennomført en skjult fordelingsprosedyre (Whitaker 1972; Dutchcleft; Ysunza 2001/2004; VPI Surgical Trial Group 2005; Richard 2006). En åpen fordelingsprosedyre øker risikoen for systematisk skjevhet i seleksjonen, det vil si at gruppene kan bli ulike allerede fra starten av forsøket slik at de gruppene man sammenligner vil være ulike med hensyn på flere andre faktorer enn bare behandlingen. Man kan da ikke med sikkerhet anta at det var behandlingen som virket og ikke noen av de andre faktorene. Studier som ikke har skjult fordeling har vist seg å ha en tendens til å overdrive effektestimater<sup>137</sup>.

Blinding av utfallsmålingen ble rapportert i 31 publikasjoner av totalt 65. Oppfølgingstiden var generelt sett kort, målt i forhold til den tiden det ville ta for å se endelig effekt av et tiltak på dette feltet. De fleste studiene hadde få deltagere, 32 studier hadde 50 eller færre og bare seks studier hadde mer enn 100 deltagere. Til sammenligning kan det framholdes at med 1.5 grader i forskjell i vekst i overkjeven, målt på skallerøntgenbilder (vinkelen SNA, overkjevens posisjon i ansiktet), hos pasienter med enkeltsidig totalspalte i 10 års alderen, med  $\alpha$  lik 0,05 og med styrke lik 80 %, må det være minst 117 personer med i hver gruppe<sup>108</sup>. Det ville ta de norske spalteteam 16-20 år å samle nok materiale til en slik sammenligning, så det er ikke vanskelig å forstå at studier med så mange deltagere ikke er blitt gjort.

Når man har en studie med store metodiske svakheter og det bare er én studie med få deltagere i sammenligningen, blir kvaliteten av dokumentasjonen for resultatet for det aktuelle utfallet svært lav. Vi kan da ikke avgjøre om tiltaket har påvirket utfallet eller ikke. Vi vurderte det slik at dette gjaldt for alle sammenligningene, bortsett fra for én sammenligning der vi bedømte kvaliteten av dokumentasjonen av resultatene som lav: Faryngeallapp sammenlignet med sfinkterplastikk for velofaryngeal insuffisiens. Når kvaliteten av dokumentasjonen er lav er det imidlertid svært sannsynlig at videre forskning kommer til å ha en viktig innflytelse på vår tillit til resultatene og at resultatene kan endres.

---

## BEHANDLING

---

Av de 39 studiene som undersøkte effekten av et eller annet behandlingstiltak innafor preoperativ forming, kirurgi og kjeveortopedi, var 24 randomiserte kontrollerte studier, 6 kvasirandomiserte og 9 prospektive kontrollerte studier. Totalt sto disse for 32 sammenligninger, hvorav 15 sammenligninger dreiet seg om lukning av ganen.

De to studiene som undersøkte effekten av ganeplate umiddelbart etter fødselen, for å tette igjen spalten og derved muligens bedre matingen av barnet og barnets vektøkning er viktige bidrag til å fastslå effekten av denne behandlingen. Ganeplate er en av metodene som benyttes for preoperativ forming. Formålet med den preoperativ forming er først og fremst å flytte de to (eller tre) segmentene av overkjeven i en bedre relasjon til hverandre, noe som hevdes å gjøre kirurgien enklere (spalten blir smalere), leppearrangene blir penere, veksten av overkjeven blir bedre og taleutviklingen blir bedre. Dette har først og fremst vært basert på et teoretisk grunnlag der påstander om stadig flere fordeler har vært framsatt (Prahl 2001). Preoperativ forming er en tilleggsbehandling som krever tilvenning både hos barn og foreldre og som øker kostnadene i et behandlingsopplegg. For de andre utfallene enn vekt, kunne det heller ikke påvises noen statistisk signifikante forskjeller mellom det å bruke ganeplate eller ikke, men kvaliteten av dokumentasjonen ble vurdert til å være svært lav. At bruk av ganeplate kan ha svært liten betydning, støttes imidlertid av funnene i den retrospektive multisenter-undersøkelsen i regi av Eurocleft. De sentrene som rutinemessig benyttet ganeplate hadde ikke bedre resultater i kjevevekst eller tale enn de andre sentrene<sup>108, 83, 119</sup>.

Når det gjelder pasienter med submukøs ganespalte, har disse enten vært behandlet med kirurgisk inngrep for å sy sammen den spaltede muskulaturen i den bløte ganen, men har ofte også fått en faryngeallapp eller en sfinkterfaryngoplastikk enten i samme operasjon som ganelukningen eller som en tilleggsoperasjon. I følge den systematiske oversikten som inkluderte den ene studien vi fant om submukøs ganespalte har Furlows teknikk, Wardill-Kilner teknikken, enkel ganelukning med minimale avlastningssnitt' (minimal incision palatopharyngoplasty) og flere modifiserte versjoner av disse vært gjenstand for flere studier<sup>129</sup>, men vi fant bare den ene studien av Ysunza (2001), som tilfredsstilte inklusjonskriteriene våre. Ingen referanser var oppgitt i den systematiske oversikten. Vi antar at disse studiene var retrospektive eller før- og etterstudier uten kontroll.

Bakgrunnen for multisenterstudien om faryngeallapp versus sfinkterfaryngoplastikk (VPI Surgical Trial Group 2005) var den usikkerheten som hersket om den relative effekten av disse to vanligst brukte behandlingsmetodene for velofaryngeal insuffisiens<sup>47</sup>. Den andre studien som også sammenlignet disse to kirurgiske teknikkene, men benyttet et mer individuelt tilpasset inngrep i stedet for den

standardiserte formen, kom til samme resultat (Ysunza 2002/2004). Ingen av studiene kunne påvise at sammenligningen av faryngeallapp med sfinkterplastikk ga noen statistisk signifikant forskjell for fullt velofaryngealt lukke. Imidlertid kan begge studiene ha manglet nok deltagere til å kunne påvise forskjeller. Den ene studien forhåndsberegnet et nødvendig antall på 266 pasienter for å oppdage en 20 % forskjell med en viss sikkerhet, noe som var langt over det antallet de faktisk rekrutterte. I den andre studien ble det ikke gjort styrkeberegninger. Dette var begge studier som i utgangspunktet ble bedømt til å være av høy kvalitet. Tiltakene som ble testet i de to studiene var imidlertid ikke identiske og vi kunne derfor ikke slå dem sammen i en meta-analyse. Det samlede dokumentasjonsgrunnlaget for resultatet fra denne sammenligningen, der ingen tydelige forskjeller kunne påvises, ble bedømt til å være av lav kvalitet. Dette betyr at det muligens ikke spiller noen rolle om pasientene får det ene eller det andre tiltaket for å forbedre velofaryngeal insuffisiens, men at det er svært sannsynlig at videre forskning kan komme til andre resultater. Flere studier må derfor forventes her. VPI Surgical Trial Group (2005) refererer selv til ett pågående forsøk ved Hospital for Research and Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Bauru, University of São Paulo i Brasil. Dette sykehuset startet opp denne undersøkelsen for en god stund siden, etter samme samme protokoll som VPI Surgical Trial Group. Det er ikke publisert noen resultater fra denne undersøkelsen ennå.

En av de studiene vi ekskluderte ble omtalt i WHO-publikasjonen som en randomisert kontrollert studie<sup>138</sup>. I Pubmed er den imidlertid indeksert som *Journal article*, men egentlig design framstår som uklart i artikkelteksten. Det er mulig at studien var kvasirandomisert etter prinsippet annenhver én. Dette var en forholdsvist stor studie fra 1970 med 100 pasienter med enkeltsidig totalspalte, der 50 barn som hadde fått tidlig bentransplantasjon, ble sammenlignet med 50 barn uten transplantasjon. Inngrepene ble gjort i perioden 1955 til 1962. En statistisk signifikant større forekomst av en underutviklet overkjeve som ga underbitt og kryssbitt i transplantatgruppa ble observert. Forfatterne konkluderte med at tidlig bentransplantasjon hindret utvikling av overkjeven. De gjør samme konklusjon som Robertson og Jolleys som vi har inkludert i vår oversikt, men som alene står svært svakt som bevisgrunnlag (Robertson and Jolleys, 1983): Bentransplantat til kjevespalten bør ikke gjøres før etter frembrudd av de permanente tenner. Samme konklusjoner trakk også mesteparten av annen litteratur innen 1983 (antagelig før- og etterstudier og retrospektive studier), i følge Robertson 1983.

I sammenligningen av vekst i Eurocleftundersøkelsen viste det seg at senteret som brukte tidlig bentransplantat (ved ca. 6-månedersalder) hadde statistisk signifikant dårligere vekst av overkjeven både ved 12- og 17-årsalder enn de sentra hvor pasientene fikk bentransplantasjon i blandingstannsettet (8-11-årsalder)<sup>107</sup>. Dette er



også bekreftet i to andre sammenligningsstudier<sup>139,140</sup>. Denne operasjonen er blitt stoppet.

Hva som er det optimale tidspunktet for lukning av den harde ganen har vært mye diskutert. Vi fant imidlertid bare én studie av lav kvalitet som sammenlignet det å lukke den harde gane ved 12-15 måneders alder med det å holde den åpen lengre (Robertson 1974). Ingen statistisk signifikante forskjeller i vekstmål mellom de to gruppene da barna var litt over fire år kunne påvises. En litteraturoversikt over samme tema med studier fra perioden 1966-2004 fant 15 studier som hadde sett på tidspunkt for operasjon av den harde gane og påvirkning på vekst av midtansiktet, overkjeven, underkjeven, forholdet mellom kjevene og fortannsbittet<sup>141</sup>. Oversikten omtaler forøvrig den studien som vi inkluderte som retrospektiv, mens vi mener det var en prospektiv før- og etterstudie med kontroll.

Studiene i oversikten viste inkonsistente resultater for hvorvidt tidspunkt for ganelukning påvirket vekst av ansiktet. Alle studiene var ikke-randomiserte og retrospektive (10 av dem ble kategorisert som tverrsnittsstudier) og tidspunktet for ganeoperasjonene i de forskjellige studiene var høyst varierende. Oversikten konkluderte med at det må gjøres kontrollerte prospektive studier med lang oppfølgingstid og med et rigorøst design for å kunne si noe om effekten av tidspunkt for ganeoperasjon. Dette blir nå gjort i ett av forsøkene i Scandleft randomised trials. Tidspunktet for lukning av den harde gane blir testet på barn født med enkeltsidig totalspalte, 12 måneder mot 36 måneder<sup>100</sup>. I 2011 vil den siste pasienten i undersøkelsen være fem år gammel slik at en analyse av ansiktsveksten kan gjøres. Pasientene vil bli fulgt til voksen alder, for først da kan man evaluere sluttresultatet av ansiktsveksten.

Mangelen på godt utførte kontrollerte prospektive studier med lang oppfølgingstid ble også påpekt i en annen oversikt over studier av ansiktsvekst hos barn med enkeltsidig totalspalte, behandlet etter forskjellige protokoller i perioden 1966-97<sup>134</sup>. Forfatterne fant at de tre studiene som rapporterte den beste overkjeveveksten hadde forskjellige protokoller, slik at det var umulig å trekke noen konklusjoner om hvilken protokoll som var verst/best.

En tredje oversikt over temaet tidlig eller senere lukning av ganen, søkte etter og samlet inn alle studier som hadde brukt enten Goslon-målestokk eller 5-års-indeks etter spaltelukning av barn født med enkeltsidig totalspalte<sup>33</sup>. Forfatterne inkluderte ett randomisert kontrollert forsøk (Bongaarts 2004 – fra Dutchleft som hadde sen ganelukning) og 14 observasjonsstudier. De benyttet vektet multippel regresjonsanalyse for å analysere dataene fra totalt 1236 pasienter for påvirkning av tidlig eller sen ganelukning på utfallene målt etter Goslon. Studiene med senere ganelukning - etter minst 3-års-alder - hadde en statistisk signifikant bedre

gjennomsnittlig Goslon poengskår. Goslon-skalaen går fra 1-5 med lavest verdi som best. Forskjellen i skåre var 0,64 (95 % KI 0,28 til 1,00), antagelig en klinisk interessant forskjell og det var 26 % færre pasienter i de to dårligste kategoriene. Men i bunnen av denne analysen ligger det observasjonsstudier, de ble ikke kritisk evaluert, og vil antagelig være svært heterogene med hensyn på behandlingsformene. Det vil antagelig være et vell av andre faktorer som kan ha påvirket resultatet, som hvordan sammensetningen av behandlingsprotokollen var for øvrig og den enkelte kirurgs dyktighet.

I og med at funn på tvers av studier er inkonsistente, og det er et fravær av store, gode studier, er tidspunkt for lukning av harde ganen fortsatt et ubesvart spørsmål. Man vet heller ikke hvor mye av variasjonen i resultater skyldes for eksempel forskjeller i tidspunkt for ganelukning, forskjellige kirurgiske teknikker, kirurgens dyktighet eller barnets arvelige ansiktstype<sup>131,134</sup>.

Fra midten av 1970-tallet av ble ortognatisk kirurgi for flytting av overkjeven den vanlige behandlingsmåten for en underutviklet overkjeve. Underkjeven har man flyttet på siden 1950-årene. Siden begynnelsen av 1990-årene har distraksjonsosteogenese (en gradvis forlengelse av ben) blitt en alternativ behandlingsmetode<sup>142</sup>. Vi fant imidlertid kun én liten randomisert kontrollert studie som sammenlignet disse to behandlingsmetodene (Cheung 2006; Chanchareonsook 2007). Det framgår av studien at pasienter som trenger å flytte kjeven mindre enn 4 mm behandles med ortognatisk kirurgi, mens de som må flytte kjeven mer enn 10 mm behandles med distraksjonsosteogenese. Valget mellom det ene eller andre tiltaket regnes derfor som usikkert bare for pasienter som trenger å flytte kjeven mellom 4 og 10 mm. Siden fremflytting av overkjeven også betyr en fremoverføring av den bløte ganen, kan en slik operasjon medføre en forverring av talen, (hypernasalitet pga. velofaryngeal insuffisiens). En evaluering av talen etter fremflytting av overkjeven er derfor meget viktig.

Studien fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for hypernasalitet eller nasalt luftutslipp, og det var ingen korrelasjon ved 12 måneder mellom lengden av forflytning av overkjeven og utfallene (selv om det ble påvist bedre stabilitet i de første 12 ukene i distraksjon-gruppa). Disse resultatene er i samsvar med to oppsummeringer av studier med andre design enn de som vi inkluderte. En oversikt over temaet fant 72 artikler som rapporterte resultater fra ortognatisk kirurgi med et pasientgrunnlag på 1418 pasienter, og artikler om distraksjonsosteogenese med et pasientgrunnlag på 276 pasienter<sup>143</sup>. Artiklene var kasus-rapporter og pasientserier. Ingen av disse gjorde direkte sammenligninger av de to metodene. Oversikten konkluderte med at det fortsatt ikke er mulig å trekke noen endelige slutninger om forskjeller i tilbakefall av overkjeven etter kirurgien eller

den postoperative velofaryngeale funksjon og tale mellom de to teknikkene, men at begge kan gi en tydelig forbedring av utseende.

En annen oversikt fant og gjennomgikk 39 studier over virkningen av ortognatisk kirurgi og distraksjons-osteogenese på tale og velofaryngeal status<sup>144</sup>. De valgte ut studier over 747 spalte- og ikke-spalte pasienter, inkludert pasienter med kraniofaciale misdannelser og syndromer som hovedsakelig omfattet underutvikling av overkjeven. Ingen av studiene gjorde direkte sammenligninger av de to teknikkene. Det var stor heterogenitet i antall pasienter og deres diagnose, utvalg av talesekvenser, antall og type lyttere for vurdering av taleutvalget, utfall for å måle talen og oppfølgingstidspunkt. Resultatene var inkonsistente og ga ingen klare forskjeller i utfall mellom ortognatisk kirurgi og distraksjons-osteogenese.

Vi fant to randomiserte kontrollerte forsøk som sammenlignet effekten av Furlows teknikk med von Langenbecks teknikk for ganelukning for velofaryngeal funksjon og komplikasjoner (Spauwen 1992; Yu 2001). Furlow regnes som et mer komplisert inngrep enn von Langenbeck, og det er hevdet at Furlow egner seg best for operasjon av mindre spalter (Spauwen 1992). Det ble funnet statistisk signifikante forskjeller til fordel for Furlow-gruppa for velofaryngeal funksjon, men ikke for komplikasjoner. Der var resultatene motstridende. En omtale av foreløpige resultater fra den pågående studien i Brasil viste også bedre resultat for tale ved Furlow enn ved von Langenbeck, men at det var flere fistler i Furlow-gruppa<sup>129</sup>. Endelige resultater må imidlertid avventes.

---

## **OPPFØLGING OG HABILITERING**

---

På tross av at hyppig forekommende sekretorisk otitis media hos barn med leppekjeve-ganespalter eller isolerte ganespalter er dokumentert, og at WHO i 2002 etterlyste utprøving av forebyggingsmetoder, fant vi et svært dårlig kunnskapsgrunnlag for både forebygging og behandling. Det var også inkonsistente resultater i de to studiene vi fant, så her mangler det fortsatt dokumentasjon for effekt av tiltakene. Det er allikevel vanlig å behandle sekretorisk otitis media hos barn med ganespalte med ventilasjonsrør i trommehinnen<sup>14</sup>. To systematiske oversikter fra Cochrane Library over bruk av ventilasjonsrør blant barn uten spalte konkluderte på bakgrunn av sparsomme data med at de i beste fall fører til en kortvarig forbedring i hørsel. Imidlertid kunne ingen statistisk signifikante effekter påvises for tale og språk<sup>145,146</sup>.

Vi fant ingen studier over psykososiale tiltak som tilfredstilte inklusjonskriteriene. Det har imidlertid vært gjort mange beskrivende studier, så vel som flere oversiktsartikler over psykososial status for personer med leppe-, kjeve- og/eller

ganespalte. Den sist publiserte oversikten vi identifiserte inkluderte 64 artikler etter å ha gjennomgått 652 sammendrag<sup>147</sup>. De fleste var tverrsnittstudier ved hjelp av spørreskjema, enten besvart av personen selv eller forelder, lærer, logoped eller psykolog. Aldersspennet var fra 3 måneder til 69 år. Ettersom publikasjonene rapporterte inkonsistente resultater fant forfatterne det vanskelig å oppsummere dataene i noen sikre konklusjoner. Stort sett er inntrykket at flesteparten av barn og voksne med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte ikke har alvorlige psykososiale problemer, og at tilpasning og funksjon ser ut til å være rimelig god. De kan imidlertid ha problemer knyttet til atferd og misfornøydhhet med utseende og de kan også ha depresjoner og engstelse. Det var stor variasjon i type spørsmål som ble stillet og både validerte og ikke-validerte skjemaer hadde blitt brukt. Undersøkelsene var gjort over et stort tidsspenn, de eldste undersøkelsene var over 30 år gamle og da var det kanskje en litt annen åpenhet over noen av temaene. Det er alltid vanskelig å vite hva som kjennetegner de som valgte å svare, kanskje var det de med minst problemer.

---

## **DEN TOTALE BEHANDLINGSBYRDE**

---

Ingen av de studiene vi inkluderte i henhold til forhåndsbestemte inklusjonskriterier beskrev eller målte den totale behandlingsbyrden for pasientene. Den tidligere omtalte Eurocleft-undersøkelsen<sup>19</sup> var den første multisenter-studien som sammenlignet flere utfall av primærkirurgien. Den samlet behandlingsdata fra ca 25-30 barn med enkeltsidig totalspalte uten syndrom fra hvert av de seks deltagende sentrene, første gang da barna var 8-10 år gamle. Den siste oppfølgingen i Eurocleft ble gjort da pasientene var 17 år gamle. I tillegg til de vanlige behandlingsdata, ble det også foretatt en spørreundersøkelse om pasientenes og de foresattes tilfredshet med utfallene og med måten de var blitt behandlet på ved de ulike sentra. Alle operasjoner og sykehusbesøk, varigheten og antall besøk for all kjeveortopedisk behandling og oppfølging hos teamene ble registrert for å gjøre en vurdering av behandlingsbyrden. Pasientene i sentra med dårlige resultater for ansiktsvekst og bittforhold hadde flere operasjoner og mer langvarig kjevortopedisk behandling (i gjennomsnitt 5 år lengre i senteret med dårligst resultater sammenlignet med senteret med best resultater)<sup>148</sup>. Norge kom forøvrig godt ut i disse sammenligningene. Denne undersøkelsen fikk stor betydning for utviklingen av behandlingsstandard i Europa og tilrettelegging av data slik at man lettere kan gjøre internasjonale sammenligninger. Blant de generelle konklusjoner man har trukket av resultatene fra Eurocleftundersøkelsen er at mer behandling ikke nødvendigvis gir bedre resultater og at måten man organiserer spaltebehandlingen på er av stor viktighet. Fokus på og oppmerksomhet rundt den totale behandlingsbyrden har også økt i årene etter denne undersøkelsen og er for eksempel en viktig del av Scandcleftprosjektet<sup>100</sup> (se forøvrig liste over pågående studier).

---

## **STYRKER OG SVAKHETER**

---

Styrken ved denne rapporten er at vi har gjort et bredt søk og at vi har benyttet en systematisk og mest mulig etterprøvable framgangsmåte. Vi kan allikevel ha gått glipp av studier fordi vi ikke innhentet studier uten sammendrag fra søket vårt. Studier som eventuelt er blitt publisert i bøker registreres ikke i de databasene vi søkte i og kan også ha forblitt uidentifiserte.

---

## **BEHOV FOR VIDERE FORSKNING**

---

Litteraturen vedrørende leppe-kjeve-ganespalte er meget stor. De fleste publikasjonene er imidlertid i kategorien kasus-rapporter og retrospektive undersøkelser med de feilkilder slike forskningsdesign har. I de retrospektive intersenter-studiene som har vært gjort, er det også umulig å si nøyaktig hvilken faktor som var mest avgjørende for å få gode eller dårlige resultater<sup>14</sup>. Det kunne skyldes ulik kirurgisk teknikk, tidspunktet for operasjonene, sekvensen av spaltelukningen og kirurgenes ulike dyktighet. Behandlingen innafor leppe-kjeve-ganespaltefeltet er derfor ikke godt forankret i god vitenskapelig dokumentasjon. Det mangler store og gode forskningsstudier på alle områder under temaene utredning av pasienter med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte, sammensetning, varighet og intensitet av behandlingstilbudet, behandlingstiltak, oppfølging og habilitering. Når det foreligger resultater fra Scandleftprosjektet som tester en standard felles operasjonsmetode for enkeltsidige totalspalter uten syndrom mot den metoden hvert deltakende senter vanligvis benytter, får vi mer informasjon om effekt av forskjellige leppeoperasjonsmetoder. Som diskutert i innledningen er det store utfordringer i planlegging og gjennomføring av slike randomiserte kontrollerte studier. Den kirurgiske behandlingen legger premissene for all videre behandling, så det er av stor viktighet å få avklart effekten av de forskjellige tiltakene som benyttes, sekvensen av dem og optimalt tidspunkt. Den lista over forskningsinitiativ som WHO satte opp i sin publikasjon fra 2002, er like aktuell i dag<sup>62</sup>. Når det gjaldt behandling etterlyste rapporten følgende initiativ:

- Utprøving av kirurgiske metoder for operasjon av forskjellige typer av leppe-kjeve- og/eller ganespalte, ikke bare enkeltsidige totalspalter
- Utprøving av kirurgiske metoder for å korrigere velofaryngeal insuffisiens
- Utprøving av forebyggende ventilasjonsrør i trommehinnen (dren)
- Utprøving av tilleggsprosedyrer i spaltebehandlingen, spesielt slike som representerer en økt byrde for pasienten, familien eller medisinske tjenester, slik som preoperativ forming, kjeveortopedisk behandling i melketannsettet, og noen former for tannregulering og distraksjonsbehandling.

- Utprøving av metoder for å håndtere smerte i forbindelse med operasjoner, opphovning, infeksjoner og pleie for øvrig.
- Utprøving av metoder for best mulig mating før og etter kirurgi.
- Utprøving av forskjellige måter for taletrening, tannregulering og rådgivning.
- Forsøk som tar opp behandlingsforhold som er spesielle for utviklingsland når det gjelder kirurgi, anestesi og sykepleie.

I tillegg til behovet for flere randomiserte kontrollerte forsøk for en rekke problemstillinger, er det også viktig å videreføre og skape nye samarbeidsformer mellom spalteklinikker slik at man kan samle en kritisk masse av eksperter, få mange nok pasienter til å gjøre store nok studier og utvikle og standardisere utfallsmål <sup>133</sup>.

---

# Konklusjon

Vi fant ingen vitenskapelige studier som tilfredstilte inklusjonskriteriene for temaene utredning eller sammensetning, varighet og intensitet av behandlingstilbudet for pasienter med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte. Vi identifiserte heller ingen studier av tiltak for pasienter med velocardiofacialt syndrom. De studiene vi inkluderte befant seg innafor kategoriene behandling og oppfølging. Kvaliteten av dokumentasjonen som ligger til grunn for dagens praksis i behandling og oppfølging av barn og voksne med leppe-, kjeve- og/eller ganespalte er lav eller svært lav.

Dette betyr selvfølgelig ikke at dagens behandling er dårlig. Det betyr at den forskningen som foreligger totalt sett er for usikker til å gi noen sikre holdepunkter for konklusjoner om den relative effekten av forskjellige inngrep, sekvensering og optimale tidspunkter for leppe- og ganeoperasjoner, effekt av inngrep for forlengelse av kjeve, sekundæroperasjoner og av de forskjellige oppfølgings- og habiliteringstiltak.

## *Tverrfaglig utredning*

- Vi fant ingen studier med ønsket design som hadde forsket på emner innen tverrfaglig utredning.

## *Behandling*

- Preoperativ forming: Isolert sett er kvaliteten av dokumentasjonen for effekten av forskjellige former for preoperativ forming for lav til å avgjøre om preoperativ forming har betydning for utfallene barnets vekt, dimensjoner i kjevebuen, relasjoner mellom kjevesegmentene, bittet i melketannsettet, utseende, tale, neseskjevhet eller krumming av neseskillevegg.
- Lukning av leppespalte: Kvaliteten av dokumentasjonen for resultater fra alle sammenligninger er for lav til å trekke noen konklusjoner.
- Lukning av ganespalte: Kvaliteten av dokumentasjonen for resultater fra alle sammenligninger av forskjellige tiltak relatert til kirurgisk lukning av ganen eller sekvens av tidspunkt for operasjon, er for lav til å trekke noen konklusjoner.
- Lukning av spalten i kjevekammen: Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultater fra alle sammenligninger er for lav til å trekke noen konklusjoner.

- Korrigering av neseskjevhet: Kvaliteten av dokumentasjonen for resultatet fra sammenligningen av Surgicel versus inngrep uten bruk av Surgicel er for lav til å trekke noen konklusjon.
- Sekundæroperasjoner: Det er mulig at det ikke har noen betydning for velofaryngeal lukning om man opererer med faryngeallapp eller sfinkterplastikk. Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for resultatene fra de andre sammenligningene er for lav til å trekke noen konklusjoner.
- Kjeveortopedi: Kvaliteten av dokumentasjonen for resultatet fra sammenligningen av gjentatt ekspansjon og kontraksjon av overkjeven med én ukes rask ekspansjon før aktivering av protraksjonsfjærene, er for lav til å trekke noen konklusjoner.

### *Oppfølging og habilitering*

- Mating: Dokumentasjonen for at det ikke er noen forskjell mellom det å benytte harde eller myke flasker, mellom det å bruke ganeplate eller ikke eller at amming er litt bedre enn mating med skje for utfallet vekt er av svært lav kvalitet.
- Taletrening: Kvaliteten av dokumentasjonen er for dårlig til at vi kan avgjøre om fonologisk taletrening er bedre enn fonetisk trening for gjennomsnittlig lengde av nødvendig taletrening, om det gir bedre resultat for lingvistisk nivå eller mors kommunikasjon med barnet at mor er med i taletreningen, eller om trening på sommerleir gir samme resultat som trening fordelt over ett helt år.

### *Sekretorisk otitis media*

- Kvaliteten av dokumentasjonsgrunnlaget for hvorvidt hørselen blir bedre med et ventilasjonsrør i trommehinnen ved otitis media er for lav til å trekke noen konklusjoner.



---

# Pågående studier

## **The Scandcleft project**

Semb G, on behalf of the participants in the Scandcleft project. Semb G. Scandcleft randomised controlled trials of primary surgery for patients with unilateral complete cleft lip and palate. Working paper presented to WHO meeting: "International collaborative research on craniofacial anomalies. Geneva 5-8 November, 2001.

Aktivitetene i Eurocleftprosjektet avfødte også et nytt forskningsprosjekt: *"Scandcleft randomised control trial of primary surgery in unilateral cleft lip and palate"*. Spaltesentre i Danmark, Finland, Sverige, Norge, England og Nord-Irland deltar. Formålet er å teste en standard felles operasjonsmetode for enkeltsidige totalspalter uten syndrom, mot den metoden hvert senter vanligvis benytter. Prosjektet består av 3 parallelle studier. Standardmetoden innebærer at leppe og den bløte gane opereres ved 3-4 måneder og den harde gane ved 12 måneder<sup>126</sup>. Materialets størrelse er 150 barn i hver studie og standardiserte materialinnsamlinger gjennomføres. Igjen er det logopedene som har den vanskeligste oppgaven med de 5 ulike språkene, men nye detaljerte logopediske protokoller er utarbeidet for barna når de er 12 måneder, 18 måneder, 3 år og 5 år. Det gjøres standardiserte audio- og videoopptak ved alle alderstrinn. Nasometermålinger gjøres i 5-årsalderen. Audiogram samles inn ved 3 og 5-årsalder. Avtrykk av overkjeven blir tatt før hver operasjon, og gipsmodeller, røntgenbilder og foto er samlet inn på avtalte alderstrinn. Alle besøk og all behandling registreres slik at behandlingsbyrden kan evalueres, og en spørreundersøkelse om foresattes tilfredshet med behandlingen er også med. Anonymiserte kopier av data samles i Manchester som er senteret for koordinering av undersøkelsen.

Alle barn er nå rekruttert og oppfølgingen av barna har vært ganske enestående i alle team (fra 90-100%). De yngste barna vi rekrutterte blir 5 år i 2011, og da først kan data analyseres. Undersøkelsen begynte i 1997 og rekrutteringen ble avsluttet i slutten av 2006. Det tok altså 10 år for 10 spalteteam å samle nok pasienter til tre studier, og de første resultatene vil nok ikke bli publisert før i 2012-2013. Dette er nok et eksempel på at forskere i spalteteam må samarbeide og være ytterst tålmodige. Rapporter om fremgangen i Scandcleft har vakt stor oppmerksomhet og har stimulert til internasjonalt samarbeid i mange andre land.

I 2000 fikk den samme forskergruppa (Eurocleft) denne gangen i samarbeid med genetikere i mange andre land igjen midler fra EU. Eurocran prosjektet består av 5 prosjekt hvorav 3 er genetiske:

1. Population-based gene-environment interaction study
2. Chromosomal approach to identifying CLP genes
3. Molecular diagnosis of monogenic craniofacial anomalies
4. Scandcleft prosjektet fikk midler til kirurgisk rekallibrering og penger til å ansette en forskningsassistent i Manchester for arkivering av innsamlede data.
5. Good Practice Archive

Et "Good Practice Archive" er bygget opp i Manchester med anonymiserte records fra 65 konsekutive pasienter med enkeltsidige totalspalter fra Oslo. I alt 22 andre spalteteam (fra fire verdensdeler) har benyttet seg av arkivet og sammenlignet sine egne resultater med Good Practice Archive. Dette har vært stimulerende arbeid for å kvalitetssikre behandlingen i mange land.

Shaw WC. Timing of primary surgery for cleft palate. Grant number 5001De018664-02. NIH/NIDCR, 2008.

Et nytt prosjekt (med basis i Scandcleft teamene) har nå fått finansiering av the National Institutes of Health, USA<sup>143</sup>. Dette prosjektet skal teste tidspunktet for ganelukning (6 måneder versus 12 måneder) på barn født med isolert ganespalte uten syndrom. Det er 19 spaltesenstra som deltar i prosjektet, alle de nordiske teamene (unntatt Island), syv britiske team og ett team fra Brasil.

Hospital for Research and Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, Bauru, University of São Paulo i Brasil. Ett prosjekt med samme protokoll som VPI Surgical Trial Group. Ingen resultater publisert hittil.

Williams WN, Seagle B, Nackashi AJ, Marks R, Boggs SR, Kemker J et al. A methodology report of a randomized prospective clinical trial to assess velofaryngeal function for speech following palatal surgery: design paper. *Controlled Clinical Trials* 1998;19:297-312.

Masarei AG, Wade A, Stat C, Mars M, Sommerlad MB, Sell D. A randomized control trial investigating the effect of presurgical orthopedics on feeding in infants with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2007;44:182-193.

*Denne artikkelen rapporterer kun resultater for mating, men forfatterne skriver at de også undersøker: facial growth, dental arch relationships, facial appearance, surgical outcomes, speech development.*

Wehby GL, Castilla EE, Goco N, Rittler M, Cosentino V, Javois L et al. Description of the methodology used in an ongoing pediatric care interventional study of children

born with cleft lip and palate in South America [NCT00097149]. *BMC Pediatrics* 2006;6:9. (doi10.1186/1471-2431-6-9).

**Sammendrag fra konferanse der vi ikke fant noen rapport av hele studien:**

Lee T J. Effect of unrestricted postoperative sucking following cleft palate repair on early postoperative course. The 4<sup>th</sup> Asian Pacific Cleft Lip and Palate Conference 1999. Vol 4<sup>th</sup> 1999.

**Protokoller i Cochrane Library**

Gibbon FE, Law J, Lee ASY. Electropalatography for articulation disorders associated with cleft palate (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006854. DOI: 10.1002/14651858.CD006854.

---

## Inkluderte studier

Bennun, R. D., Perandones, C., Sepliarsky, V. A., Chantiri, S. N., Aguirre, M. I., Dogliotti, P. L. 1999, "Nonsurgical correction of nasal deformity in unilateral complete cleft lip: a 6-year follow-up", *Plastic & Reconstructive Surgery*, vol. 104, no. 3, pp. 616-630.

Bolouri, S., Podzich, B., Terheyden, H., Kolbe, G., Dunsche, A. 2002, "[Development of speech and facial skull growth after primary velopharyngoplasty in lip-jaw-palate clefts]. [German]", *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*, vol. 6, no. 1, pp. 45-48.

Bongaarts, C. A., Kuijpers-Jagtman, A. M., 't Hof, M. A., Prah-Andersen, B. 2004, "The effect of infant orthopedics on the occlusion of the deciduous dentition in children with complete unilateral cleft lip and palate (Dutchcleft).[see comment]", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 41, no. 6, pp. 633-641.

Bongaarts, C. A., 't Hof, M. A., Prah-Andersen, B., Dirks, I. V., Kuijpers-Jagtman, A. M. 2006, "Infant orthopedics has no effect on maxillary arch dimensions in the deciduous dentition of children with complete unilateral cleft lip and palate (Dutchcleft)", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 43, no. 6, pp. 665-672.

Chanchareonsook, N., Whitehill, T. L., Samman, N. 2007, "Speech outcome and velopharyngeal function in cleft palate: comparison of Le Fort I maxillary osteotomy and distraction osteogenesis--early results", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 44, no. 1, pp. 23-32.

Chen, P. K., Yeow, V. K., Noordhoff, M. S., Chen, Y. R. 1999, "Augmentation of the nasal floor with Surgicel in primary lip repair: a prospective study showing no efficacy", *Annals of Plastic Surgery*, vol. 42, no. 2, pp. 149-153.

Cheung, L. K., Chua, H. D., Hagg, M. B. 2006, "Cleft maxillary distraction versus orthognathic surgery: clinical morbidities and surgical relapse", *Plastic & Reconstructive Surgery*, vol. 118, no. 4, pp. 996-1008.

Chowdri, N. A., Darzi, M. A., & Ashraf, M. M. 1990, "A comparative study of surgical results with rotation-advancement and triangular flap techniques in unilateral cleft lip", *British Journal of Plastic Surgery*, vol. 43, no. 5, pp. 551-556.

Garri, J. I., O'Leary, K., Gabbay, J. S., Urrego, A. F., Heller, J. B., O'Hara, C. M., Tuchman, M., Bradley, J. P. 2005, "Improved nasal tip projection in the treatment of bilateral cleft nasal deformity", *Journal of Craniofacial Surgery*, vol. 16, no. 5, pp. 834-839.

Giudice, G., Gozzo, G., Sportelli, P., Gargiuoli, F., De Siate, A. 2007, "The role of functional orthodontic stress on implants in residual alveolar cleft", *Plastic & Reconstructive Surgery*, vol. 119, no. 7, pp. 2206-2217.

Glenny, A. M., Hooper, L., Shaw, W. C., Reilly, S., Kasem, S., Reid, J. 2004, "Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. [Review] [106 refs]", *Cochrane Database of Systematic Reviews* no. 3, p. CD003315.

Goodacre, T. E., Hentges, F., Moss, T. L., Short, V., Murray, L. 2004, "Does repairing a cleft lip neonatally have any effect on the longer-term attractiveness of the repair?", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 41, no. 6, pp. 603-608.

Hassan, M. E., Askar, S. 2007, "Does palatal muscle reconstruction affect the functional outcome of cleft palate surgery?", *Plastic & Reconstructive Surgery*, vol. 119, no. 6, pp. 1859-1865.

Henkel, K. O., Dieckmann, A., Dieckmann, O., Lenz, J. H., Gundlach, K. K. 2004, "Veloplasty using the wave-line technique versus classic intravelar veloplasty", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 41, no. 1, pp. 1-4.

Holtmann, B. & Wray, R. C. 1983, "A randomized comparison of triangular and rotation-advancement unilateral cleft lip repairs", *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 71, no. 2, pp. 172-179.

Holtmann, B., Wray, R. C., Weeks, P. M. 1984, "A comparison of three techniques of palatorrhaphy: early speech results", *Annals of Plastic Surgery*, vol. 12, no. 6, pp. 514-518.

Hornigold, R., Morley, A., Glore, R.J., Boorman, J., Sergeant, R. 2008, "The long-term effect of unilateral t-tube insertion in patients undergoing cleft palate repair: 20-year follow-up of a randomised controlled trial", *Clin Otolaryngol*, vol. 33, pp. 265-284.

Jigjinni, V., Kangesu, T., Sommerlad, B. C. 1993, "Do babies require arm splints after cleft palate repair?", *British Journal of Plastic Surgery*, vol. 46, no. 8, pp. 681-685.

Jolleys, A., Robertson, N. R. 1972, "A study of the effects of early bone-grafting in complete clefts of the lip and palate--five year study", *British Journal of Plastic Surgery*, vol. 25, no. 3, pp. 229-237.

Kane, A. A., Lo, L. J., Yen, B. D., Chen, Y. R., Noordhoff, M. S. 2000, "The effect of hamulus fracture on the outcome of palatoplasty: a preliminary report of a prospective, alternating study", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 37, no. 5, pp. 506-511.

Konst, E. M., Weersink-Braks, H., Rietveld, T., & Peters, H. 1999, "Prelexical development of unilateral cleft lip and palate babies with reference to presurgical infant orthopaedics: A randomized prospective clinical trial", *Clinical Linguistics & Phonetics*, vol. 13, no. 5, pp. 395-407.

Konst, E. M., Weersink-Braks, H., Rietveld, T., Peters, H. 2000, "An intelligibility assessment of toddlers with cleft lip and palate who received and did not receive presurgical infant orthopedic treatment", *Journal of Communication Disorders*, vol. 33, no. 6, pp. 483-499.

Konst, E. M., Rietveld, T., Peters, H. F., Weersink-Braks, H. 2003, "Use of a perceptual evaluation instrument to assess the effects of infant orthopedics on the speech of toddlers with cleft lip and palate", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 40, no. 6, pp. 597-605.

Konst, E. M., Rietveld, T., Peters, H. F., Kuijpers-Jagtman, A. M. 2003, "Language skills of young children with unilateral cleft lip and palate following infant orthopedics: a randomized clinical trial", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 40, no. 4, pp. 356-362.

Konst, E. M., Rietveld, T., Peters, H. F., Prahl-Andersen, B. 2003, "Phonological development of toddlers with unilateral cleft lip and palate who were treated with and without infant orthopedics: a randomized clinical trial.[see comment]", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 40, no. 1, pp. 32-39.

Li, A., Sun, Y., & Wang, G. 1996, "[A comparison of the changes of the nasal deformities after cleft lip repair between rotation advancement and triangular flap repair]", *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology*, vol. 31, no. 1, pp. 22-24.

Li, W. S., Wei, S. C., Zheng, Q., Zhang, X. J., Ning, Q., & Xiong, C. D. 2004, "[Repair of hard cleft palate with absorbable membranes made by poly-DL-lactic acid: a feasibility study]", *Hua xi kou qiang yi xue za zhi = Huaxi kouqiang yixue zazhi = West China journal of stomatology*, vol. 22, no. 2, pp. 132-134.

Liou, E. J., Tsai, W. C. 2005, "A new protocol for maxillary protraction in cleft patients: repetitive weekly protocol of alternate rapid maxillary expansions and constrictions", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 42, no. 2, pp. 121-127.

Liu, L., Sun, Y. G., Ma, L., Zhao, W., & Wu, R. 2004, "Effect of ventilation tube insertion on otitis media with effusion in cleft palate children", *Zhonghua er bi yan hou ke za zhi.*, vol. 39, no. 4, pp. 216-218.

Marsh, J. L., Grames, L. M., Holtman, B. 1989, "Intravelar veloplasty: a prospective study", *Cleft Palate Journal*, vol. 26, no. 1, pp. 46-50.

Masarei, A. G., Wade, A., Mars, M., Sommerlad, B. C., Sell, D. 2007, "A randomized control trial investigating the effect of presurgical orthopedics on feeding in infants with cleft lip and/or palate", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 44, no. 2, pp. 182-193.

Mishima, K., Mori, Y., Sugahara, T., Minami, K., & Sakuda, M. 2000, "Comparison between palatal configurations in UCLP infants with and without a Hotz plate until four years of age", *Cleft Palate-Craniofacial Journal.*, vol. 2000 Mar;37, no. 2, pp. 185-190.

Moore, C. C., MacDonald, I., Latham, R., Brandt, M. G. 2005, "Septopalatal protraction for correction of nasal septal deformity in cleft palate infants", *Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, vol. 133, no. 6, pp. 949-953.

Musgrave, R. H., McWilliams, B. J., & Matthews, H. P. 1975, "A review of the results of two different surgical procedures for the repair of clefts of the soft palate only", *Cleft Palate Journal*, vol. 12, pp. 281-290.

Pamplona, M., Ysunza, A., Guerrero, M., Mayer, I., & García-Velasco, M. 1996a, "Surgical correction of velopharyngeal insufficiency with and without compensatory articulation", *International journal of pediatric otorhinolaryngology.*, vol. 34, no. 1-2, pp. 53-59.

Pamplona, M. C., Ysunza, A., & Uriostegui, C. 1996b, "Linguistic interaction: The active role of parents in speech therapy for cleft palate patients", *International journal of pediatric otorhinolaryngology.*, vol. 37, no. 1, pp. 17-27.

Pamplona, M. C., Ysunza, A., & Espinosa, J. 1999, "A comparative trial of two modalities of speech intervention for compensatory articulation in cleft palate children, phonologic approach versus articulatory approach", *International journal of pediatric otorhinolaryngology.*, vol. 49, no. 1, pp. 21-26.

Pamplona, M. C. & Ysunza, A. 2000, "Active participation of mothers during speech therapy improved language development of children with cleft palate", *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*, vol. 34, no. 3, pp. 231-236.

- Pamplona, M. C., Ysunza, A., & Jimènez-Murat, Y. 2001, "Mothers of children with cleft palate undergoing speech intervention change communicative interaction", *International journal of pediatric otorhinolaryngology.*, vol. 59, no. 3, pp. 173-179.
- Pamplona, M. C., Ysunza, A., Ramirez, P. 2004, "Naturalistic intervention in cleft palate children", *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 68, no. 1, pp. 75-81.
- Pamplona, M.C., Ysunza, A., Patiño, C., Ramírez, E. Drucker, M., Mazón, J. 2005, "Speech summer camp for treating articulation disorders in cleft palate patients", *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, vol.69, no. 3, pp. 351-359.
- Peled, M., Aizenbud, D., Horwitz, J., Machtei, E. E. 2005, "Treatment of osseous cleft palate defects: a preliminary evaluation of novel treatment modalities", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 42, no. 4, pp. 344-348.
- Ping, F., Yan, F., & Chen, J. 2001, "[A primary clinical analysis of artificial bone implantation of cleft palate]", *Zhonghua zheng xing wai ke za zhi = Zhonghua zhengxing waikē zazhi = Chinese journal of plastic surgery*, vol. 17, no. 6, pp. 353-355.
- Prahl, C., Kuijpers-Jagtman, A. M., Van't Hof, M. A., & Prahl-Andersen B. 2001, "A randomised prospective clinical trial into the effect of infant orthopaedics on maxillary arch dimensions in unilateral cleft lip and palate (Dutchcleft)", *European Journal of Oral Sciences*, vol. 109, no. 5, pp. 297-305.
- Prahl, C., Kuijpers-Jagtman, A. M., 't Hof, M. A., & Prahl-Andersen, B. 2003, "A randomized prospective clinical trial of the effect of infant orthopedics in unilateral cleft lip and palate: prevention of collapse of the alveolar segments (Dutchcleft)", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 40, no. 4, pp. 337-342.
- Prahl, C., Kuijpers-Jagtman, A. M., 't Hof, M. A., & Prahl-Andersen, B. 2005, "Infant orthopedics in UCLP: effect on feeding, weight, and length: a randomized clinical trial (Dutchcleft)", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 42, no. 2, pp. 171-177.
- Prahl, C., Van 't Hof MA., & Prahl-Andersen B. 2006, "Infant orthopedics and facial appearance: a randomized clinical trial (Dutchcleft)", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 43, no. 6, pp. 659-664.
- Richard, B., Russell, J., McMahon, S., Pigott, R. 2006, "Results of randomized controlled trial of soft palate first versus hard palate first repair in unilateral complete cleft lip and palate", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 43, no. 3, pp. 329-338.



- Robertson, N.R.E., Jolleys, A. 1968, "Effects of early bone grafting in complete clefts of lip and palate: preliminary report", *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 42, pp.414-421.
- Robertson, N. R. & Jolleys, A. 1974, "The timing of hard palate repair", *Scandinavian Journal of Plastic & Reconstructive Surgery*, vol. 8, no. 1-2, pp. 49-51.
- Robertson, N. R., Jolleys, A., Robertson, N. R., & Jolleys, A. 1983, "An 11-year follow-up of the effects of early bone grafting in infants born with complete clefts of the lip and palate", *British Journal of Plastic Surgery*, vol. 36, no. 4, pp. 438-443.
- Silva Amaratunga, N. A. 2004, "Combining Millard's and Cronin's methods of unilateral cleft lip repair - a comparative study", *Asian Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, vol. 16, no. 1, pp. 5-9.
- Spauwen, P. H., Goorhuis-Brouwer, S. M., & Schutte, H. K. 1992, "Cleft palate repair: Furlow versus von Langenbeck", *Journal of Cranio Maxillo Facial Surgery: official publication of the European Association for Cranio Maxillo Facial Surgery*, vol. 20, no. 1, pp. 18-20.
- VPI Surgical Group. 2005, "Pharyngeal flap and sphincterplasty for velopharyngeal insufficiency have equal outcome at 1 year postoperatively: results of a randomized trial", *Cleft Palate-Craniofacial Journal*, vol. 42, no. 5, pp. 501-511.
- Wada, T., Tachimura, T., Satoh, K., Hara, H., Hatano, M., Sayan, N. B., & Tatsuta, U. 1990, "Maxillary growth after two-stage palatal closure in complete (unilateral and bilateral) clefts of the lip and palate from infancy until 10 years of age", *The Journal of Osaka University Dental School*, vol. 30, pp. 53-63.
- Whitaker, L. A., Randall, P., Graham, W. P., Hamilton, R. W., & Winchester, R. 1972, "A prospective and randomized series comparing superiorly and inferiorly based posterior pharyngeal flaps", *The Cleft palate journal*, vol. 9, pp. 304-311.
- Witt, P. D., Cohen, D. T., Muntz, H. R., Grames, L. M., Pilgram, T. K., Marsh, J. L. 1999, "Long-term stability of postpalatoplasty perceptual speech ratings: a prospective study", *Annals of Plastic Surgery*, vol. 43, no. 3, pp. 246-251.
- Wray, C., Dann, J., Holtmann, B. 1979, "A comparison of three technics of palatorrhaphy: in-hospital morbidity", *Cleft Palate Journal*, vol. 16, no. 1, pp. 42-45.
- Ysunza, A., Pamplona, M. C., Mendoza, M., Garcia-Velasco, M., Aguilar, M. P., & Guerrero, M. E. 1998, "Speech outcome and maxillary growth in patients with unilateral complete cleft lip/palate operated on at 6 versus 12 months of age.[see comment]", *Plastic & Reconstructive Surgery*, vol. 102, no. 3, pp. 675-679.

Ysunza, A., Pamplona, M. C., Mendoza, M., Molina, F., Martinez, P., García-Velasco, M., & Prada, N. 2001, "Surgical treatment of submucous cleft palate: a comparative trial of two modalities for palatal closure", *Plastic and Reconstructive Surgery*, vol. 107, no. 1, pp. 9-14.

Ysunza, A., Pamplona, C., Ramirez, E., Molina, F., Mendoza, M., & Silva, A. 2002, "Velopharyngeal surgery: a prospective randomized study of pharyngeal flaps and sphincter pharyngoplasties", *Plastic & Reconstructive Surgery*, vol. 110, no. 6, pp. 1401-1407.

Ysunza, A., Pamplona, M. C., Molina, F., Drucker, M., Felemovicius, J., Ramirez, E., & Patino, C. 2004, "Surgery for speech in cleft palate patients", *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 68, no. 12, pp. 1499-1505.

Yu, C. C., Chen, P. K., & Chen, Y. R. 2001, "Comparison of speech results after Furlow palatoplasty and von Langenbeck palatoplasty in incomplete cleft of the secondary palate", *Chang Gung Medical Journal*, vol. 24, no. 10, pp. 628-632.

---

## **NYTT SØK – STUDIER ANTATT AKTUELLE FOR INKLUSJON**

---

1. Bongaarts CAM, Prah-Andersen B, Bronkhorst EM, Spauwen PHM, Mulder JW, Vaandrager JM, et al. Effect of infant orthopedics on facial appearance of toddlers with complete unilateral cleft lip and palate (Dutchcleft). *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45(4):407-13.
2. Dickinson BP, Ashley RK, Wasson KL, O'Hara C, Gabbay J, Heller JB, et al. Reduced morbidity and improved healing with bone morphogenetic protein-2 in older patients with alveolar cleft defects. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(1):209-17.
3. Murray L, Hentges F, Hill J, Karpf J, Mistry B, Kreutz M, et al. The effect of cleft lip and palate, and the timing of lip repair on mother-infant interactions and infant development. *J Child Psychol Psychiatry* 2008;49(2):115-23.
4. Prah C, Prah-Andersen B, Van't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Presurgical orthopedics and satisfaction in motherhood: a randomized clinical trial (Dutchcleft). *Cleft Palate Craniofac J* 2008;45(3):284-8.

5. Rawashdeh MA, Al Nimri KS. Outcome of secondary alveolar bone grafting before and after eruption of the canine in Jordanian patients with cleft lip and palate. *J Craniofac Surg* 2007;18(6):1331-7.
6. Reddy GS, Webb RM, Reddy RR, Reddy LV, Thomas P, Markus AF. Choice of incision for primary repair of unilateral complete cleft lip: a comparative study of outcomes in 796 patients. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(3):932-40.



---

# Ekskluderte studier

Studie Første forfatter (reference no.)	Begrunnelse for eksklusjon
	Primærstudier
Rehrmann 1970 <sup>138</sup>	Usikker design
	Oversikter
Chanchareonsook 2006 <sup>144</sup>	Ikke en systematisk oversikt: Ingen kvalitetsvurdering av inkluderte studier
Cheung 2006 <sup>143</sup>	Ikke en systematisk oversikt: Ingen kvalitetsvurdering av inkluderte studier.
Hunt 2005 <sup>147</sup>	Ikke en systematisk oversikt: Ingen kvalitetsvurdering av inkluderte studier.
Liao 2006 <sup>141</sup>	Inkluderer andre design enn våre inklusjonskriterier for design.
Nasser 2007 <sup>129</sup>	Systematisk oversikt, men bare én primærstudie. Vi inkluderte primærstudien istedet.
Nollet 2005 <sup>114</sup>	Ikke en systematisk oversikt: Ingen kvalitetsvurdering av inkluderte studier.
Reid 2004 <sup>149</sup>	Systematisk oversikt, men vi inkluderte en Cochrane-oversikt over samme tema istedet.

---

# Referanser

1. Ferguson MWJ. Craniofacial morphogenesis and prenatal growth. In: Shaw WC, ed. *Orthodontics and occlusal development*. Butterworth-Heinemann LTD, 1993; Chapter 1. 1-25.
2. Semb G, Shaw WC. Facial growth in orofacial clefting disorders. In: Turvey TA, Vig KWL, Fonseca RJ, eds. *Facial clefts and craniosynostosis*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1996: 28-56.
3. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletion: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804.
4. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M, Moss E, Solot C, Wang P, Jacobs I et al. The Philadelphia story: The 22q11 deletion: Report on 250 patients. *Genet Couns* 1999;10: 11-24.
5. Mossey PA, Little J. Epidemiology of oral clefts: an international perspective. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. New York, NY: Oxford University Press, 2002: 127-158.
6. Åbyholm, F. E. Cleft lip and palate in Norway: I. Registration, incidence and early mortality of infants with CLP. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1978; 12: 29-34.
7. Sivertsen Å, Wilcox A, Johnson GE, Åbyholm F, Vindenes HA, Lie RT. Prevalence of major anatomic variations in oral clefts. *Plast Reconstr Surg* 2008;121: 587-595.
8. Sivertsen Å, Wilcox AJ, Skjærven R, Vindenes HA, Åbyholm F, Harville E, Lie RT. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ* 2008;336: 432-434.
9. Hayes C. Environmental risk factors and oral clefts. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. New York, NY: Oxford University Press, 2002: 159-169.
10. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConnaghey R, Åbyholm F, Vindenes H, Vollset SE, Drevon CA. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007; 334:464.
11. Shaw WC and Semb G. Management of major dentofacial anomalies. In: Shaw WC, ed. *Orthodontics and occlusal management*. Butterworth-Heinemann Ltd, 1993: 235-249.
12. Kallen B, Harris J, Robert E. The epidemiology of orofacial clefts. 2. Associated malformations. *J Craniofac Genet Develop Biol* 1996;16: 242-248.
13. Cornel MC, Spreen JA, Meijer I, Spauwen PH, Dhar BK, ten Kate LP. Some epidemiological data on oral clefts in the northern Netherlands, 1981-1988. *J Craniomaxillofac Surg* 1992; 20: 147-152.

14. Ponduri S, Bradley R, Ellis PE, Brooks ST, Sandy JR, Ness AR. The management of otitis media with early routine insertion of grommets in children with cleft palate - a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46: 30-38.
15. Chafin JB, Bluestone CD. Cleft palate and middle ear disease. In: Losee JE, Kirschner RE, eds. *Comprehensive cleft care*. McGraw-Hill Co, 2009: 771-781.
16. Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattström V, Mølsted K, Prah-Andersen B. *The Eurocleft Project 1996-2000. Standards for care for cleft lip and palate*. Amsterdam: IOS Press, 2000.
17. Grayson BH, Cutting C, Wood R. Preoperative columella lengthening in bilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 1422-1423.
18. Grayson BH, Santiago PE, Brecht LE, Cutting CB. Presurgical nasoalveolar molding in infants with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1999; 36: 486-498.
19. Shaw WC, Semb G, Nelson P, Brattström V, Mølsted K, Prah-Andersen B, Gundlach KKH. *The Eurocleft Project 1996-2000: overview*. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2001; 29: 131-190.
20. Kuehn D, Moller K. The state of the art: Speech and language issues in the cleft palate population. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37: 348-361.
21. Peterson-Falzone S. Optimal age for palatoplasty to facilitate normal speech development: What is the evidence? In: Berkowitz S, ed. *Cleft lip and palate. Diagnosis and management*. 2<sup>nd</sup> edition. Berlin Heidelberg, Springer Verlag, 2006: 691-703.
22. Ysunza A, Pamplona MC, Mendoza M, Garcia-Velasco M, Aguilar P, Guerrero E. Speech outcome and maxillary growth in patients with unilateral complete cleft lip/palate operated on at 6 versus 12 months of age. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:675-679.
23. Willadsen E, Enemark H. A comparative study of prespeech vocalizations in two groups of toddlers with cleft palate and a non-cleft group. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37: 172-178.
24. Willadsen E, Albrechtsen H. Phonetic description of babbling in Danish toddlers born with and without unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 189-200.
25. Schwekendiek W. Preliminary veloplasty: long-term results without maxillary deformity. A twenty-five year report. *Cleft Palate J* 1978; 15: 268-274.
26. Hotz M, Gnoinski W. Effects of early maxillary orthopaedics in coordination with delayed surgery for cleft lip and palate. *J Maxillofac Surg* 1979; 7: 201-210.
27. Friede H, Möller M, Lilja J, Lauritzen C, Johanson B. Facial morphology and occlusion at the stage of early mixed dentition in cleft lip and palate patients treated with delayed closure of the hard palate. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1987; 21: 65-71.
28. Friede H, Enemark H. Long-term evidence for favorable midfacial growth after delayed hard palate repair in UCLP patients. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 323-329.
29. Friede H. Maxillary growth controversies after two-stage palatal repair with delayed hard palate closure in unilateral cleft lip and palate patients: perspectives from literature and personal experience. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 129-136.
30. Owman-Moll P, Katsaros C, Friede H. Development of the residual cleft in the hard palate after velar repair in a 2 stage palatal repair regimen. *J Orofac Orthop* 1998; 59: 286-300.

31. Lohmander-Agerskov A. Speech outcome after cleft palate surgery with the Göteborg regimen including delayed hard palate closure. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1998; 32: 63-80.
32. Rohrich RJ, Byrd HS. Optimal timing of cleft palate closure: speech, facial growth and hearing considerations. *Clin Plast Surg* 1990;17:27-36.
33. Nollet PJ, Katsaros C, Van't Hof MA, Kuijpers-Jagtman AM. Treatment outcome in unilateral cleft lip and palate evaluated with the GOSLON Yardstick: a meta-analysis of 1236 patients. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116: 1255-1262.
34. Lohmander A, Olsson M. Methodology for perceptual assessment of speech in patients with cleft palate: a critical review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:64-70.
35. Lohmander A, Friede H, Elander A, Persson C, Lilja J. Speech development in patients with unilateral cleft lip and palate treated with different delays in closure of the hard palate after early velar repair: a longitudinal perspective. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006;40:267-274.
36. Liao YF, Mars M. Hard palate repair timing and facial growth in cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43:563-570.
37. Boyne PJ, Sands NR. Secondary bone grafting of residual alveolar and palatal clefts. *J Oral Surg* 1972; 30: 87-92.
38. Boyne PJ, Sands NR. Combined orthodontic-surgical management of residual palato-alveolar cleft defects. *Amer J Orthod* 1976; 70: 20-37.
39. Åbyholm F, Bergland O, Semb G. Secondary bone grafting of alveolar clefts. A surgical/orthodontic treatment enabling a non-prosthetic rehabilitation in cleft lip and palate patients. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1981; 15: 127-140.
40. Bergland O, Semb G, Åbyholm F. Elimination of the residual alveolar cleft by secondary bone grafting and subsequent orthodontic treatment. *Cleft Palate J* 1986; 23: 175-205.
41. Enemark H, Sindet-Pedersen S, Bundgaard M. Long-term results after secondary bone grafting of alveolar clefts. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 913-918.
42. Ramstad T, Semb G. The effect of alveolar bone grafting on the prosthetic/reconstructive treatment of patients with unilateral complete cleft lip and palate. *Int J Prost* 1997; 10: 156-163.
43. Semb G. Effect of alveolar bone grafting on maxillary growth in unilateral cleft lip and palate patients. *Cleft Palate J* 1988; 25: 288-295.
44. Robin NH, Baty H, Franklin J, Guyton FC, Mann J, Woolley AL, Waite PD, Grant J. The multidisciplinary evaluation and management of cleft lip and palate. *South Med J* 2006; 99: 1111-1120.
45. Lohmander-Agerskov A, Olsson M. Methodology for perceptual assessment of speech in patients with cleft palate: a critical review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J*. 2004; 41: 64-70.
46. Pryor LS, Lehman J, Parker MG, Schmidt A, Fox L, Murthy AS. Outcomes in pharyngoplasty: a 10-year experience. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 222-225.
47. Sloan G, Shaw WC, Downey SE. Surgical management of velopharyngeal insufficiency: pharyngeal flap and sphincter pharyngoplasty. In: Turvey TA, Vig KWL, Fonseca RJ eds. *Facial clefts and craniosynostosis: principles and management*. Philadelphia: Saunders, 1996: 384-395.
48. Ysunza A, Pamplona C, Ramirez E, Molina F, Mendoza M, Silva A. Velopharyngeal surgery: a prospective randomized study of pharyngeal flaps and sphincter pharyngoplasties. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1401-1407.



49. VPI Surgical Trial Group. Pharyngeal flap and sphincterplasty for velopharyngeal insufficiency have equal outcome at 1 year postoperatively: Results of a randomized trial. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 501-511.
50. Losee JE, Smith DM, Vecchione L, Afifi AM, Ford MD. Post-palatoplasty fistulae: diagnosis, treatment, and prevention. In: Losee JE, Kirschner RE, eds. *Comprehensive cleft care*. McGraw-Hill Company, 2009: 525-554.
51. Isberg A, Henningsson G. Influence of palatal fistulas on velopharyngeal movements: a cineradiographic study. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 525-530.
52. Karling J, Larson O, Henningsson G. Oronasal fistulas in cleft palate patients and their influence on speech. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1993; 27: 193-201.
53. Bekerecioglu M, Isik D, Bulut O. Comparison of the rate of palatal fistulation after two-flap and four-flap palatoplasty. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2005; 39: 287-289.
54. Andersson EM, Sandvik L, Semb G, Åbyholm F. Palatal fistulas after primary repair of the secondary palate. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2008; 42: 296-299.
55. Posnick JC, Tompson B. Cleft-orthognathic surgery: complications and long-term results. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 255-266.
56. Posnick JC. Cleft-orthognathic surgery: The unilateral cleft lip and palate deformity. *Craniofacial and maxillofacial surgery in children and young adults*, Vol 2. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001.
57. Hirano A Factors related to relapse after Le Fort I maxillary advancement in patients with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2001; 38: 1-10.
58. Baker SB, Menon N. Cleft orthognathic surgery. In: Losee JE, Kirschner RE, eds. *Comprehensive cleft care*. McGraw-Hill Company, 2009: 929-941.
59. Figueroa AA, Polley JW, Friede H, Ko EW. Long-term skeletal stability after maxillary advancement with distraction osteogenesis using a rigid external distraction device in cleft maxillary deformities. *Plast Reconstr Surg* 2004; 114: 1382-1392.
60. Cheung LK, Chua HDP. A meta-analysis of cleft maxillary osteotomy and distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 14-24.
61. Paresi RJ Jr, Felsten L, Shoukas J, Figueroa AA, Polley JW. Maxillary distraction osteogenesis. In: Losee JE, Kirschner RE, eds. *Comprehensive cleft care*. McGraw-Hill Company, 2009: 955-968.
62. WHO: Global strategies to reduce the health-care burden of craniofacial anomalies: report of WHO meetings on international collaborative research on craniofacial anomalies. Switzerland: WHO, 2002.
63. Millard DR Jr. *Cleft Craft III*. Boston: Little Brown and Co, 1980.
64. Watson ACH. Primary surgery. In: Watson ACH, Sell DA, Grunwell P. *Management of cleft lip and palate*. London: Whurr Publisher, 2001: 157-183.
65. von Langenbeck B. Operation der angeborenen totalen Spaltung des Harten Gaumen nach einer neuer Methode. *Deutsche Klin* 1861; 8: 231.
66. Sommerlad BC. A technique for cleft palate repair. *Plast Reconstr Surg* 2003; 112: 1542-1548.
67. Persson C, Lohmander A, Elander A. Speech in children with an isolated cleft palate: A longitudinal perspective. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 295-308.

68. Shprintzen RJ, Siegel-Sadewitz VL, Amato J, Goldberg RB. Anomalies associated with cleft lip, cleft palate, or both. *Am J Med Genet* 1985; 20: 585–595.
69. Milerad J, Larson O, Hagberg C, Ideberg M. Associated malformations in infants with cleft lip and palate: a prospective, population based study. *Pediatrics* 1997; 100: 180–186.
70. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California 1983–1992. *Am J Med Genet* 1998; 79: 42–47.
71. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2000; 37: 41–47.
72. McComb H. Treatment of the unilateral cleft lip nose. *Plast Reconstr Surg* 1975; 55: 596–601.
73. Holmefjord A, Tørdal IB. Språk- og talevansker hos barn født med leppe-kjeve-gane-spalte. *Nor Tannlegeforen Tid* 2000; 110: 810–813.
74. Grunwell P, Sell DA. Speech and cleft palate/velopharyngeal anomalies. In: Watson ACH, Sell DA, Grunwell P, eds. *Management of cleft lip and palate*. London: Whurr Publishers, 2001: 227–257.
75. Aukner R. Helt som andre, eller noe for seg selv?: språkutvikling hos barn født med Leppe-kjeve-ganespalte (LKG) – en risikogruppe i forhold til lesevansker? Masteroppgave i pedagogikk. Oslo: Universitetet i Oslo, 2005.
76. Holmefjord A. Artikulasjon og nasalitet ved seksårsalderen hos barn som er operert for leppe-kjeve-ganespalte. Oslo: Statens spesiallærerhøgskole, 1991.
77. Kjøll LH. Psykisk helse og talevansker I tilknytning til leppe-kjeve-ganespalte. Oslo: Universitetet i Oslo, 2002.
78. Feragen KJB, Borge AIH, Rumsey N. Social experience in 10-year-old children born with a cleft: Exploring psychosocial resilience. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46: 65–74.
79. Tindlund RS. Interceptive orthopedics in the late deciduous and mixed dentition in patients with cleft lip and palate: a cephalometric dentofacial study. Bergen: Universitetet i Bergen, 1995.
80. Rønning E. Kjeveortopedisk behandling av barn og ungdom med leppe-kjeve-gane-spalte. *Nor Tannlegeforen Tid* 2000; 110: 818–825.
81. Sell D, Harding A, Grunwell P. GOS.SP.ASS: a screening assessment of cleft palate speech. *European J Dis Commun* 1994; 29: 1–15.
82. Sell D, Harding A, Grunwell PA. GOS.SP.ASS98: an assessment for speech disorders associated with cleft palate and/or velopharyngeal dysfunction (revised). *Int J Lang Commun Dis* 1999; 34: 17–33.
83. Grunwell P, Brøndsted K, Henningsson G, Jansonius K, Karling J, Meijer M, Ording U, Wyatt RM, Vermeij-Zieverink E, Sell D. A six-center international study of the outcome of treatment in patients with clefts of the lip and palate: the results of a cross-linguistic investigation of cleft palate speech. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2000; 34:219–229.
84. Whitehill T. Assessing intelligibility in speakers with cleft palate: a critical review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J* 2002; 39: 50–58.
85. Henningsson G, Kuhn DP, Sell D, Sweeney T, Trost-Cardamone J, Whitehill T. Universal parameters for reporting speech outcomes in individuals with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2008; 45: 1–17.
86. Cohen SR, Kalinowski J, LaRossa D, Randall P. Cleft palate fistulae: a multivariate statistical analysis of prevalence, etiology and surgical management. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87:1041–147.
87. Smith DM, Vecchione L, Jiang S, Ford MD, Deleyannis FWB, Haralam MA, Naran S, Worrall CI, Dudas JR, Afifi AM, Marazita ML, Losee JE. The

- Pittsburgh fistula classification system: a standardized scheme for the description of palatal fistulas. *Cleft Palate Craniofac J* 2007; 44: 590-594.
88. Sabo DL, Probst G. Audiologic assessment and management of children with cleft palate. In: Losee JE, Kirschner RE, eds. *Comprehensive Cleft Care*. New York: McGraw-Hill Company, 2009, 783-790.
  89. Bøe B, Medbø A, Hunskår S. Øret. I: Hunskår S, ed. *Almennmedisin*. Oslo: Gyldendal Norske Forlag AS, 2003: 243-261.
  90. Sell DA, Grunwell P. Speech assessment and therapy. In: Watson ACH, Sell DA, Grunwell P, eds. *Management of cleft lip and palate*. London: Whurr Publishers, 2001: 227-257.
  91. Peterson-Falzone S. Assessment of speech outcomes in cleft palate surgery. In: Losee JE, Kirschner RE, eds. *Comprehensive Cleft Care*. New York: McGraw-Hill Company, 2009: 1079-1087.
  92. Grunwell P, Sell DA. Speech and cleft palate/velopharyngeal anomalies. In: Watson ACH, Sell DA, Grunwell P, eds. *Management of cleft lip and palate*. London: Whurr Publishers, 2001: 227-257.
  93. Pedersen N. Utprøving av EPG som logopedisk verktøy. Hvordan trening med EPG (Elektropalatograf) kan bidra til å endre artikulasjonsmønster og taleforståelighet hos et barn med leppe-kjeve-ganespalte. Bergen: Universitetet i Bergen, 2003.
  94. American Cleft Palate-Craniofacial Association. Parameters for evaluation and treatment of patients with cleft lip/palate and other craniofacial anomalies. *Cleft Palate Craniofac J* 1993; 30 (suppl).
  95. Sell D, Harding A, Grunwell P. GOS.SP.ASS. A screening assessment of cleft palate speech. *Eur J Disord Commun* 1994; 29:1-15.
  96. Sell D, Harding A, Grunwell P. Revised GOS.SP.ASS: Speech assessment for children with cleft palate and /or velopharyngeal dysfunction. *Int J Disord Commun* 1998; 34: 7-33.
  97. Harding A, Harland K, Razzell R. Cleft Audit Protocol for Speech (CAPS). Available from Speech/Language Therapy Department, St. Andrew's Plastic Surgery Centre, Broofield, Chelmsford, Essex. 1997.
  98. Henningson G, Hutter B. Perceptual assessment of cleft palate speech, with special reference to minimum standards for inter-centre comparisons of speech outcome. Paper presented at 8<sup>th</sup> International Congress on Cleft Palate and related Craniofacial Anomalies, Singapore, 1997.
  99. Scandcleft operational manual. University of Manchester, 1997.
  100. Semb G. Scandcleft randomised controlled trials of primary surgery for patients with unilateral complete cleft lip and palate. Working paper presented to WHO meeting: "International collaborative research on craniofacial anomalies. Geneva 5-8 November, 2001.
  101. Graber TM. A cephalometric analysis of the development pattern of facial morphology in cleft palate. *Angle Orthod* 1949; 19: 91-100.
  102. Semb G. A study of facial growth in patients with unilateral cleft lip and palate treated by the Oslo CLP Team. *Cleft Palate Craniofac J* 1991; 28:1-21.
  103. Semb G. A study of facial growth in patients with bilateral cleft lip and palate treated by the Oslo CLP Team. *Cleft Palate Craniofac J* 1991; 28: 22-39.
  104. Huddart A, Bodenham R. The evaluation of arch form and occlusion in unilateral cleft palate subjects. *Cleft Palate J* 1972; 9: 194-209.
  105. Mars M, Plint DA, Houston WJB, Bergland O, Semb G. The Goslon Yardstick a new system of assessing dental arch relationships in children with unilateral clefts of the lip and palate. *Cleft Palate J* 1987; 24: 314-322.
  106. Mars M, Asher-McDade C, Brattström V, Dahl E, McWilliam J, Mølsted

- K, Plint DA, Prah-Andersen B, Semb G, Shaw WC, The RPS. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 3. Dental arch relationships. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29: 405-408.
107. Mølsted K, Brattström V, Prah-Andersen B, Shaw WC, Semb G. The Eurocleft study: Intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 3: Dental arch relationship. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42: 78-82.
  108. Shaw WC, Dahl E, Asher-McDade C, Brattström V, Mars M, McWilliam J, Mølsted K, Plint DA, Prah-Andersen B, Roberts C, Semb G, The RPS. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 5. General discussion and conclusions. *Cleft Palate Craniofac J* 1992; 29:413-418.
  109. Atack NE, Hathorn IS, Semb G, Dowell T, Sandy JR. A new index for assessing surgical outcome in unilateral cleft lip and palate subjects aged five: reproducibility and validity. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34:242-246.
  110. Ozawa TO, Shaw WC, Katsaros C, Kuijpers-Jagtman AM, Hagberg C, Rønning E, Semb G. A new yardstick for rating dental arch relationship in patients with complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J*, in submission.
  111. Asher-McDade C, Roberts CT, Shaw WC, Gallagher C. The development of a method for rating nasolabial appearance in patients with clefts of the lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1991; 28: 385-391.
  112. Asher-McDade C, Brattström V, Dahl E, McWilliam J, Mølsted K, Plint DA, Prah-Andersen B, Semb G, Shaw WC, The RPS. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 4. Assessment of nasolabial appearance. *Cleft Palate-Craniofacial J* 1992; 29: 409-412.
  113. Brattström V, Mølsted K, Prah-Andersen B, Semb G, Shaw W. The Eurocleft study: intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 2: craniofacial form and nasolabial appearance. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42:69-77.
  114. Nollet P, Kuijpers-Jagtman AM, Chatzichiani A, Semb G, Shaw WC, Bronkhorst EM, Katsaros C. Nasolabial appearance in unilateral cleft lip and palate: a comparison with Eurocleft. *J Craniomaxfac Surg* 2007; 35: 278-286.
  115. Kuijpers-Jagtman AM, Nollet PJPM, Semb G, Bronkhorst EM, Shaw WC, Katsaros C. Reference photographs for nasolabial appearance rating in unilateral cleft lip and palate. *J Craniomaxfac Surg*. In press.
  116. Dominguez S, Bartzela T, Hagberg C, Katsaros C, Kuijpers-Jagtman AM, Pinheiro F, Ozawa TO, Rizell S, Rønning E, Semb G, Shaw WC. Nasolabial appearance in bilateral cleft lip and palate: The development of a yardstick at ages 6, 9 and 12 years. Abstract, Craniofacial Society of Great Britain and Ireland, Chester, 2008.
  117. Marrant DG, Shaw WC. Use of standardized video recordings to assess cleft surgery outcome. *Cleft Palate Craniofac J* 1996; 33: 134-142.
  118. Semb G, Rønning E, Åbyholm F. Twenty years follow-up of 50 consecutive patients with unilateral complete cleft lip and palate treated by the Oslo cleft team. Seminar Orthod, in press.
  119. Shaw WC, Brattström V, Mølsted K, Prah-Andersen B, Roberts CT, Semb G. The Eurocleft study: intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 5: discussion and conclusions. *Cleft Palate Craniofac J* 2005; 42:93-8.

120. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-base study in Western Sweden. *Arch Dis Child* 2004; 89: 148-151.
121. Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome: 30 years of study. *Dev Disabil Res rev* 2008; 14: 3-10.
122. DiGeorges syndrome: 22q11.2 delesjonssyndrom. Småskrift nr 41. Ski: Frambu, 2006, ISBN 1501-973x.
123. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok for Nasjonalt kunnskassenter for helsetjenesten. 2.utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009.
124. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328(7454): 1490.
125. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).)
126. Huddart AG, Bodenham RS. The evaluation of arch form and occlusion in unilateral cleft palate subjects. *Cleft Palate J* 1972;9:194-209.
127. Mishima K, Sugahara T, Mori Y, Sakuda M. Three-dimensional comparison between the palatal forms in infants with complete unilateral cleft lip, alveolus, and palate (UCLP) with and without Hotz's plate. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996 May;33(3):245-51.
128. Mishima K, Sugahara T, Mori Y, Sakuda M. Three-dimensional comparison between the palatal forms in complete unilateral cleft lip and palate with and without Hotz plate from cheiloplasty to palatoplasty. *Cleft Palate Craniofac J*. 1996 Jul;33(4):312-7.
129. Nasser M, Fedorowicz Z, Newton T, Nouri M. Interventions for the management of submucous cleft palate. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CDO06703. DOI: 10.1002/14651858.CDO06703.pub2.
130. Spriestersbach DC, Dickson DR, Fraser FC, Horowitz SL, McWilliams BJ, Paradise JL, Randall P. Clinical research in cleft lip and cleft palate: the state of the art. *Cleft Palate J* 1973;10:113-65.
131. Shprintzen RJ. Fallibility of clinical research. *Cleft Palate Craniofac J* 1991;28:136-140.
132. Roberts CT, Semb G, Shaw W. Strategies for the advancement of surgical methods in cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1991;28:141-149.
133. Shaw WC, Semb G, Nelson P. Strategies for improving cleft care. In: Losee JE and Kirschner RE, eds. *Comprehensive cleft care*. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.
134. Semb G, Shaw WC. Facial growth after different methods of surgical intervention in patients with cleft lip and palate. *Acta Odontol Scand* 1998;56:353-355.
135. Shaw WC, Semb G. Evidence-based care for children with cleft lip and palate. In: Wyszynski DF, ed. *Cleft lip and palate: from origin to treatment*. Oxford: University Press, 2002.
136. Berkowitz S. Ethical issues in the case of surgical repair of cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 1995;32:271-6.
137. Kunz R, Vist GE, Oxman AD. Randomisation to protect against selection bias in healthcare trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: MR000012. DOI: 10.1002/14651858. MR000012.pub2.

138. Rehrmann AH, Koberg WG, Koch H. Long-term postoperative results of primary and secondary bone grafting in complete clefts of lip and palate. *Cleft Palate J* 1970;7:206-221.
139. Brattström V, McWilliam J, Larson O, Semb G. Craniofacial development in children with unilateral cleft of the lip, alveolus and palate treated according to four different treatment regimes: I. Maxillary development. *Scand J Reconstr Surg Hand Surg* 1991; 25: 259-267.
140. Long R, Hathaway R, Cohen M, Daskalogianneakis J, Howard M, Russell K. A two-center comparison of dental arch relationship outcomes resulting from significantly different primary management protocols for complete unilateral cleft lip and palate. Abstract 5. American Cleft Palate Craniofacial Congress, 2007.
141. Liao YF, Maars M. Hard palate repair timing and facial growth in cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43:563-570.
142. Cheung LK, Chua HD, Hagg MB. Cleft maxillary distraction versus orthognathic surgery: clinical morbidities and surgical relapse. *Plast Reconstr Surg* 2006;118: 996-1008.
143. Cheung LK, Chua HDP. A meta-analysis of cleft maxillary osteotomy and distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:14-24.
144. Chanchareonsook N, Samman N, Whitehill TL. The effect of cranio-maxillofacial osteotomies and distraction osteogenesis on speech and velopharyngeal status: a critical review. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43:477-487.
145. McDonald S, Langton Hewer CD, Nunez DA. Grommets (ventilation tubes) for recurrent acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004741. DOI: 10.1002/14651858.CD004741.pub2.
146. Lous J, Burton MJ, Felding J, Ovesen T, Rovers M, Williamson I. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD001801. DOI:10.1002/14651858.CD001801.pub2.
147. Hunt O, Burden D, Hepper P, Johnston C. The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. *Eur J Orthod* 2005;27:274-285.
148. Semb G, Brattström V, Mølsted K, Prahl-Andersen B, Zuurbier P, Rumsey N, Shaw WC. The Eurocleft study: intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 4: relationship among treatment outcome, patient/parent satisfaction, and the burden of care. *Cleft Palate Craniofac J* 2005;42:83-92.
149. Reid J, Reid J. A review of feeding interventions for infants with cleft palate. [Review] [76 refs]. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41(3):268-78. Ref ID: 428

---

# Vedlegg 1

**Database:** Cochrane Library

**Dato:** 24.10.2007

**Treff:** 229

- #1 Cleft Lip/
- #2 Cleft Palate/
- #3 DiGeorge Syndrome/
- #4 DiGeorge:ti,ab
- #5 (velocardiofacial next syndrome):ti,ab
- #6 (velo-cardio-facial next syndrome):ti,ab
- #7 (cleft near/5 (jaw or palate or lip)):ti,ab
- #8 "oral cleft":ti,ab
- #9 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8)

**Database:** MEDLINE 1950-2007 (for randomiserte kontrollerte forsøk: 2005-2007)

**Dato:** 23.10.2007

**Treff:** 1652

**Filtre:** Kunnskapssenterets filtre for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte forsøk. For kohorte-studier et filter basert på Clinical Evidence og Kunnskapssenterets observasjonsstudie-filer.

1. Cleft Lip/
2. Cleft Palate/
3. DiGeorge Syndrome/
4. DiGeorge.tw.
5. (velocardiofacial syndrome or velo-cardio-facial syndrome).tw.
6. (cleft adj10 (oral or jaw or palate or lip)).tw.
7. or/1-6
8. Meta-analysis/
9. meta analy\$.tw.
10. metaanaly\$.tw.
11. meta analysis.pt.
12. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
13. literature study.tw.
14. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
15. exp Review Literature/
16. cochrane.ab.
17. medline.ab.
18. embase.ab.
19. (psychlit or psyclit).ab.
20. (psychinfo or psycinfo).ab.
21. (cinahl or cinhal).ab.
22. science citation index.ab.
23. bids.ab.
24. cancerlit.ab.
25. reference list\$.ab.
26. bibliograph\$.ab.
27. hand-search\$.ab.
28. relevant journals.ab.
29. manual search\$.ab.
30. selection criteria.ab.
31. data extraction.ab.



32. 30 or 31
33. review.pt.
34. 32 and 33
35. or/8-29,34
36. comment.pt.
37. letter.pt.
38. editorial.pt.
39. animal/
40. human/
41. 39 not (39 and 40)
42. or/36-38,41
43. 35 not 42
44. clinical trial.pt.
45. randomized controlled trial.pt.
46. controlled clinical trial.pt.
47. randomized.ti,ab.
48. placebo.ti,ab.
49. dt.fs.
50. randomly.ti,ab.
51. trial.ti,ab.
52. groups.ti,ab.
53. or/44-52
54. Animals/
55. Humans/
56. 54 not (54 and 55)
57. 53 not 56
58. exp cohort studies/
59. cohort\$.tw.
60. controlled clinical trial.pt.
61. Epidemiologic studies/
62. or/58-61
63. case reports.pt.
64. comment.pt.
65. letter.pt.
66. editorial.pt.
67. animal/
68. human/
69. 67 not (67 and 68)

70. or/63-66,69
71. 62 not 70
72. limit 57 to ed=20050101-20071023
73. 7 and 43
74. 7 and 72
75. 7 and 71
76. or/73-75

**Database:** EMBASE 1980-2007 (for randomiserte kontrollerte forsøk: 2005-2007)

**Dato:** 23.10.2007

**Treff:** 764

**Filtre:** Kunnskapssenterets filtre for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte forsøk. For kohorte-studier filteret som brukes av Clinical Evidence.

1. cleft lip/ or cleft lip face palate/ or cleft lip palate/ or cleft palate/
2. (cleft adj10 (oral or jaw or palate or lip)).tw.
3. Digeorge Syndrome/
4. (velocardiofacial syndrome or velo-cardio-facial syndrome).tw.
5. or/1-4
6. Systematic Review/
7. meta analysis/
8. metaanaly\$.tw.
9. meta analy\$.tw.
10. ((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
11. literature study.tw.
12. (critical adj (appraisal or analysis)).tw.
13. cochrane.ab.
14. medline.ab.
15. embase.ab.
16. (psychlit or psyclit).ab.
17. (psychinfo or psycinfo).ab.
18. (cinahl or cinhal).ab.
19. science citation index.ab.
20. bids.ab.
21. cancerlit.ab.
22. reference list\$.ab.
23. bibliograph\$.ab.

24. hand-search\$.ab.
25. relevant journals.ab.
26. manual search\$.ab.
27. selection criteria.ab.
28. data extraction.ab.
29. 27 or 28
30. review.pt.
31. 29 and 30
32. or/6-26,31
33. editorial.pt.
34. letter.pt.
35. Animal/
36. Nonhuman/
37. 35 or 36
38. Human/
39. 37 not (37 and 38)
40. or/33-34,39
41. 32 not 40
42. Clinical Trial/
43. Randomized Controlled Trial/
44. Randomization/
45. Double Blind Procedure/
46. Single Blind Procedure/
47. Crossover Procedure/
48. PLACEBO/
49. placebo\$.tw.
50. randomi?ed controlled trial\$.tw.
51. rct.tw.
52. random allocation.tw.
53. randomly allocated.tw.
54. allocated randomly.tw.
55. (allocated adj2 random).tw.
56. single blind\$.tw.
57. double blind\$.tw.
58. ((treble or triple) adj blind\$).tw.
59. Prospective study/
60. or/42-59
61. Case study/

62. case report.tw.
63. Abstract report/
64. Letter/
65. Human/
66. Nonhuman/
67. ANIMAL/
68. Animal Experiment/
69. 66 or 67 or 68
70. 69 not (65 and 69)
71. or/61-64,70
72. 60 not 71
73. exp cohort analysis/
74. exp longitudinal study/
75. exp prospective study/
76. exp follow up/
77. cohort\$.tw.
78. or/73-77
79. 78 not 71
80. 5 and 41
81. 5 and 72
82. limit 81 to em=200501-200742
83. 5 and 79
84. 80 or 82 or 83

**Database:** CINAHL 1982-2007

**Dato:** 24.10.2007

**Treff:** 223

**Filtre:** Kunnskapssenterets filtre for systematiske oversikter og randomiserte kontrollerte forsøk. For kohorte-studier Kunnskapssenterets filter, men minus cross sectional studies og case control.

#	Search History Cinahl
1	cleft lip/ or cleft palate/
2	DiGeorge Syndrome/
3	DiGeorge.tw.
4	(velocardiofacial syndrome or velo-cardio-facial syndrome).tw.

5	(cleft adj10 (oral or jaw or palate or lip)).tw.
6	or/1-5
7	meta analysis/
8	metaanaly\$.tw.
9	meta analy\$.tw.
10	exp Literature Review/
11	systematic review.pt.
12	((systematic or comprehensive or literature or quantitative or critical or integrative or evidence\$) adj2 (review\$1 or overview\$1)).tw.
13	literature study.tw.
14	(critical adj (appraisal or analysis)).tw.
15	cochrane.ab.
16	medline.ab.
17	embase.ab.
18	(psychlit or psyclit).ab.
19	(psychinfo or psycinfo).ab.
20	(cinahl or cinhal).ab.
21	science citation index.ab.
22	bids.ab.
23	cancerlit.ab.
24	reference list\$.ab.
25	bibliograph\$.ab.
26	hand-search\$.ab.
27	relevant journals.ab.
28	manual search\$.ab.
29	selection criteria.ab.
30	data extraction.ab.
31	29 or 30
32	review.pt.
33	31 and 32
34	or/7-28,33

35	editorial.pt.
36	letter.pt.
37	commentary.pt.
38	animals/
39	or/35-38
40	34 not 39
41	exp Clinical trials/
42	clinical trial.pt.
43	(clinic\$ adj trial\$1).tw.
44	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
45	Randomi?ed control\$ trial\$.tw.
46	Random assignment/
47	Random\$ allocat\$.tw.
48	Placebo\$.tw.
49	Placebos/
50	Quantitative studies/
51	Allocat\$ random\$.tw.
52	or/41-51
53	Prospective studies/
54	Correlational studies/
55	Nonconcurrent prospective studies/
56	(cohort adj (study or studies)).tw.
57	(observational adj (study or studies)).tw.
58	or/53-57
59	case study.pt.
60	commentary.pt.
61	letter.pt.
62	editorial.pt.
63	or/59-62
64	58 not 63
65	6 and 40

66	6 and 52
67	6 and 64
68	or/65-67

**Database:** ERIC 1966-2007 <http://www.eric.ed.gov/>

**Dato:** 24.10.2007

**Treff:** 149

**Filtre:** Ingen

**Søkestreng:**

((**Thesaurus Descriptors:** "Cleft Lip (1967 1980) (2004)" OR **Thesaurus Descriptors:** "Cleft Palate (2004)") or (**Keywords:** *digeorge* or **Keywords:** *velocardiofacial* and **Keywords:** *syndrome* or **Keywords:** *velo-cardio-facial* and **Keywords:** *syndrome*) or (**Keywords:** *oral* and **Keywords:** *cleft* or **Keywords:** *cleft* and **Keywords:** *jaw* or **Keywords:** *cleft* and **Keywords:** *palate* or **Keywords:** *cleft* and **Keywords:** *lip*))

**Database:** Norart 1966-2007 <http://www.nb.no/baser/norart/>

**Dato:** 24.10.2007

**Treff:**

**Filtre:** 31

**Søkestereng:**

leppespalte or kjevespalte or ganespalte or digeorge

# Vedlegg 2

## Plate for preoperativ forming

**Tabell 1 Beskrivelse av publikasjoner innen preoperativ forming**

Studie (ref)	Design	Populasjon	Intervensjon/sammenlikning	Utfall	Kvalitetsvurdering med begrunnelse
Bennun 1999	Før og etter med kontroll	Tre grupper: - 44 barn med enkeltsidig totalspalte (uten syndrom) som kom til klinikken i løpet av de to første leveukene. - 47 barn med samme diagnose som kom til klinikken etter de 15 første levedagene. - En gruppe av 48 barn uten spalte som ble etablert da barna i de to andre gruppene var 6 år gamle	Ganeplate med en nese-komponent for å hindre ytterligere deformering av nesen sammenlignet med vekst av nesen ved vanlig ganeplate og vekst hos barn uten spalte. Vi ser her bare på ganeplate med nese-komponent versus plate uten nese-komponent.  Sammenligningen med de barna uten spalte tas ikke med i rapporten	Nesens bredde (AL-AL), nesens lengde (N-PRN), midt-columella bredde (SN-SN), columellas lengde på spaltensiden (SN-CF), columellas lengde på ikke-spaltensiden (SN-CNF).	Lav kvalitet  Uklart om gruppene var like ved starten.
Bongaarts 2004		Tilhører samme forsøk som Prah 2001		Bittforholdene i melketannsettet	Høy til moderat kvalitet
Bongaarts 2006		Tilhører samme forsøk som Prah 2001. I Evidenstabellen slått sammen med Prah 2001 og Prah 2003 (Vedlegg xx)		Dimensjoner i overkjevetannbuen i 4-6 år alder	Høy til moderat kvalitet
Konst, 1999		Tilhører samme forsøk som Prah 2001		Språklig utvikling målt ved å analysere babling og språkløyer ved 12 og 18 måneders alder	Kun 70% follow-up trekker kvaliteten ned til lav kvalitet
Konst 2000		Tilhører samme forsøk som Prah 2001. Ikke behandlet her. Vi har kun tatt med første og siste måling av barna (18 mnd og 6 år)		Forståelighet av tale målt ved å la studentene lytte til opptak av 36 ytringer av barn på 2.5 år. Målt på to måter: Ved at studenten skrev ned det som ble oppfattet og ved å score forståelighet etter en skala fra 1-10 poeng	Subsample analyse.



Konst 2003 a, b, c		Tilhører samme forsøk som Prah 2001		Språklig utvikling målt ved 2; 2,5; 3 år og 6 årsalder	Subsample analyse
Masarei 2007	Randomisert kontrollert studie med minimalisering	34 barn med enkeltsidig totalspalte og 16 barn med isolert ganespalte	Ganeplate laget etter avtrykk av kjeven innen 2 uker etter fødsel. Barn med totalspalte fikk ny plate etter operasjon av leppe og fremre gane ved 12 uker, mens de med isolert ganespalte bare fikk ny plate bare ved behov. Lukning av ganen ble gjort ved 6 måneders alder.	Oral-motorisk ferdighet, svelgemønster, antropometriske mål	Lav el moderat – avhengig av om vi ser på dataene for 3 mnd el 12mnd: 3mnd er en meget kort oppfølgingstid, men hadde bedre oppfølging enn ved 12 mnd.
Mishima 2000	Før og etter med kontroll	20 barn med enkeltsidig totalspalte (12 og 8 barn i hver gruppe) som ble henvist til klinikken 1990-1993	Ganeplate ble brukt på 12 barn som besøkte klinikken fra 1990 til 1992 og ble ikke brukt på 8 barn som besøkte klinikken 1992-1993. Behandlingen startet ved to-tre ukers alder og varte fram til ganeoperasjonen ved 18 måneders alder.	Ganens bredde, lendge og kurvatur og formen på tannbuen	Lav kvalitet. Vanskelig å vite om gruppene var like ved start.
Moore 2005	Kvasirandomisert kontrollert forsøk	9 barn med enkeltsidig totalspalte	1. Fremoverrettet drag til neseseptum og ganen ved hjelp av Latham plate med kroker for et protraksjonsapparat (body-frame) 2.Latham plate, men uten protraksjonsapparat	Deformeringen av neseskilleveggen målt som vinkler på CT scan.	Lav – kvasi-randomisering, uklart om den var skjult, uklart om blindet og ingen rapportering av reliabilitets-testing.
Prah 2001	Randomisert kontrollert forsøk parallelt ved tre behandlingssentra (Nederland).	54 barn (europere) med enkeltsidig totalspalte uten andre medfødte misdannelser (bortsett fra bløtvevsbånd og sammenvokste fingre), to uker gamle ved start,	Passiv akrylplate (med en liten utvidelse opp i nesespalten) som dekket kjevekammen og den hårde gane og spalten i den bløte gane. Sammenlignes med gruppe uten plate. Begge grupper fulgte samme kirurgiske prosedyrer for øvrig.	Dimensjoner i kjevebuen ved 1,5 år, målt på gipsmodeller etter avtrykk av overkjeven: måler spaltebredde, lineære buedimensjoner og vinkler ved bruk av standardiserte referansepunkter.	Lav til moderat kvalitet. Foreldre visste hvilken gruppe barnet tilhørte og kirurgene kunne muligens slutte seg til det. Målinger, data-registrering og analyse var blindet. For dårlig oppfølging.
Prah 2003		Tilhører samme forsøk som Prah 2001 I Evidenstabellen slått sammen med Prah 2001 og Prah 2003 (Vedlegg 3)		Forebygging av kollaps av kjevesegmentene	Høy til moderat kvalitet.
<sup>1</sup> Prah 2005	Denne studien inngår i den systematiske oversikten over mating.	Tilhører samme forsøk som Prah 2001		Mating, vekt og lengde	Lav kvalitet – for dårlig oppfølging
Prah 2006		Tilhører samme forsøk som Prah 2001		Utseende etter kirurgi	Moderat kvalitet (Mangler data for 13 pasienter (24%). Bedømmerne var blindet

<sup>1</sup>(Prah 2005 inngår i en systematisk oversikt over effekten av nyfødt-ortopedi for mating (Glenny 2004).

## Kirurgi

**Tabell 2 Beskrivelse av publikasjoner innen kirurgi**

Studie (ref)	Design	Populasjon	Intervensjon/ sammenligning	Utfall	Kvalitetsvurdering med begrunnelse
Bolouri	Randomisert kontrollert forsøk	42 pasienter (48 ble opprinnelig randomisert), 22 gutter og 20 jenter i alderen 2 år. Leppe- og ganespalte, isolert ganespalte.	Kriens intravelare veloplastikk pluss velofaryngoplastikk i samsvar med Sanvenero-Rosselli sammenlignet med kun Kriens intravelare veloplastikk.	Tale, andel med rhinofoni, vekst av øvre og nedre kjeve: vinklene SNA og ML-NL.	Lav – dvs mange uklare punkter, pluss tap av pasienter ved oppfølging
Chanchareonsook 2007  Hører antagelig sammen med (Cheung 2006)	Randomisert kontrollert forsøk	22 deltagere, 13-45 år med operert leppekjeve-ganespalte eller isolert ganespalte og en moderat underutviklet overkjeve. Delt i to grupper, en med standard Le Fort I og en med distraksjon	Gruppe I: Le Fort I kirurgi ble utført og overkjeven ble flyttet til den planlagte posisjonen i henhold til modellkirurgien. En wafer sikret riktig plassering. Overkjeven ble festet i sin nye posisjon med to titanium miniplater på hver side av i kinnbenet og pyriformregionen.  Gruppe II: Le Fort I kirurgi ble utført og overkjeven ble fullstendig frigjort. Dobbeltsidige intraorale distraktorer (AO-distractor type II, Synthes, West Chester, PA) ble montert, fiksert i kinnbenet og i kjevekammen i molarregionen. Distraktorene ble aktivert under operasjonen for å bekrefte bevegelsens vektor og apparatets stabilitet.	Tale (resonans og nasal luftlekkasje) og velofaryngeal funksjon	Moderat kvalitet – uklart om generering av randomiserings-sekvens, men fordelingen tolket som skjult, bra redegjørelse for målemetoder. Små grupper.
Chen 1999	Randomisert kontrollert forsøk	64 barn med inkomplett enkeltstående leppespalte og underutvikling av overkjeven	Samtidig med leppekirurgi ved 3 måneders alder, ble det på barna i den ene gruppa laget et snitt i benhinnen i nivå med nesegulvet på spaltensiden og en lomme under benhinnen ble laget. Denne ble fylt med Surgicel (benstimulerende substans) til samme nivå som nesevingen på ikke-spaltensiden slik at nesevingene ble symmetriske. Kontrollgruppa fikk samme leppekirurgiske prosedyre, men uten lommen med Surgicel.	Symmetri i neseform og nesevinge	Moderat – uklar randomiseringsprosedyre, uklart om fordeling til grupper var skjult. En kirurg opererte alle barna.
Cheung 2006  Hører antagelig sammen med (Chanchareonsook 2007)	Randomisert kontrollert forsøk	29 individ med ulike spaltetyper: enkeltstående- og dobbeltsidig totalspalte og isolert ganespalte med moderat underutvikling av overkjeven. Delt i to grupper: 15 med distraksjon og 14 med kirurgisk fremflytting av overkjeven	Intraorale distraktorer for gradvis forlengelse av overkjeven testet mot en kirurgisk fremflytting av overkjeven med miniplater og skruer for retensjon.	Postoperativ morbiditet og tilbakefall	Lav – tilfredsstillende fordelingsprosedyre, men uklart om den var skjult, uklart om gruppene var like (forskjellige spaltetyper, gruppa med kirurgisk fremflytting av overkjeven, fikk alle samtidig flyttet underkjeven tilbake. Hos distraksjonsgruppa var det bare 60% som fikk underkjeven flyttet tilbake). Uklart om blinding ble brukt (det ville sees på røntgenbildene hvilken metode som var brukt)

Chowdry 1990	Randomised controlled trial	108 barn med leppe- og ganespalte rundt tre års alder	Millards rotation-advancement repair sammenlignet med Randalls modifisering av Tennisons triangulære lapp-operasjon.	Skala fra 1-10 for hvert av områdene leppe, nese og leppe + nese	Lav – for mange av sjekklistepunktene var uklare
De Almeida 2004	Kontrollert før- og etterstudie	10 barn med operert leppe- ganespalte, 6 med enkeltstående og 4 med dobbeltsidig spalte. Grappa ble delt i to.	Sulcusplastikk for å lage overgangsfolden (sulcus) mellom leppe og kjevekam dypere. En gruppe fikk en plate for retinere sulcusdybden, mens den andre gruppe var uten retensjonsplate.	Sulcusdybde	Lav – uklart om gruppene var like ved start - f.eks to flere dobbeltsidige spalter i K-gruppa, frafall ikke rapportert så antagelig ikke frafall, blinding ikke rapportert og ingen reliabilitetstesting av utfallsmål, men for så vidt objektive mål.
De Silva Amaratunga 2004	Randomisert kontrollert forsøk	59 barn med enkeltstående leppe-, kjeve- og ganespalte fordelt i tre grupper	Sammenligning av 3 operasjonsmetoder: Millard, Cronin og en kombinasjon av de to	Leppe- og nesesyndrom (index)	Lav – uklart om randomisering var skjult, om det var brukt blinding og om utfallsmål var pålitelige.
Garri 2005	Kontrollert før- og etterstudie	22 deltagere med dobbeltsidig spalte som hadde gjennomgått primæroperasjonene, men som hadde alvorlige nesedeformiteter som: flat nesetipp, forkortet columella og fortykket nesehud	Sammenligning av to metoder for å forlenge nesetippen: Wolfes double-arch nesetippkirurgi sammenlignet med mobilisering av de nedre laterale nesebruskene og bruskttransplantat i nesetippen.	1) Collumellas lengde, 2) vinkelen mellom columella basis-nesetipp og fra nesetipp til nesevingens basis (ATC-vinkelen) og 3) projeksjonen av nesetippen målt perpendikulært på en linje mellom bløtvevsnasasjon til subnasale).	Lav – uklart om gruppene var like ved start, uklar reliabilitet av utfallsmål og om de var blindet.
Giudice 2007	Kontrollert før- og etterstudie	48 barn med enkeltstående total kjevespalte som enten hadde hatt eller ikke hadde hatt tannregulering.	Autogent porøst ben (gruppe A) transplantat sammenlignet med heterogent implantat (gruppe B) av demineralisert benpulver med ben-morfogetenisk protein og hydroxylapatitt. Av disse fikk 22 i gruppe A tannregulering og 12 i gruppe B (av sosioøkonomiske grunner fikk ikke alle selv om dette var planlagt).	Oronasale fistler, periodontal status, tannstatus, høyde av alveolar-benet, og dets kvalitet.	Lav – uklart om gruppene var like fra start, uklar presisjon av utfallsmålinger og om de ble gjort blindet.
Goodacre 2004	Kontrollert før- og etterstudie	110 barn med alle varianter av leppe- spalte	Operasjon av leppespalte ved 4 dager sammenlignet med ved 104 dager	Leppens og nesens utseende etter 12 måneder	Moderat - Forfatterne har reliabilitetstestet utfallsmål og blindet målingene, gjort frafallsanalyse. Ikke tatt hensyn til mulige konfoundere, for eks ulike kirurger, ulike leppeteknikker og muligens ulike behandlingsprosedyrer for øvrig for de to gruppene, fordi de tilhørte forskjellige sentra.
Hassan 2007	Randomisert kontrollert forsøk	70 barn med ganespalte (ikke skjult ganespalte)	Wardill-Kilner's ganepplastikk sammenlignet med Kriens ganepplastikk	Antall gjentakende sekretoriske otitter, velofaryngeal insuffisiens og ganefistler	Lav til moderat – uklart om det var skjult randomisering, om gruppene var like ved starten (tvilsomt hvor pålitelig nasendoscopiundersøkelse på små barn - ned til ett års alder er), bruk av blinding.
Henkel 2004	Randomisert kontrollert forsøk	24 barn med total spalte i den bløte ganen	Sammenligning av 'new wave-line' ganepplastikk med tradisjonell intravelar ganepplastikk (Kriens)	Munnputing, grimasering ved tale, og velofaryngeal insuffisiens	Lav – hadde brukt blinding men uklart om randomiseringsprosedyre var skjult og om gruppene var like ved start.
Jiginni 1993	Randomisert kontrollert forsøk	46 barn med leppe- kjeve-ganespalter eller isolert	Armmansjetter (av Plastazote med lengde 10 cm) for immobilisering av barnets armer	Frekvens av oronasale fistler	Lav – uklar metode for generering av randomiseringssekvens,

		ganespalte som ble lagt inn for lukning av ganespalten i 5.1 månedersalder (7 av barna hadde også Pierre Robin sekvens)	postoperativt på sykehuset og i 3 uker etter operasjon hjemme eller ikke.		uklart om randomisering foregikk skjult, uklart om gruppene var like ved start og om den som registrerte antall fistler, var blindet.
Kane 2000	Kvasirandomisert kontrollert forsøk	173 pasienter med enkeltsidig- og dobbeltsidig totalspalter og isolerte ganespalter ble innrullert, 161 analysert	Ganeplastikk med hamulusfraktur sammenlignet med ganeplastikk uten hamulusfraktur	Postoperative utfall, hørsel, tale	Lav – ikke tilredsstillende fordelingsprosedyre, uklart om den var skjult, ikke rapportert blinding og ikke reliabilitetstesting. Talen kunne bare testes i 29% da barna var bare 2 år.
Li 1996	Randomisert kontrollert studie eller retrospektiv	126 barn med komplett og inkomplett enkeltsidig leppespalte. Gjennomsnittlig alder ved evaluering 12,8 år. Ingen hadde hatt sårskader alle hadde kjevespalte	Triangulær lapp-metode sammenlignet med rotation advancement metoden	Utfall bedømt fra fotografier. Følgende mål ble målt separat på spalte- og ikke-spaltesiden: Avstand fra basis av nesevingen til midtlinjen, bredden av nesegulvet, høyden av columella. Vinkler og indicis ble kalkulert.	Lav – ingen tall i resultatrapportering, ingen reliabilitetstesting, ikke noe om blinding eller flyt av pasienter. Indeksert som randomisert studie i Medline men vanskelig å avgjøre utifra sammendrag og artikkel.
Li 2004	Randomisert kontrollert studie	68 barn med dyp enkelt- eller dobbeltsidig ganespalte. Gjennomsnittlig alder 9 år (3-25 år).	Ganelukning med og uten bruk av biomembran (PolyDL lactic acid)	Varighet av operasjon, blodtap, komplikasjoner, sårheling og restitusjon	Lav – Alle punkter uklare, bortsett fra at oppfølging ser ut til å ha vært komplett.
Marsh 1989	Kvasirandomisert kontrollert forsøk	149 barn ble innrullert (enkelt og dobbeltsidige LKG og IG). I studien, alle barn som på et tidspunkt hadde fylt 3 år ble valgt ut (84). Av disse ble 9 ekskludert (75) mens 24 ikke kunne følges opp av andre grunner (51).	Ganeplastikk med og uten rekonstruksjon av ganemuskulaturen	Velofaryngeal insuffisiens, hørsel	Lav - kvasi-randomisering, uklart om den var skjult, blinding brukt, ikke rapportert reliabilitetstesting, egentlig en subgruppe-analyse med stort frafall.
(Witt 1999 – oppfølgingsstudie av Marsh 1989)		Oppfølging av 28 av de 51 pasientene i Marsh et als. studie.		Tale ved 6 og 12 år	Lav – den eventuelt tilfeldige fordelingen til grupper som ble resultatet av fordelingsprosedyren benyttet i Marsh (annenhver en), må antas å ha forfalt når mindre enn halvparten av pasientene er tilgjengelige for måling.
Musgrave 1975	Kvasirandomisert kontrollert studie (alternering)	19 barn, fra 1 år 8 mnd til 1 år 11 mnd med spalte i den bløte ganen	Ganelukning etter von Langenbeck med lateralt avlastnings-snitt med minimal underbygging sammenlignet med V-Y retroposisjons-prosedyre	Bl.a.: velofaryngeal lukning, hørsel, heshet	Lav – kvasirandomisering, uklart om skjult fordeling, uklart om reliable utfallmålinger og om de ble blindet.
Peled 2005	Randomisert kontrollert studie	15 pasienter 9-17 år med enkeltsidig leppe-ganespalte.	3 sammenligninger: 1.ABG – gruppa: autogent bentransplant fra hoftekammen 2. GTM-gruppa: autogent bentransplant fra hoftekammen som ble dekket av en GTM – ePTFE membran forsterket med titanium staver (Gore-Tex) 3. ABM –gruppa: autogent bentransplant fra hoftekammen som ble dekket av en oppløslig	Høyden og bredden av bentransplantatet ble målt på røntgenbilder	Lav-- ingen frafall ble rapportert, men ellers måtte alle punkter i sjekklista vurderes som uklare

polylactic-polyglycolic syremembran (Resolut XT)					
Richard 2006	Randomisert kontrollert forsøk	47 barn med enkeltsidig totalspalte	Sammenligning av to forskjellige sekvenser av primæroperasjon for barn med enkeltsidig totalspalte: 1. Bløt gane operasjon først, med hard gane- og leppeoperasjon 3 måneder senere. 2. Leppe- og hard gane operasjon først, med bløt gane operasjon 3 måneder senere.	Horisontalt overbitt, vektøkning, tale og velofaryngeal funksjon, og forandringer i overkjevebuen mellom første og andre operasjon	Moderat – 21 % av pasientene ble tapt ved oppfølging.
Robertso 1974	Kontrollert før- og etterstudie	40 barn med enkeltsidig totalspalte	Sammenligning av tidlig lukning av den harde ganen med sen lukning.	Tannbuebredde- og lengde og målinger på skallerøntgenbilder i 4,5års alder	Lav – ingen reliabilitetstesting eller eventuell blinding rapportert
Robertson and Jolleys, 1968	Kontrollert før- og etterstudie	56 barn med enkelt- eller dobbeltsidig totalspalte	Sammenligne tidlig bentransplantasjon ved 15 måneders alder mot ingen bentransplantasjon. Begge grupper hadde preoperativ forming, operasjon av leppe- og den bløte ganen ved 3 måneders alder og operasjon av den harde gane ved 11 måneders alder.	Relasjoner mellom over- og underkjeven ble målt på skallerøntgenbilder og gipsmodeller og overbitt, underbitt og kryssbitt ble registrert.	Lav – barna ble fordelt i grupper ved matching på spaltetype og alvorlighetsgrad, uklar reliabilitet av utfallsmål og om de var blindet.  Forsøket måtte stoppes av etiske grunner før alle ble operert (14 av 28 barn inkludert for operasjon ble operert før studien ble stoppet).
Jolleys 1972	Se Robertson and Jolleys, 1968. Oppfølgingsstudie 5 år senere av de 14 parene der en fra hvert par hadde blitt operert. Denne publikasjonen er ikke ytterligere behandlet i denne rapporten.				
Robertson 1983	Se Robertson and Jolleys, 1968.  24 av opprinnelig 56 pasienter ved 11 års- oppfølgingen				For kvalitetsbedømming se over – etter 11 år var det 24 pasienter av de 28 som hadde rukket å bli operert, med sine kontroller, som ble fulgt opp. Opprinnelig hadde studien inkludert 56 barn.
Pamplona 1996a	Randomisert kontrollert forsøk	29 barn med enkeltsidig totalspalte, velofaryngeal insuffisiens (VPI) og kompensatorisk artikulasjon (KA). Barna måtte ha gjennomgått de kirurgiske inngrepene som var rutine ved klinikken, ikke ha fistler, ha normal hørsel, behov for språkerapi måtte være påvist innen alder 42 måneder til 9 år, språkutviklingen måtte være innen normalområdet med grunnlag i en rekke	Gruppe 1: Taletrening for å korrigere KA inntil artikulasjon var normal under sammenhengende tale. Da fikk de en faryngeallapp for å korrigere VPI. Gruppe 2: Taletrening til korreksjon av KA under artikulasjon av isolerte fonemer. Da fikk de en faryngeallapp for å korrigere VPI. Etter operasjonen fortsatte taletreningen for den resterende KA inntil artikulasjonen var normal.	Størrelse av defekten i velofarynks, total tid for taletrening, alder når taletreningen begynte.	Lav – uklart om tilfresstillende randomisering, uklart om skjult fordeling, uklart om blinding ved måling av utfall, ingen reliabilitetstesting av utfallsmålingen rapportert

tester					
Ping 2001	Randomisert kontrollert forsøk	40 pasienter i alderen 3,5 - 14 år med spalte i den harde gane	HA ben-pulver og ben-sement blandet og implantert i spalten i den harde gane sammenlignet med vanlig gane-operasjon.	Antall personer medforbedret uttale og antall personer med rhinisme	Lav – uklart randomiseringssekvens, uklart om fordelingen var skjult, uklart om utfallene var reliable og om måling ble blindet.
Spauwen 1992	Randomisert kontrollert forsøk	20 barn med med en hvilken som helst type ganespalte	Sammenligne resultater av von Langenbecks og Furlows teknikk for ganespalte-operasjon.	Tale (nasalitet, nasal luftlekkasje, artikulasjonsavvik) og språk, forekomst av dobbeltsidig kronisk otitis media	Lav – Uklart randomiseringsprosedyre og om den var skjult, uklart om blinding av de som målte utfall ble brukt og ingen reliabilitetstesting.
VPI Surgical Trial Group 2005	Randomisert kontrollert forsøk	97 deltagere i alderen 3 til 25 år med operert leppe-kjeve-ganespalte eller isolert ganespalte og velofaryngeal insuffisiens. Innrullert fra 5 sentre.	103 pasienter som hadde gjennomgått primær spaltelukning som nå ble randomisert til faryngeallapp eller sfinkter-faryngoplastikk	Velofaryngeal funksjon (resonans)	Høy – Skjult randomisering, blinding, forsøk på å sikre reliabiliteten av utfallsmål og god oppfølging.
Wada 1990	Randomisert kontrollert forsøk	45 barn med enkelt- eller dobbeltsidig total leppe- kjeve-ganespalte	Harde og bløte gane lukket i en operasjon med push-back teknikk i 20 måneders alder sammenlignet med gane-lukning basert på Perko-teknikk der den bløte ganen ble lukket ved 20 måneders alder og den harde gane ble lukket ved 5 år og 10 måneder. Barna i den siste gruppa fikk en ganeplate fra 30 måneders alder inntil den harde ganen ble lukket.	Kjevevekst	Lav – Uklart randomiseringsprosedyre og om den var skjult, uklart om måling av utfall var blindet.
Whitaker 1972	Randomisert kontrollert forsøk	35 barn i alderen 4-16 år med påvist velofaryngeal insuffisiens og med behov for en faryngeal lapp. En gruppe med oppadbasert og en med nedadbasert lapp.	Den oppadbaserte faryngeal-lappen ble plassert høyt, i overkant, på den nasale siden av den bløte ganen. De nedadbaserte lappene ble satt inn på den orale siden godt innåfor den muskulære delen av ganen.	Velofaryngeal insuffisiens, artikuleringsavvik, hørsel, hyponasalitet, og komplikasjoner	Moderat - uklare punkter var blinding og reliabilitetstesting, som ikke ble rapportert.
Wray 1979	Kvasirandomisert etter fødseldato	47 barn med enkelt- eller dobbeltsidig totalspalte, eller isolert ganespalte	Sammenligning av tre teknikker for kirurgisk lukning av ganen: Wardill-Kilner, Langenbeck og Langenbeck med faryngeallapp (oppadbasert lapp)	Hendelser under operasjonen, på oppvåkningsrommet og postoperativt	Lav – kvasirandomisering etter fødseldato kan resultere i seleksjonsbias, uklart om optellinger av hendelser var blindet.
Holtmann 1983	Kvasirandomisert etter fødseldato	35 barn med inkomplett eller komplett enkeltsidig leppespalte	Sammenligning av triangular og rotation advancement teknikk for enkeltsidig leppespalte	Neseskjevhet, vertikal leppelengde, lepperødt, utseende av leppe og nese, arrevev, anbefalinger av sekundærkirurgi	Lav - kvasirandomisering etter fødseldato kan resultere i seleksjonsbias, uklart om målinger var blindet og om utfallsmål var pålitelige.
Holtmann 1984	Se Wray 1979	Det samme pasientmaterialet som ble brukt av Wray 1979, men med 15 pasienter til=62	Se Wray 1979	Velofaryngeal funksjon	Lav - kvasirandomisering etter fødseldato kan resultere i seleksjonsbias, blinding brukt men ukjent reliabilitet av utfallsmål.
Ysunza 1998	Randomisert kontrollert forsøk		Gane-faryngoplastikk med minimale insisjoner ved 6 mnd sammenlignet med samme operasjon ved 12 mnd	Velofaryngeal funksjon, artikulasjon og kjevevekst	Moderat – trekk for uklart randomiseringsprosedyre og uklart om den var skjult (mangler data for kjevevekst)

Ysunza 2001	Randomisert kontrollert forsøk	72 barn med submukøs ganespalte med velofaryngeal insuffisiens med eller uten kompensatorisk artikulasjon	Gane-faryngoplastikk med minimale insisjoner for submucøse ganespalte sammenlignet med en gruppe med samme operasjon, men som i tillegg får en skreddersydd faryngeallapp eller sfinkter-faryngoplastikk	Totalt velofaryngealt lukke eller ikke	Moderat – trekk for uklarerhet om fordelingen ble gjort skjult.
(Ysunza 2002	Randomisert kontrollert forsøk Antagelig 50 av de 70 pasientene som er inkludert i Ysunza 2004	50 barn enkeltsidig totalspalte med velofaryngeal insuffisiens etter spaltelukning	Faryngeallapp sammenlignet med sfinkter-faryngoplastikk	Velofaryngeal funksjon	Høy – blokkrandomisering, tilfredsstillende og skjult randomiserings-prosedyre, reliabilitetstiltak i målinger og blinding og komplett oppfølging)
Ysunza 2004	Randomisert kontrollert forsøk Antagelig 50 av pasientene fra Ysunza 2002, pluss 20 til.	70 barn med residual velofaryngeal insuffisiens	Faryngeallapp sammenlignet med sfinkter-faryngoplastikk	Velofaryngeal funksjon	Høy – uklart om fordelingen ble gjort skjult, men vi antar at samme prosedyre ble fortsatt som var etablert i Ysunza 2002, blindet og oppfølging komplett
Yu 2001	Randomisert kontrollert forsøk	96 barn med total ganespalte	Sammenligne resultater av von Langenbecks og Furlows teknikk for ganeoperasjon	Velofaryngeal funksjon	Lav - uklar randomiseringsprosedyre og om den var skjult, blinding ikke rapportert, reliabilitets-testing ikke rapportert. 5 kirurger involvert. Stort materiale og god oppfølging.

## Kjeveortopedi

**Tabell 3 Beskrivelse av publikasjoner**

Studie (ref)	Design	Populasjon	Intervensjon/sammenlikning	Utfall	Kvalitetsvurdering med begrunnelse
Liou 2005	Kontrollert før- og etterstudie	26 barn med enkeltsidig totalspalte	Gruppe 1: én ukes rask utvidelse av overkjeven (1 mm/dag) fulgt av 5 måneder og 3 uker med protraksjon av overkjeven. Gruppe 2: 9 uker hvor overkjeven ble vekselvist utvidet så kontrahert, etterfulgt av 3 måneder og 3 uker med protraksjon av overkjen. To-leddete ekspansjonsapparat og intraoralt apparat for å dra overkjeven fremover (protraksjon) ble brukt i begge grupper.	Fremoverflytting av overkjeven målt på skallerøntgenbilder	Lav – uklart hvor mange pasienter som ble målt ved post-test og om de som målte var blindet.

## Intervensjoner for mating

**Tabell 4 Beskrivelse av publikasjoner for matingsprosedyrer**

Studie (ref)	Design	Populasjon	Intervensjon/sammenlikning	Utfall	Kvalitetsvurdering med begrunnelse
Glenny 2004	Systematisk oversikt fra Cochrane	Barn født med leppespalte, ganespalte eller leppe- og ganespalte	Intervensjoner for å mate barna: flasker, kopper, skjeer, pumper, stillinger, amming, ganeplater, råd og veiledning	Vekstmål, utvikling, foreldres fornøydheth	Høy – tilfredsstillende nesten alle punkter i sjekklista
Masarei 2007  (Behandlet under effekt av preoperativ forming)	Randomisert kontrollert studie med minimalisering	34 barn med enkeltsidig totalspalte og 16 barn med isolert ganespalte	Ganeplate laget etter avtrykk av overkjeven innen 2 uker etter fødsel. Barn med totalspalte fikk ny plate etter operasjon av leppe og fremre gane ved 12 uker, mens barn med isolert ganespalte fikk ny plate ved behov. Lukning av ganen ble gjort ved 6 måneders alder.	Kun vekt som rapporteres her, men for øvrig: Oral-motorisk ferdighet, svelgemønster, andre antropometriske mål	Lav - Svak implementering og dårlig oppfølging ved 12 måneder, bedre ved 3 måneder

## Intervensjoner for å utvikle talen

**Tabell 5 Beskrivelse av publikasjoner**

Studie (ref)	Design	Populasjon	Intervensjon/sammenlikning	Utfall	Kvalitetsvurdering med begrunnelse
Pamplona 1996b og Pamplona 2000	Randomisert kontrollert forsøk	21 barn (som hadde økt til 41 barn i 2000-studien) med enkeltsidig totalspalte, ingen velofaryngeal insuffisiens (VPI). Barna var operert etter klinikkens rutiner, hadde ikke fistler, var mellom 3-5 år, hadde normal hørsel, men språkutvikling under normalt (dvs med en skåre fra 5-7 på BELE test for lingvistisk utvikling)	Taletrening med mor til stede sammenlignet med taletrening uten mor til stede (barna var målgruppa).	Barnets lingvistiske nivå	Lav - uklart om tilfredsstillende randomisering, uklart om skjult fordeling, uklart om blinding ved måling av utfall, ingen reliabilitetstesting av utfallsmålingen rapportert
Pamplona 1999	Randomisert kontrollert forsøk	29 barn med enkeltsidig totalspalte, operert etter klinikkens rutiner, ingen fistler, alle hadde VPI og KA, alderen var 3-7 år, de hadde normal hørsel og normal språkutvikling	Fonologisk taletrening sammenlignet med artikulatork og fonetisk taletrening	Nødvendig tid gått med til å korrigere KA	Lav til moderat – uklart om metoden for generering av randomiseringssekvens var tilfredsstillende, uklart om fordelingen var skjult, deltakere analysert som den gruppa de ble randomisert til, like grupper ved start, blinding ved utfallsmåling og komplett oppfølging. Samme lærer for begge intervensjonsgrupper.
Pamplona 2001	Randomisert kontrollert forsøk	59 barn med enkelt- eller dobbeltsidig	Taletrening med mor til stede sammenlignet med	Et sammensatt mål for mors kommunikative stil	Lav til moderat – uklart om metoden for generering av



		totalspalte, gjennomgått rutinemessige operasjoner ved sentret, ingen fistler, normal hørsel, ingen VPI, men med moderat forsinket språkutvikling. Alder varierte fra 3 til 4 år og 8 måneder	taletrening uten mor til stede (mødrene var målgruppa).	og interaksjonsmåte	randomiseringssekvens var tilfredsstillende, uklart om fordelingen var skjult, men deltakere analysert som den gruppa de ble randomisert til, det var like grupper ved start, blinding ved utfallmåling og komplett oppfølging. Samme lærer for begge intervensjonsgrupper.
Pamplona 2004	Randomisert kontrollert forsøk	30 barn med enkeltsidig totalspalte, gjennomgått rutinemessige operasjoner ved sentret, påvist VPI og KA, ingen fistler og normal hørsel, ingen neurologiske mangler eller språkforstyrrelser, barnas alder 3-7år	Fonologisk taletrening sammenlignet med naturalistisk taletrening	Nødvendig tid for korrigering av KA	Moderat – randomiseringsmetode oppgitt, men ikke om implementeringen av den var skjult, like grupper ved start og ingen som byttet gruppe underveis, blinding av utfallmåling, komplett oppfølging. Ingen rapportert reliabilitetstesting. Samme lærer for begge grupper.
Pamplona 2005	Kontrollert før- og etterstudie	90 barn med enkeltsidig totalspalte, gjennomgått rutinemessige operasjoner ved sentret, påvist VPI og KA, ingen fistler, normal hørsel, ingen neurologiske mangler eller språkforstyrrelser. Alder 5,7 år i i eksperimentgruppa (taletrening i sommerleir) og 5,8 år i kontrollgruppa	Sommerleir med taletrening 4 t pr dag (5 dager) i 3 uker sammenlignet med taletrening gitt over ett år: 2 ganger i uka å 1 time. 45 barn i hver gruppe	Antall pasienter med korrigert KA	Moderat– gruppene var like ved oppstart også for utdannings- og sosioøkonomiske utfallsmål, full oppfølging, kontrollgruppe ikke påvirket av eksperimentgruppe – men utfallsmålene kan ikke sies å være objektive (uenig) og de ble heller ikke reliabilitetstestet. Mål: antall barn med normal artikulasjon.

## Otitis media

**Tabell 6 Beskrivelse av tiltak for behandling av OME**

Studie (ref)	Design	Populasjon	Intervensjon/sammenlikning	Utfall	Kvalitetsvurdering med begrunnelse
Hornigold 2008	Randomisert kontrollert multisenter-studie som tidligere ble rapportert i Grant 1988 og Robinson 1992, men da bare om frekvens av otitis media, - derfor ikke ytterligere beskrevet her.	22 voksne (med operert leppe-kjeve-ganespalte eller isolert ganespalte) av de 130 barna som deltok i opprinnelig studie ble kontaktet. Bare 7 villige til å delta i denne oppfølgingsstudien.	Ventilasjonsrør i ett øre sammenlignet med øret uten ventilasjonsrør	Otoskopi, hørsel (audiometri)	Lav – sier ikke noe om randomiseringsprosedyre eller om den var blindet, ingen reliabilitetstesting og dårlig oppfølging av de 22 pasientene (7 pasienter)
Liu 2004	Kontrollert før- og etterstudie	19 barn med ganespalte, alder ca 5.8 år	Ventilasjonsrør i øret med dårligst hørsel sammenlignet med øret med bedre hørsel og uten ventilasjonsrør	Terskelverdi for hørsel (pure tone threshold)	Lav - sparsommelig rapportert så vanskelig å bedømme: blinding ikke rapportert, ingen reliabilitetstesting

# Vedlegg 3

**Tabell 7 Resultater**

Study	Bennun 1999	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft lip and palate clinic, Buenos Aires and Rosario,
	<i>Country</i>	Argentina
	<i>Aim (as described in the article)</i>	1. To highlight the importance of the early treatment as a way to prevent the progression of the nasal deformity. 2. To demonstrate the nasal remodeling and confirm the obtained columellar engation. 3. To suggest the use of the nasal component added to the occlusal prostheses as a presurgical procedure to avoid or decrease the need for the primary nasal reconstruction. 4. To confirm through extensive follow-up the hypothesis that a better and permanent nasal nostril symmetry and the absence of the alar cartilage luxation can be achieved with our method.
	<i>Study design</i>	Controlled before and after study
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Unknown
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	6 years
Intervention		An occlusal prostheses with a nasal component compared to a prostheses without nasal component
	<i>N total</i>	91
	<i>N control (IO - nasal component)</i>	47 (23 girls, 24 boys) 48 6 year old children without cleft (not considered here)
	<i>N intervention (IO +nasal component)</i>	44 (22 girls, 22 boys)
	<i>N lost to follow-up</i>	Not reported
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	IO +nasal component: 2 days IO - nasal component: 15 days
	<i>Sex</i>	45 girls, 46 boys
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Unilateral complete cleft lip and palate with no co-existing craniofacial mafformations or syndromic entities
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Similar groups at baseline</i>	NOT CLEAR
	<i>Follow up</i>	NOT CLEAR
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE
	<i>Blinded assessment</i>	NOT CLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW

	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	NOT CLEAR Variance analysis for repeated measurements, Tukey's test																																																							
	<i>Power calculation description</i>	No																																																							
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Six surface measurements to compare the rates of growth and development of the nasal region: SN-PRN Nasal tip protrusion SN-CNF Columellar non-cleft-side length SN-CF Columellar cleft-side length SN-SN Columellar width AL-AL Nose width N-PRN Nasal length																																																							
	<i>Means of Six Surface Measurements at 6 years for Patients Treated (+) and Not Treated Presurgically (-)</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">Girls</th> <th colspan="3">Boys</th> </tr> <tr> <th>-</th> <th>+</th> <th>sign</th> <th>-</th> <th>+</th> <th>sign</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SN-PRN</td> <td>9.44</td> <td>10.80</td> <td>p&lt;0.01</td> <td>10.45</td> <td>11.56</td> <td>p&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>SN-CNF</td> <td>6.80</td> <td>7.51</td> <td>p&lt;0.01</td> <td>7.00</td> <td>8.36</td> <td>p&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>SN-CF</td> <td>5.43</td> <td>7.14</td> <td>p&lt;0.01</td> <td>5.88</td> <td>8.33</td> <td>p&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>SN-SN</td> <td>5.80</td> <td>6.15</td> <td>p&lt;0.01</td> <td>6.23</td> <td>7.59</td> <td>p&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>AL-AL</td> <td>28.42</td> <td>28.76</td> <td>ns</td> <td>28.02</td> <td>30.20</td> <td>p&lt;0.01</td> </tr> <tr> <td>N-PRN</td> <td>29.61</td> <td>29.68</td> <td>ns</td> <td>28.95</td> <td>30.34</td> <td>p&lt;0.01</td> </tr> </tbody> </table>		Girls			Boys			-	+	sign	-	+	sign	SN-PRN	9.44	10.80	p<0.01	10.45	11.56	p<0.01	SN-CNF	6.80	7.51	p<0.01	7.00	8.36	p<0.01	SN-CF	5.43	7.14	p<0.01	5.88	8.33	p<0.01	SN-SN	5.80	6.15	p<0.01	6.23	7.59	p<0.01	AL-AL	28.42	28.76	ns	28.02	30.20	p<0.01	N-PRN	29.61	29.68	ns	28.95	30.34	p<0.01
	Girls			Boys																																																					
	-	+	sign	-	+	sign																																																			
SN-PRN	9.44	10.80	p<0.01	10.45	11.56	p<0.01																																																			
SN-CNF	6.80	7.51	p<0.01	7.00	8.36	p<0.01																																																			
SN-CF	5.43	7.14	p<0.01	5.88	8.33	p<0.01																																																			
SN-SN	5.80	6.15	p<0.01	6.23	7.59	p<0.01																																																			
AL-AL	28.42	28.76	ns	28.02	30.20	p<0.01																																																			
N-PRN	29.61	29.68	ns	28.95	30.34	p<0.01																																																			
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop-outs reported																																																							
Comments	Patients treated presurgically by a nasal prostheses showed a significant decrease of the severity in these deformities.																																																								

Study	Bolouri 2002	
Study description	<i>Setting</i>	Maxillofacial Clinic, University of Kiel
	<i>Country</i>	Germany
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate the influence of primary velopharyngoplasty on speech and facial growth in patients with cleft lip and palate
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1980-1984
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	For speech at age 5: 18 in group 1 and 17 in group II For speech at age 18: 15 in group 1 and 16 in group II For facial growth at 5:17 in group I and 11 in group 2 For facial growth at 18 years: 16 in group I and 16 in group II
	<i>N total</i>	All patients had intravelar veloplasty (Kriens), the study group had in addition simultaneously a velopharyngoplasty according to Sanvenero-Rosselli. 48 children were randomised, 42 after one death, two secondary operations, 3 moved
	<i>N group I:</i>	21 (Kriens)
	<i>N group II:</i>	21 Kriens with velopharyngoplasty according to Sanvenero Roselli (12 complete cleft lip and palate, 9 cleft palate only)
	<i>N lost to follow-up</i>	5y follow-up: 31 - 42% 18y follow-up: 33 - 35%
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	23 months
	<i>Sex</i>	20 female, 22 male
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Cleft lip and palate and isolated cleft palate
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR

	<i>Was the procedure concealed</i>	UNCLEAR																																
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR																																
	<i>Follow up</i>	NO																																
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR																																
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR																																
	<i>Overall quality</i>	LOW																																
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Unclear																																
	<i>Main statistical analysis</i>	Not reported																																
	<i>Power calculation description</i>	No																																
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Speech, growth of upper and lower jaw (the angles SNA, ML-NL)																																
	<i>Results at 18 years</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Primary Velopharyngoplasty (n=21)</th> <th>Control (n=21)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Number with rhinophonia</i></td> <td>7/16 (44%)</td> <td>5/15 (33%)</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td><i>Transverse growth deficit in upper jaw in mm (n=29 with vpp or total number?)</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Premolar region</i></td> <td>4.5 mm</td> <td>2.7 mm</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td><i>Molar region</i></td> <td>5.2 mm</td> <td>4.6 mm</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td><i>Mean size of angles (n=16 in each group)</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>SNA</i></td> <td>73.6</td> <td>76.2</td> <td>ns</td> </tr> <tr> <td><i>ML-NL</i></td> <td>30.1</td> <td>26.9</td> <td>ns</td> </tr> </tbody> </table>		Primary Velopharyngoplasty (n=21)	Control (n=21)	p-value	<i>Number with rhinophonia</i>	7/16 (44%)	5/15 (33%)	ns	<i>Transverse growth deficit in upper jaw in mm (n=29 with vpp or total number?)</i>				<i>Premolar region</i>	4.5 mm	2.7 mm	ns	<i>Molar region</i>	5.2 mm	4.6 mm	ns	<i>Mean size of angles (n=16 in each group)</i>				<i>SNA</i>	73.6	76.2	ns	<i>ML-NL</i>	30.1	26.9	ns
		Primary Velopharyngoplasty (n=21)	Control (n=21)	p-value																														
	<i>Number with rhinophonia</i>	7/16 (44%)	5/15 (33%)	ns																														
	<i>Transverse growth deficit in upper jaw in mm (n=29 with vpp or total number?)</i>																																	
	<i>Premolar region</i>	4.5 mm	2.7 mm	ns																														
	<i>Molar region</i>	5.2 mm	4.6 mm	ns																														
	<i>Mean size of angles (n=16 in each group)</i>																																	
	<i>SNA</i>	73.6	76.2	ns																														
	<i>ML-NL</i>	30.1	26.9	ns																														
<i>Drop-out analysis</i>	No																																	
Comments	"With regard to a potential decrease in growth of the maxilla and the disadvantages of a hindered nasal respiration, a primary velopharyngoplasty does not seem to be indicated." Few patients and loss to follow-up.																																	

Study	Chanchareonsook 2007 (Most likely part of the same study as Cheung 2006)	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft lip and palate centre
	<i>Country</i>	Hong Kong, China
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare the effect of treatment of maxillary hypoplasia in individuals with cleft palate by standard Le Fort I osteotomy advancement with that by Le Fort I distraction osteogenesis in terms of speech (resonance and nasal emission) and VP status outcomes
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	At one week and at 3 months
	Intervention	
<i>N total</i>		22
<i>N group I:</i>		10
<i>N group II</i>		12
<i>N lost to follow-up</i>		2/22 (9%)
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	13 to 45 years
	<i>Sex</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Maxillary hypoplasia associated with repaired cleft palate with or without cleft lip
	<i>Ethnicity</i>	Cantonese speaking Chinese

<b>Method</b>	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	YES, most likely a table of random numbers (Cheung 2006)	
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR	
	<i>Similar groups at baseline</i>	YES	
	<i>Follow up</i>	YES	
	<i>Reliable outcomes</i>	YES	
	<i>Blinded assessment</i>	YES, at least for speech and VP status	
	<i>Overall quality</i>	MODERATE	
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes	
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi-square	
	<i>Power calculation description</i>	No	
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	VP gap size, hypernasality, nasal emission, nasalance. Cephalometric analysis of maxillary surgical movement, nasoendoscopy examination and analysis to determine vp closure during speech production (the Cantonese Nasoendoscopy Speech Protocol), speech evaluation from speech samples, rating scales, nasometer to collect mean percentage nasalance.	
	<i>Surgical results at 3 months</i>	<i>Osteotomy (n=10)</i>	<i>Distraction (n=12)</i>
	p = 0.006	<i>Advancement</i> 3.28 mm (range 0.8 to 7.8, SD 2.2)	7.39 (range 2.4 to 14.2, SD 3.8)
	<i>Speech and velopharyngeal status at 3 months</i>		
		<i>Osteotomy (n=10)</i>	<i>Distraction (n=12)</i>
	<i>Nasoendoscopy improved</i>	4	3
	<i>Resonance decreased</i>	1	0
	<i>Nasal emission improved</i>	1	1
	<i>Nasalance improved</i>	1	1
	<i>No statistical significant differences between groups</i>		
	<i>Drop-out analysis</i>	No	
<b>Comments</b>	Operations were done by three different surgeons, decided by operation dates. Small number of subjects and short follow-up time, but otherwise a study very well conducted.		

<b>Study</b>	Chen 1999	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Craniofacial Center, Children's Hospital, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei
	<i>Country</i>	Taiwan
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To test whether a periosteal pocket filled with Surgicel can facilitate blood clot formation and stimulate bone formation in primary lip repair
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1989 to 1993
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	At 3 years of age or older
<b>Intervention</b>	Primary lip repair at the age of 3 months was performed on all, by the same surgeon. In the study group an incision was made in the periosteum at the level of the nasal floor on the affected side and a subperiosteal pocket was created under the cleft alar base and the nasal floor. The pocket was filled with Surgicel.	
	<i>N total</i>	64
	<i>N group I:</i>	32
	<i>N group II</i>	32
	<i>N lost to follow-up</i>	0
<b>Population</b>	<i>Mean /median /range age</i>	3 months

characteristics	Sex	Not reported			
	Pretreatment diagnosis	Unilateral incomplete cleft lip with a noticeable maxillary hypoplasia with asymmetry of the affected nasal floor.			
	Ethnicity	Not reported			
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR			
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR			
	Similar groups at baseline	DONE			
	Follow up	DONE			
	Reliable outcomes	DONE			
	Blinded assessment	DONE			
	Overall quality	MODERATE			
	Analysis by intention to treat	Yes			
	Main statistical analysis	Chi square			
	Power calculation description	No			
Results	Primary endpoint of study	Asymmetry of the nasal floor with a posteroinferior displacement of the alar lobule			
		<i>Surgical</i> (n=32)	<i>No Surgical</i> (n=32)	<i>p-value</i>	
		Asymmetry	8	10	>0.05
	Drop-out analysis	No			
Comments	One surgeon. Use of independent raters, but no reliability testing. Hypertrophic scarring in two patients with Surgical.				

Study	Cheung 2006 (Most likely part of same study as Chanchareonsook 2007)			
Study description	Setting	Disciplines of Oral and Maxillofacial Surgery and Orthodontics, University of Hong Kong		
	Country	Hong Kong, China		
	Aim (as described in the article)	To compare the postoperative clinical morbidities in cleft lip and palate patients treated with distraction osteogenesis versus conventional orthognathic surgery.		
	Study design	Randomised controlled trial		
	Inclusion period (year start-year end)	2002 – 2004		
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	2 and 8 weeks; 3, 6 and 12 months.		
	Intervention		Cleft maxillary distraction osteogenesis (with internal distractors) versus conventional orthognathic surgery	
<i>N total</i>		29		
<i>N group I:</i>		15		
<i>N group II</i>		14		
<i>N lost to follow-up</i>		At 12 months: 5/29 (17%)		
Population characteristics	Mean /median /range age	16 years or older		
	Sex	14 females, 15 males		
	Pretreatment diagnosis	Patients with cleft lip and palate presenting with moderate maxillary hypoplasia and needing Le Fort I osteotomy		
	Ethnicity	Not reported		
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	DONE		
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR		
	Similar groups at baseline	UNCLEAR		
	Follow up	DONE		
	Reliable outcomes	DONE		

	Blinded assessment Overall quality	UNCLEAR LOW
	Analysis by intention to treat Main statistical analysis	Yes Student's t-test
	Power calculation description	
Results	Primary endpoint of study	Morbidity, skeletal relapse measured from skull radiographs
	<i>Mean surgical movement and relapse of cleft maxillary advancement</i>	<i>Distraction (n=12)</i> <i>Conventional osteotomy (n=12)</i>
	+ , further maxillary forward movement	Horizontal movement of A point +0.6 mm, 9%
	- , backward maxillary movement (relapse)	Vertical movement of A point +0.3 mm, 4%
		Horizontal movement of P point +0.5 mm, 7%
		Vertical movement of P point +0.3 mm, 4%
	<i>p&gt;0.05 by Student's t-test of the same period between the conventional osteotomy and distraction groups</i>	
	Morbidity (complications)	3      3
	Drop-out analysis	No
Comments	Possibly partly the same patients as in Chanchareonsook 2007. Few patients. "There were no major differences in the clinical morbidities between the osteotomy and distraction groups."	

Study	Chowdry 1990	
Study description	Setting	Departments of Plastic Surgery and Paediatric Surgery, Sher-i-Kashmir Institute of Medical Sciences, Srinagar
	Country	India
	Aim (as described in the article)	To compare Millard's rotation-advancement repair and Randall's modification of Tennison's triangular flap operation.
	Study design	Randomised controlled trial
	Inclusion period (year start-year end)	1983 – 1988
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	Follow-up period varying from 1 to 6 years.
Intervention	Millard's rotation-advancement repair compared to Randall's modification of Tennison's triangular flap operation. None of the cleft lip repairs was preceded by lip adhesion procedure. (Millard DR. Cleft craft: the evolution of its surgery. Volume I, chapters 27 and 37. Boston: Little, Brown & Co, 1976. Randall P. Cleft lip. Clinics in Plastic Surgery 1975;2:215	
	N total	108
	N group I:	58
	N group II	50
	N lost to follow-up	0
Population characteristics	Mean /median /range age	Group I: 3.1 years; Group II: 2.9 years
	Sex	Not reported
	Pretreatment diagnosis	68 with complete and 40 with incomplete cleft lip, 71 with associated cleft palate
	Ethnicity	Not reported
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR
	Similar groups at baseline	YES (slightly different cleft types)
	Follow up	YES (but few patients)
	Reliable outcomes	UNCLEAR
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW

	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Yes																		
	<i>Power calculation description</i>	Chi square; Student's t-test																		
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	10 or less points given for each of the areas lip, nose and lip+nose (max 50 points for lip and 50 for nose).																		
	<i>Comparison of scores in relation to type of repair and segment</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Segment</th> <th colspan="2">Mean score <math>\pm</math>SD</th> <th rowspan="2">p-value</th> </tr> <tr> <th>Rotation advancement repair (n=58)</th> <th>Triangular flap repair (n=50)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lip</td> <td>38 <math>\pm</math> 4.96</td> <td>39.3 <math>\pm</math> 5</td> <td>&gt;0.1</td> </tr> <tr> <td>Nose</td> <td>34 <math>\pm</math> 3.95</td> <td>33.9 <math>\pm</math> 3.95</td> <td>&gt;0.8</td> </tr> <tr> <td>Lip+nose</td> <td>71.4 <math>\pm</math> 9.6</td> <td>73.2 <math>\pm</math> 12.18</td> <td>&gt;0.5</td> </tr> </tbody> </table>	Segment	Mean score $\pm$ SD		p-value	Rotation advancement repair (n=58)	Triangular flap repair (n=50)	Lip	38 $\pm$ 4.96	39.3 $\pm$ 5	>0.1	Nose	34 $\pm$ 3.95	33.9 $\pm$ 3.95	>0.8	Lip+nose	71.4 $\pm$ 9.6	73.2 $\pm$ 12.18	>0.5
		Segment		Mean score $\pm$ SD			p-value													
			Rotation advancement repair (n=58)	Triangular flap repair (n=50)																
		Lip	38 $\pm$ 4.96	39.3 $\pm$ 5	>0.1															
Nose	34 $\pm$ 3.95	33.9 $\pm$ 3.95	>0.8																	
Lip+nose	71.4 $\pm$ 9.6	73.2 $\pm$ 12.18	>0.5																	
<i>Incidence of scar hypertrophy</i>																				
Patients who developed scar hypertrophy 5 (8.6%)      2 (4.0%)																				
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop outs																		
Comments	Same surgeon for all operations. Well structured paper, but several unclear items. No statistically significant differences between results from rotation-advancement and triangular flap repairs.																			

Study	De Almeida 2004	
Study description	<i>Setting</i>	Hospital for Craniofacial Anomalies Rehabilitation, University of São Paulo
	<i>Country</i>	Brazil
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare the results of two different surgical procedures on deepening of the labial sulcus
	<i>Study design</i>	Controlled before and after
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	4 to 10 months
Intervention	All patients had secondary bone grafting first. The experimental group underwent vestibuloplasty and used a removable retention splint for 30 days, whereas the control group underwent a vestibuloplasty only.	
	<i>N total</i>	10
	<i>N group I:</i>	5
	<i>N group II</i>	5
	<i>N lost to follow-up</i>	None reported
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	8 to 17 years: Mean for experimental group: 10.8; mean for control group: 12.4 years
	<i>Sex</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Patients with repaired cleft lip and palate
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR
	<i>Follow up</i>	YES
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Yes Variance
	<i>Power calculation description</i>	No
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Sulcus depth



		Vestibuloplasty with retention splint	Vestibuloplasty only	Statistical significance
	Sulcus depth gain	4.86	3.16	ns
	Drop-out analysis	No dropouts reported		
Comments	"Because no statistically significant differences could be detected between groups and because clinical observations showed better results for patients undergoing vestibuloplasty with a removable retention splint for 30 days, a larger number of patients must be submitted to this evaluation to draw more consistent results." Very few patients.			
Study	De Silva Amaratunga, 2004			
Study description	Setting	Faculty of Dental Sciences, University of Peradeniya, Peradeniya		
	Country	Sri Lanka		
	Aim (as described in the article)	To determine whether Millard's and Cronin's methods of cleft lip repair could be combined to retain the advantages and eliminate the disadvantages of each method.		
	Study design	Randomised controlled trial		
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported		
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	3 months		
Intervention		Group I: Millard's method Group II: Cronin's method Group III: A modified Millard incision and a 2 mm triangular flap placed 1 mm above the white roll. Muscle repair was done in all 3 methods		
	N total	59		
	N group I	18		
	N group II	21		
	N group III	20		
	N lost to follow-up	None		
Population characteristics	Mean /median /range age	70-140 days		
	Sex	37 boys; 22 girls		
	Pretreatment diagnosis	Unilateral cleft lip and palate		
	Ethnicity	Not reported		
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR		
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR		
	Similar groups at baseline	DONE		
	Follow up	DONE		
	Reliable outcomes	UNCLEAR		
	Blinded assessment	UNCLEAR		
	Overall quality	LOW		
	Analysis by intention to treat	Yes		
	Main statistical analysis	Student's t-test		
Power calculation description	No			
Results	Primary endpoint of study	Nostril width and height, philtral height and width, vermilion height, Cupid's bow width and height		
	Cleft lip component symmetry index average scores in each treatment group	Millard (n=18)	Cronin (n=21)	Combined (n=20) p-value
	Nostril width	95.7	98.6	95.3 p<0.01 for Cronin
	Nostril height	93.1	92.5	91.7 ns for any comparison
	Philtral height	88.2	98.7	98.3 p<0.01 for Millard

	<i>Vermillion height</i>	87.3	97.1	96.5	<i>p</i> <0.01 for Millard
	<i>Cupid's bow width</i>	95.3	99.6	96.4	<i>ns</i> for any comparison
	<i>Cupid's bow height</i>	76.5	86.1	87.2	<i>p</i> <0.01 for Millard
	<i>Philtral width</i>	97.4	111.3	96.8	<i>p</i> <0.01 for Cronin
	<i>Drop-out analysis</i>	No dropouts			
Comments	All patients operated by one surgeon. Author's conclusion: The advantages of Millard's and Cronin's methods could be retained and the disadvantages eliminated to a great degree by combining the two methods. A basic muscle repair could also be included in the new combined method.				

#### The DUTCH CLEFT study:

Prahl 2001, Prahl 2003, Prahl 2005 and Prahl 2006, Bongaarts 2004, Bongaarts 2006, Konst 1999, Konst 2000, Konst 2003 a, Konst 2003 b and Konst 2004 are all reports on different outcomes from the same study, the Dutchcleft study.

Study	DUTCH CLEFT: Prahl 2001 and Bongaarts 2006		
Study description	<i>Setting</i>	Three participating academic cleft palate centres: Nijmegen, Amsterdam and Rotterdam	
	<i>Country</i>	The Netherlands	
	<i>Aim (as described in the article)</i>	What is the effect of infant orthopedics compared to no infant orthopedics on maxillary arch dimensions until 18 months of age?	
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial	
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1993 – 1996	
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	2 weeks – 78 weeks Bongaarts: 6 years 45 of 54 (83%)	
Intervention	Infant orthopaedics based on a modified Zürich approach compared to no plate: A plate made of a compound of soft and hard acrylic, fabricated on a plaster cast, with a small extension into the cleft nose, was worn at all times, except when being removed for cleaning once a day, and then reinserted. The plate covered the palate and the alveolar ridges and obtruded the cleft in the hard and soft palate. The plate was worn from about 2 weeks after birth until surgical closure of the soft palate at 12 months. (Otherwise, all interventions were the same : Lip surgery by Millard technique at 18 weeks; soft palate closure at 52 weeks by a modified Von Langenbeck procedure; hard palate repaired at 9 years of age and all children received speech and language therapy after 3 years of age.)		
	<i>N total</i>	54	
	<i>N control (IO-)</i>	27	
	<i>N intervention (IO+)</i>	27	
	<i>N lost to follow-up</i>	5 as reported in flow chart, but the number of patients with data at follow-up as reported in tables varies between 35 – 81% between outcomes for Prahl 2001 and between 67 – 81% in Bongaarts 2006.	
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	From day of birth until 13 days after birth	
	<i>Sex</i>	41 boys; 13 girls	
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic complete unilateral cleft lip and palate (excluding those with Somonart's band), infants born at term, both parents fluent in Dutch language	
	<i>Ethnicity</i>	Caucasian	
Method		Prahl 2001	Bongaarts 2006
	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	DONE	
	<i>Was the procedure concealed?</i>	DONE	
	<i>Follow up</i>	NOT DONE (for some outcomes)	NOT DONE (for some outcomes: 67-81%).
	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE	DONE
	<i>Reliable outcomes:</i>	DONE	DONE

	<i>Blinded assessment</i>	DONE	DONE
	<i>Overall quality</i>	LOW/MODERATE	MODERATE
	<i>Analysis by intention to treat</i>	No	
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test	
	<i>Power calculation description</i>	Yes	
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Alveolar cleft width (P'L') Anterior arch depth (I/CC') and transverse dimensions (CC', TT') Vertical slope of the palate (13QQ' and 12QQ'), position of the maxillary segments (MTC', MTC, TMI) Arch length 'No data' – reference points not available in 6-year-olds, e.g. P, L, T and Q.	
	<i>Number, means and standard deviations of dimensions (in mm or degrees) for IO- and IO+ (bold). IO=Infant orthopedics.</i>	78 weeks (fra Prah 2001) (n) mean (SD)	6 years (fra Bongaarts 2006) (n) mean (SD) 95% CI
	P'L'	24 2.6 (3.5) 20 2.0 (2.9)	no data (not possible)
	I/CC'	20 9.8 (1.6) 19 10.0 (1.7)	20 12.02 (2.16) 21 12.49 (1.93) -1.77 to 0.81
	CC'	20 29.8 (3.0) 19 30.3 (3.9)	22 27.16 (2.70) 22 26.76 (2.73) -1.25 to 2.06
	TT'	18 36.0 (3.0) 14 34.5 (2.7)	18 42.63 (2.99) 19 40.27 (4.52) -0.22 to 4.93
	13QQ'	18 38.5 (8.3) 19 37.1 (6.0)	no data (not possible)
	12QQ'	18 59.2 (6.6) 19 57.7 (11.6)	no data (not possible)
	MTC'	18 86.2 (3.8) 14 87.6 (4.9)	18 69.96 (4.39) 19 73.11 (5.04) -6.31 to 0.17
	MTC	18 77.4 (5.1) 14 80.1 (5.7)	18 43.17 (3.98) 19 43.46 (6.98) -4.11 to 3.52
	TMI	18 87.4 (4.1) 14 86.7 (4.0)	no data (not possible)
	Arch length	12 82.0 (4.4) 7 82.9 (6.6)	22 94.66 (7.49) 22 95.88 (7.83) -5.90 to 3.44
	<i>Drop-out analysis</i>	No	
Comments	7 surgeons performed surgery, 3 orthodontists. None of the differences between groups were statistically significant for any of the outcomes, neither at 78 weeks nor at 6 years. Authors' conclusion: Infant orthopaedics as a tool to improve maxillary arch form could be abandoned.		

Study	DUTCH CLEFT: Prah 2003 and Bongaarts 2006 Part of the Prah 2001 study	
Study description	<i>Setting</i>	See Prah 2001
	<i>Country</i>	The Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To study the effects of infant orthopedics (IO) on maxillary arch form and position of the alveolar segments at 78 weeks and 6 years
	<i>Study design</i>	
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	Prah 2 weeks – 78 weeks Bongaarts 6 years
Method	<i>Prah 2003</i>	<i>Bongaarts 2006</i>
	<i>Follow up</i>	<i>DONE (83%)</i>
	<i>Reliable outcomes:</i>	<i>DONE</i>
	<i>Blinded assessment</i>	<i>DONE</i>
	<i>Overall quality</i>	<i>HIGH/MODERATE</i>

	<i>Analysis by intention to treat</i>	Not mentioned																																																																																				
	Main statistical analysis	Student t-test and Chi-square																																																																																				
	Power calculation description																																																																																					
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Relationships of the alveolar segments: No contact and no overlap: NC-NO No contact and overlap: NC-O Contact and no overlap: C-NO Contact and overlap: C-O																																																																																				
	<i>Number (n) and percentages (%) of the different arch forms for both groups IO- and IO+ (bold). IO=Infant orthopedics.</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">78 weeks (fra Prah 2003)</th> <th colspan="3">6 years (fra Bongaarts 2006)</th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>n</i></th> <th><i>%</i></th> <th><i>n</i></th> <th><i>%</i></th> <th><i>95% CI</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NC-NO</td> <td>6</td> <td>25.0</td> <td>1</td> <td>4.3</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>7</td> <td>30.4</td> <td>0</td> <td>0.0</td> <td>-4 to 12.7</td> </tr> <tr> <td>NC-O</td> <td>4</td> <td>16.7</td> <td>4</td> <td>17.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>1</td> <td>4.3</td> <td>2</td> <td>9.1</td> <td>-11.3 to 27.9</td> </tr> <tr> <td>C-NO</td> <td>4</td> <td>16.7</td> <td>3</td> <td>13.0</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>5</td> <td>21.7</td> <td>6</td> <td>27.3</td> <td>-37.4 to 8.9</td> </tr> <tr> <td>C-O</td> <td>10</td> <td>41.7</td> <td>15</td> <td>65.2</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>10</td> <td>43.5</td> <td>14</td> <td>63.6</td> <td>-26.4 to 29.6</td> </tr> <tr> <td>NC-NO and C-NO</td> <td></td> <td></td> <td>4</td> <td>17.4</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>6</td> <td>27.3</td> <td>-34.1 to 14.3</td> </tr> <tr> <td>NC-O and C-O</td> <td></td> <td></td> <td>19</td> <td>82.6</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>16</td> <td>72.7</td> <td>-14.3 to 34.1</td> </tr> </tbody> </table>		78 weeks (fra Prah 2003)		6 years (fra Bongaarts 2006)				<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>95% CI</i>	NC-NO	6	25.0	1	4.3			7	30.4	0	0.0	-4 to 12.7	NC-O	4	16.7	4	17.4			1	4.3	2	9.1	-11.3 to 27.9	C-NO	4	16.7	3	13.0			5	21.7	6	27.3	-37.4 to 8.9	C-O	10	41.7	15	65.2			10	43.5	14	63.6	-26.4 to 29.6	NC-NO and C-NO			4	17.4					6	27.3	-34.1 to 14.3	NC-O and C-O			19	82.6					16	72.7	-14.3 to 34.1
	78 weeks (fra Prah 2003)		6 years (fra Bongaarts 2006)																																																																																			
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>95% CI</i>																																																																																	
NC-NO	6	25.0	1	4.3																																																																																		
	7	30.4	0	0.0	-4 to 12.7																																																																																	
NC-O	4	16.7	4	17.4																																																																																		
	1	4.3	2	9.1	-11.3 to 27.9																																																																																	
C-NO	4	16.7	3	13.0																																																																																		
	5	21.7	6	27.3	-37.4 to 8.9																																																																																	
C-O	10	41.7	15	65.2																																																																																		
	10	43.5	14	63.6	-26.4 to 29.6																																																																																	
NC-NO and C-NO			4	17.4																																																																																		
			6	27.3	-34.1 to 14.3																																																																																	
NC-O and C-O			19	82.6																																																																																		
			16	72.7	-14.3 to 34.1																																																																																	
	<i>Drop-out analysis</i>	No.																																																																																				
Comments	None of the differences in occlusion were statistically significant. Authors state that 45 children were available for evaluation at the age of 78 weeks and at 6 years (83%) follow-up. NC-NO, og NC-O etc are different categories of alveolar overlap. A patient can only be categorised to one group. 17% lost to follow-up at 6 years.																																																																																					

Study	DUTCH CLEFT: Bongaarts 2004 Part of the Prah 2001 study	
Study description	<i>Setting</i>	See Prah 2001
	<i>Country</i>	The Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To evaluate the effect of infant orthopedics on the occlusion of the deciduous dentition in patients with unilateral cleft lip and palate
	<i>Study design</i>	
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	
	Mean / median /minimum / max Period of follow-up	4 and 6 years
Method	<i>Follow up</i>	DONE (69-83%)
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE
	<i>Blinded assessment</i>	DONE
	<i>Overall quality</i>	HIGH/MODERATE
	<i>Analysis by intention to treat</i>	No
	<i>Main statistical analysis</i>	Student t-test
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Dental arch relationships: a) 5-year-old index (group) b) Overjet (mm) c) Overbite (%)

	IO+	IO-	
	n	Mean (SD)	n Mean (SD) p
d) Sagittal occlusion, overall (pt)			
e) Sagittal occlusion, cleft side (pt)			
f) Sagittal occlusion, noncleft side (pt)			
g) Transverse occlusion, overall (pt)			
h) Transverse occlusion, cleft side (pt)			
i) Transverse occlusion, non-cleft side (pt)			
<i>IO = patients treated with infant orthopedics.</i>			
<i>IO- = patients not treated with infant orthopedics.</i>			
<i>Means and SD of the measured variables for IO+ and IO- at age 6 years.</i>	a) 20	2.23 (0.84)	21 2.16 (0.85) 0.80
	b) 20	1.30 (1.15)	20 1.30 (1.68) 1.00
	c) 17	23.97 (34.90)	20 15.17 (39.87) 0.48
	d) 22	1.02 (1.14)	23 1.21 (1.07) 0.56
	e) 22	1.57 (1.77)	23 1.68 (1.37) 0.80
	f) 22	0.47 (0.78)	23 0.74 (1.23) 0.38
	g) 22	-3.02 (3.34)	23 -3.52 (3.77) 0.64
	h) 22	-2.63 (2.51)	23 -2.76 (2.77) 0.86
	i) 22	-0.40 (1.75)	23 -0.76 (1.70) 0.48
<i>The differences between IO+ and IO- were tested with t tests. The level of significance is indicated with p values. N varies because of incidental missing values.</i>			
<i>Drop-out analysis</i>	Two IO+ children hardly used the plate and in one case the plate was mistakenly worn until 78 weeks. These children remained in the IO+ group based on the intention-to-treat principle. There were 44 patients at 4 y and 45 patients at 6y for follow up (81 % and 83% follow-up). No drop-out analysis were made.		
Comments	None of the differences in occlusion were statistically significant		
Study	DUTCH CLEFT: Konst 1999 Part of the Prahil 2001 study. Speech development was measured at 18 months (Konst 1999), 2.5 years (Konst 2000), 3 years (Konst 2003 a) and at 6 years Konst 2003 b).		
Intervention	See Prahil 2001		
N total	43		
N control (IO-)	19		
N intervention (IO+)	19		
N lost to follow-up	16 (30% was not included in the analysis because data were not available)		
Method	<i>Follow up</i> NOT DONE (70% of total number) <i>Reliable outcomes:</i> DONE <i>Blinded assessment</i> NOT DONE <i>Overall quality</i> LOW - Subsample		
Analysis by intention to treat	No		
Main statistical analysis	Student's t-test		
Results	<i>Primary endpoint of study</i> Six categories of contoid articulation that were likely to be influenced by presurgical infant orthopaedics		
	<i>Means and standard deviation of articulation characteristics used by children at 18 months of age.</i>	IO- (n=19) Mean (SD)	IO+ (n=19) Mean (SD) p value
	Percentage supraglottal contoids	56.2 (26.5)	62.0 (22.1) 0.47
	Percentage oral stops	13.1 (15.2)	13.5 (15.6) 0.93
	Percentage anterior stops	7.8 (23.8)	16.4 (33.8) 0.37
	Percentage alveolar articulations	4.2 (5.5)	7.7 (8.8) 0.15
	Percentage nasal escape	2.6 (5.2)	5.0 (6.1) 0.21
	Percentage labiolingual articulations	2.4 (4.9)	1.2 (2.3) 0.34
<i>Drop-out analysis</i>	No. At age 18 months, 38 out of 54 children were available for analysis (70% follow-up).		
Comments	Although the percentage of alveolar articulations was higher at a statistical significance level of 0.05 at 12 months, there were no statistical significant differences in the phonatory characteristics of the vocalizations or in the number of articulation movements between the two groups at 18 months.		

<b>Study</b>	<b>DUTCH CLEFT: Konst 2000</b> Part of the Prah1 2001 study	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	See Prah1 2001
	<i>Country</i>	Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To assess intelligibility of toddlers with cleft lip and palate who received and did not receive presurgical infant orthopedic treatment
	<i>Study design</i>	See Prah1 2001. This is a subgroup analysis of 20 children from the Prah1 study. It is not reported how the children were selected, but presumably the oldest patients of those recruited were selected. Results for another control group of 8 non-cleft children is not reported here.
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	See Prah1 2001
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	2.5 years
<b>Intervention</b>		See Prah1 2001
	<i>N total</i>	20
	<i>N control (IO-)</i>	10
	<i>N intervention (IO+)</i>	10
	<i>N lost to follow-up</i>	34 (63%) was not included in the sub-group analysis of the oldest patients
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	See Prah1 2001
	<i>Sex</i>	17 boys; 3 girls
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic complete UCLP, infants born at term, both parents fluent in Dutch
	<i>Ethnicity</i>	Caucasian
<b>Method</b>	<i>Follow up</i>	<i>Chose a subsample of 20/54</i>
	<i>Similar groups at baseline</i>	<i>UNCLEAR</i>
	<i>Reliable outcomes:</i>	<i>DONE</i>
	<i>Blinded assessment</i>	<i>DONE</i>
	<i>Overall quality</i>	<i>Small subsample</i>
	<i>Analysis by intention to treat</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	The criterion measure for intelligibility was a 'write-down task'  31% (SD=0.24) correctly perceived words in the IO+ group versus 18% (SD=0.08) in the IO- group (p>0.05).
	<i>Drop-out analysis</i>	-
	<b>Comments</b>	Subgroup analysis, but unclear how the subgroup was selected. 'No group differences in actual intelligibility'.

<b>Study</b>	<b>DUTCH CLEFT: Konst 2003a</b> Part of the Prah1 2001 study	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	See Prah1 2001
	<i>Country</i>	Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To investigate the effects of infant orthopedics (IO) administered in the first year of life on the speech characteristics of 2.5-year-old children with complete unilateral cleft lip and palate, using a perceptual evaluation instrument with equal-appearing interval scales.
	<i>Study design</i>	See Prah1 2001. This is a subgroup analysis of 20 children from the Prah1 study. It is not reported how the children were selected, but presumably the oldest patients of those recruited were selected. Results for another control group of 8 non-cleft

		children is not reported here.
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	See Prah1 2001
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	2.5 years
<b>Intervention</b>		See Prah1 2001
	<i>N total</i>	20
	<i>N control (IO-)</i>	10
	<i>N intervention (IO+)</i>	10
	<i>N lost to follow-up</i>	-
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	See Prah1 2001
	<i>Sex</i>	17 boys; 3 girls
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic complete UCLP, infants born at term, both parents fluent in Dutch
	<i>Ethnicity</i>	Caucasian
<b>Method</b>	<i>Follow up</i>	<i>Chose a subsample of 20/54</i>
	<i>Similar groups at baseline</i>	<i>UNCLEAR</i>
	<i>Reliable outcomes:</i>	<i>DONE</i>
	<i>Blinded assessment</i>	<i>DONE</i>
	<i>Overall quality</i>	<i>Small subsample</i>
	<i>Analysis by intention to treat</i>	-
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test
	<i>Power calculation description</i>	-
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	11 indicators for speech quality rated by equal-appearing interval scales (1 -7) (i.e. palatalization, lateralization of /s/, backing, glottal articulation, hyperkinetic voice, hypernasality, nasal emission, nasal fricative, correctness of articulation, intelligibility (considered as a primary outcome measure)). For scales showing statistically significant difference between the IO and non-IO-group, the effect size was calculated.
		The only statistically significant difference between the groups was in intelligibility: The IO group obtained statistically significantly higher intelligibility ratings than the non-IO-group: ES = 1.0, which is a large difference.
	<i>Drop-out analysis</i>	-
<b>Comments</b>		Subgroup analysis, but unclear how the subgroup was selected.

<b>Study description</b>	<b>DUTCH CLEFT: Konst 2003b</b> <i>Part of the Prah1 2001 study</i>	
	<i>Setting</i>	See Prah1 2001
	<i>Country</i>	Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To investigate the phonological development of toddlers from 2 to 3 years of age with complete unilateral cleft lip and palate treated with and without infant orthopedics
	<i>Study design</i>	See Prah1 2001. This is a subgroup analysis of children from the Dutch Cleft study. The children were followed up at 6-month intervals from 2 years to 3 years. At 3 years, 12 children participated in speech recordings and we report only these data at 3 years. It is unclear how the children were selected.
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	See Prah1 2001
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	2.5 years
<b>Intervention</b>		See Prah1 2001
	<i>N total</i>	54

	<i>N control (IO-)</i>	6																																																																		
	<i>N intervention (IO+)</i>	6																																																																		
	<i>N lost to follow-up</i>	Subgroup analysis																																																																		
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	See PrahI 2001																																																																		
	<i>Sex</i>																																																																			
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic complete UCLP, infants born at term, both parents fluent in Dutch																																																																		
	<i>Ethnicity</i>	Caucasian																																																																		
Method	<i>Follow up</i>	<i>Chose a subsample of 12/54</i>																																																																		
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR																																																																		
	<i>Reliable outcomes:</i>	DONE																																																																		
	<i>Blinded assessment</i>	DONE																																																																		
	<i>Overall quality</i>	Small subsample																																																																		
	<i>Analysis by intention to treat</i>	-																																																																		
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test, Chi-square, ANOVA																																																																		
	<i>Power calculation description</i>	-																																																																		
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Number of acquired consonants per group; phonological processes and nasal escape; and order of phonological development.																																																																		
		<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">IO-</th> <th colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">IO+</th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">n</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Mean number (SD)</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">n</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">Mean number (SD)</th> <th style="border-bottom: 1px solid black;">p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Mean number and standard deviation of number of acquired consonants per group at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.016</math>.</i></td> <td>6</td> <td>5.7 (2.7)</td> <td>6</td> <td>12.2 (2.8)</td> <td>p=0.00</td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">Mean frequency (SD)</td> <td colspan="2" style="border-bottom: 1px solid black;">Mean frequency (SD)</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">p value</td> </tr> <tr> <td><i>Mean frequency (%) of occurrence and standard deviation of phonological processes and nasal escape (in percentages) at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.004</math>.</i></td> <td>Backing</td> <td>14.5 (14.5)</td> <td>5.5 (5.9)</td> <td></td> <td>p=0.34</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nasalization</td> <td>3.1 (2.6)</td> <td>0.9 (0.1)</td> <td></td> <td>p=0.13</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Glottalization</td> <td>1.5 (1.7)</td> <td>0.0 (0.0)</td> <td></td> <td>p=0.03</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Nasal escape</td> <td>8.7 (4.8)</td> <td>4.1 (1.8)</td> <td></td> <td>p=0.11</td> </tr> <tr> <td><i>Order of phonological development of children at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.016</math></i></td> <td>Normal</td> <td>0</td> <td>4</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Delayed</td> <td>4</td> <td>2</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Abnormal</td> <td>2</td> <td>0</td> <td></td> <td>p=0.03</td> </tr> </tbody> </table>		IO-		IO+				n	Mean number (SD)	n	Mean number (SD)	p value	<i>Mean number and standard deviation of number of acquired consonants per group at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.016</math>.</i>	6	5.7 (2.7)	6	12.2 (2.8)	p=0.00		Mean frequency (SD)		Mean frequency (SD)		p value	<i>Mean frequency (%) of occurrence and standard deviation of phonological processes and nasal escape (in percentages) at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.004</math>.</i>	Backing	14.5 (14.5)	5.5 (5.9)		p=0.34		Nasalization	3.1 (2.6)	0.9 (0.1)		p=0.13		Glottalization	1.5 (1.7)	0.0 (0.0)		p=0.03		Nasal escape	8.7 (4.8)	4.1 (1.8)		p=0.11	<i>Order of phonological development of children at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.016</math></i>	Normal	0	4				Delayed	4	2				Abnormal	2	0		p=0.03
		IO-		IO+																																																																
		n	Mean number (SD)	n	Mean number (SD)	p value																																																														
	<i>Mean number and standard deviation of number of acquired consonants per group at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.016</math>.</i>	6	5.7 (2.7)	6	12.2 (2.8)	p=0.00																																																														
		Mean frequency (SD)		Mean frequency (SD)		p value																																																														
<i>Mean frequency (%) of occurrence and standard deviation of phonological processes and nasal escape (in percentages) at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.004</math>.</i>	Backing	14.5 (14.5)	5.5 (5.9)		p=0.34																																																															
	Nasalization	3.1 (2.6)	0.9 (0.1)		p=0.13																																																															
	Glottalization	1.5 (1.7)	0.0 (0.0)		p=0.03																																																															
	Nasal escape	8.7 (4.8)	4.1 (1.8)		p=0.11																																																															
<i>Order of phonological development of children at age 3. Bonferroni correction <math>\alpha=0.016</math></i>	Normal	0	4																																																																	
	Delayed	4	2																																																																	
	Abnormal	2	0		p=0.03																																																															
	<i>Drop-out analysis</i>	No																																																																		
Comments	By 3-years age the children in the IO-group had acquired more consonants ( $p=0.00$ ). In addition, more of the children in the IO-group followed a normal or delayed phonological development, compared to the group without IO. However, this difference was not statistically significant after Bonferroni correction.																																																																			

Study	DUTCH CLEFT: Konst 2003 c Part of the PrahI 2001 study	
Study description	<i>Setting</i>	See PrahI 2001
	<i>Country</i>	Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To investigate the effect of infant orthopedics (IO) on the language skills of children with complete unilateral cleft lip and palate (UCLP)
	<i>Study design</i>	See PrahI 2001, subgroup analysis
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	6 years
Intervention		See PrahI 2001
	<i>N total</i>	54



	<i>N control (IO-)</i>	27
	<i>N intervention (IO+)</i>	27
	<i>N lost to follow-up</i>	This was a subsample of 12 children (22%) of the sample of 54. Of these 12, one was lost to follow-up
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	At birth - 2weeks
	<i>Sex</i>	41 boys; 13 girls
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic complete UCLP, infants born at term, both parents fluent in Dutch
	<i>Ethnicity</i>	Caucasian
Method	<i>Follow up</i>	<i>Chose a subsample of 12/54, lost one</i>
	<i>Similar groups at baseline</i>	<i>DONE</i>
	<i>Reliable outcomes:</i>	<i>DONE</i>
	<i>Blinded assessment</i>	<i>DONE</i>
	<i>Overall quality</i>	<i>Small subsample</i>
	<i>Analysis by intention to treat</i>	No
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test
	<i>Power calculation description</i>	Yes
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Expressive language skills as measured by a standardized test for Dutch children. The raw scores were transformed into percentile scores using the test norms. A percentile score within 1 SD of the test norm was judged to be normal.
	<i>Mean percentile scores and SD on the Vocabulary Test and on the Test for Sentence Development in follow-up at age 6</i>	
	<i>IO=Infant orthopedics.</i>	
	<i>Drop-out analysis</i>	No
Comments	There were no statistically significant differences between groups for either outcome (though very small number of patients were included in the subsample analysis: 11/54 = 20%). Unclear whether the sample constituted all children of this age.	

Study	DUTCH CLEFT: Prah1 2005 Part of the Prah1 2001 study. Included in the systematic review on feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip/palate (Glenny 2004)	
Study description	<i>Setting</i>	See Prah1 2001
	<i>Country</i>	Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To study the effects of infant orthopedics on feeding, weight and length
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1993 – 1996
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	12 months
Intervention	See Prah1 2001. The maxillary plate was worn up to soft palate closure at one year. In both groups, lip surgery was performed according to the Millard technique at 18 weeks of age. Soft palate closure was performed according to a modified Von Langenbeck procedure at 52 weeks of age. Both groups had feeding instructions and used bottle feeding.	
	<i>N total</i>	54
	<i>N group I:</i>	27
	<i>N group II</i>	27
	<i>N lost to follow-up</i>	22 (41%)
Population	<i>Mean /median /range age</i>	At birth to 2 weeks

characteristics	Sex	13 girls, 41 boys										
	Pretreatment diagnosis	Nonsyndromic complete unilateral cleft lip and palate, born at term, both parents fluent in Dutch										
	Ethnicity	Caucasian										
Method	Follow up	NOT DONE										
	Reliable outcomes	DONE										
	Blinded assessment	DONE										
	Overall quality	LOW										
	Analysis by intention to treat Main statistical analysis	NO Student's t-test										
	Power calculation description	Yes										
Results	Primary endpoint of study	Weight (kg), length (cm), weight –for-age, length-for-age and weight –for-length z-scores										
	Mean z-scores and standard deviations for weight after soft palate closure: Number (n), Mean and standard deviation (SD)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>(n)</th> <th>IO+ Mean (SD)</th> <th>(n)</th> <th>IO- Mean (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Weight</td> <td>18</td> <td>-0.59 (1.05)</td> <td>14</td> <td>-0.83 (0.47)</td> </tr> </tbody> </table>		(n)	IO+ Mean (SD)	(n)	IO- Mean (SD)	Weight	18	-0.59 (1.05)	14	-0.83 (0.47)
		(n)	IO+ Mean (SD)	(n)	IO- Mean (SD)							
Weight	18	-0.59 (1.05)	14	-0.83 (0.47)								
Drop-out analysis	No											
Comments	"Infant orthopedics with the aim of improving feeding and consequent nutritional status in infants with unilateral cleft lip and palate can be abandoned."											

Study	DUTCH CLEFT: Prah1 2006 Part of the Prah1 2001 study	
Study description	Setting	See Prah1 2001
	Country	The Netherlands
	Aim (as described in the article)	To investigate the effect of infant orthopedics (IO), using passive maxillary plates, on facial appearance at 18 months of age
	Study design	
	Inclusion period (year start-year end)	
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	18 months
Intervention	N total	54
	N control (IO-)	27
	N intervention (IO+)	27
	N lost to follow-up	13 (24%)
Population characteristics	Mean /median /range age	At birth to 2 weeks
	Sex	41 boys; 13 girls
	Pretreatment diagnosis	Nonsyndromic complete UCLP, infants born at term, both parents fluent in Dutch
	Ethnicity	Caucasian
Method	Follow up	NOT DONE
	Reliable outcomes:	DONE
	Blinded assessment	DONE
	Overall quality	LOW/MODERATE
	Analysis by intention to treat Main statistical analysis	Yes Student's t-test
	Power calculation description	
Results	Primary endpoint of study	Facial appearance rated from photographs

Mean outcomes of the groups without and with IO (infant orthopedics), IO- and IO+: Reference z scores and visual analog scale z scores pooled for full-face and cropped photographs	Photograph	n	IO- Mean (SD)	n	IO+ Mean (SD)	p value
	Full face	21	-0.03 (0.48)	20	0.10 (0.74)	p>0.51
	Cropped	21	-0.06 (0.55)	20	0.12 (0.71)	p>0.35
Drop-out analysis	No. In the original study, 54 children were included. Of these, 41 children had photographs available (76% follow-up).					
Comments	IO has no documentable effect on early aesthetic outcome.					

Study	Garri 2005						
Study description	Setting	UCLA Craniofacial Clinic and Olive View Cleft Lip and Palate Clinic, California					
	Country	USA					
	Aim (as described in the article)	To compare the Wolfe double-arch tip rhinoplasty technique with a cartilage release and tip grafting technique					
	Study design	Before after with control					
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported					
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	6 months (mean follow-up of 5.2 months group I; 7.4 months group II).					
Intervention	Open rhinoplasty using conchal cartilage grafts to create a columellar strut and new lower lateral arches placed over the existing arches versus releasing the lower lateral cartilages and performing nasal tip grafting.						
	N total	22					
	N group I Rhinoplasty:	12					
	N group II Tip grafting:	10					
	N lost to follow-up	Not reported					
Population characteristics	Mean /median /range age	8.5 years					
	Sex	8 females, 14 males					
	Pretreatment diagnosis	Significant bilateral cleft nasal deformities and previous bilateral cleft lip repairs					
	Ethnicity	Not reported					
Method	Similar groups at baseline	UNCLEAR					
	Follow up	UNCLEAR					
	Reliable outcomes	UNCLEAR					
	Blinded assessment	UNCLEAR					
	Overall quality	LOW					
Results	Analysis by intention to treat	Unclear					
	Main statistical analysis	Student's t-test					
	Power calculation description	No					
Results	Primary endpoint of study	Columella length, alar base-nasal tip-columellar base (ATC) angle, and tip projection					
	Preoperative and postoperative measurements for the two study groups	Columella length (mm)		ATC angle (degrees)		Tip projection (mm)	
		DATR	CRTG	DATR	CRTG	DATR	CRTG
	Preoperative	14.2	15.6	56.2	52.0	15.9	16.1
	Postoperative	20.9	17.8	29.5	39.5	24.2	19.3
	Percent change	47.2%	14.1%	47.5%	24%	52.2%	19.9%
	All differences in change from pre- to posttest statistically significant at p<0.01						
	Drop-out analysis	No					

Comments	Few participants. "...for the difficult bilateral cleft nasal deformity with significant tip flattening, the double-arch tip rhinoplasty provides improved nasal tip projection".																																																													
Study	Giudice 2007																																																													
Study description	Setting	Cleft palate clinic, Faculty of Medicine, University of Bari,																																																												
	Country	Italy																																																												
	Aim (as described in the article)	To confirm the standard bone donor site in alveolar cleft repair; to compare alveolar repair with autogenous cancellous bone and alveolar repair with heterogenetic implant and to compare the results of surgical treatment within groups in patients who underwent orthodontic treatment with those in patients who did not undergo orthodontic treatment																																																												
	Study design	Controlled before and after																																																												
	Inclusion period (year start-year end)	1990-1994																																																												
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	10 – 12 years																																																												
Intervention	In all patients, alveolar bone grafting was performed according to the same standardized surgical approach. However, one group received autogenous cancellous bone (A) and one group (B) received heterogenetic implant (demineralised bone powder containing bone morphogenetic protein associated with hydroxylapatite and blood in the form of a paste). In addition, 22 patients in group A (A') and 12 in group B (B') underwent orthodontic treatment.																																																													
	N total	48																																																												
	N group I	Group A: 30																																																												
	N group II	Group B: 18																																																												
	N lost to follow-up	None reported																																																												
Population characteristics	Mean /median /range age	9-11 years																																																												
	Sex	22 females, 26 males																																																												
	Pretreatment diagnosis	Unilateral complete alveolar cleft																																																												
	Ethnicity	Not reported																																																												
Method	Similar groups at baseline	UNCLEAR																																																												
	Follow up	YES																																																												
	Reliable outcomes	UNCLEAR																																																												
	Blinded assessment	UNCLEAR																																																												
	Overall quality	LOW																																																												
	Analysis by intention to treat	No analysis reported																																																												
	Main statistical analysis	No analysis reported																																																												
	Power calculation description	No																																																												
Results	Primary endpoint of study	Number of patients with oronasal fistula; periodontal status and extent of gingival attachment, status of teeth: eruption, vitality, and alignment, bone height loss, bone bridging loss and bone quality loss. Measurements done by clinical and radiographic examinations.																																																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>A Autogenous bone (n=30)</th> <th>B Heterogenetic implant (n=18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oronasal fistula</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Periodontal problems</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Dental problems</td> <td>2</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>Bone height loss</td> <td>8</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Bone bridging loss</td> <td>8</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Bone quality loss</td> <td>6</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">With orthodontic treatment</th> <th colspan="2">Without orthodontic treatment</th> </tr> <tr> <th></th> <th>A (n=22)</th> <th>B (n=12)</th> <th>A' (n=8)</th> <th>B' (n=6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Oronasal fistula</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Periodontal problems</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dental problems</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bone height loss</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bone bridging loss</td> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Bone quality loss</td> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		A Autogenous bone (n=30)	B Heterogenetic implant (n=18)	Oronasal fistula	0	4	Periodontal problems	6	8	Dental problems	2	4	Bone height loss	8	12	Bone bridging loss	8	10	Bone quality loss	6	8		With orthodontic treatment		Without orthodontic treatment			A (n=22)	B (n=12)	A' (n=8)	B' (n=6)	Oronasal fistula	0	0	0	0	Periodontal problems	6	0	0	0	Dental problems	2	0	0	0	Bone height loss	8	0	0	0	Bone bridging loss	8	0	0	0	Bone quality loss	6	0	0
	A Autogenous bone (n=30)	B Heterogenetic implant (n=18)																																																												
Oronasal fistula	0	4																																																												
Periodontal problems	6	8																																																												
Dental problems	2	4																																																												
Bone height loss	8	12																																																												
Bone bridging loss	8	10																																																												
Bone quality loss	6	8																																																												
	With orthodontic treatment		Without orthodontic treatment																																																											
	A (n=22)	B (n=12)	A' (n=8)	B' (n=6)																																																										
Oronasal fistula	0	0	0	0																																																										
Periodontal problems	6	0	0	0																																																										
Dental problems	2	0	0	0																																																										
Bone height loss	8	0	0	0																																																										
Bone bridging loss	8	0	0	0																																																										
Bone quality loss	6	0	0	0																																																										

	Oronasal fistula	0	2	0	2
	Periodontal problems	0	2	6	6
	Dental problems	0	0	2	4
	Bone height loss	2	6	6	6
	Bone bridging loss	2	4	6	6
	Bone quality loss	0	2	6	6
	<i>Drop-out analysis</i>	<i>No dropouts reported</i>			
Comments	Same surgeon for all operations. Very few participants in subgroups. No description of method of evaluation for the different variables				

<b>Systematic review</b>	
Author	Glenny 2004
Title Year	Feeding interventions for growth and developments in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate 2004
Objective as described by the author of the review	To assess the effects of feeding interventions in babies with cleft lip and/or palate on growth, development and parental satisfaction.
Quality of the review Quality of included studies	High Three studies were judged to have an adequate generation of the randomisation algorithm, while the fourth study had an unclear procedure. Regarding concealment of allocation, two were rated as adequate and two as unclear. Blinding of outcome assessments was positively stated in one study. Only one of the studies had no drop-outs.
Inclusion criteria: Study design (S)	Randomised controlled trials
Population (P)	Babies born with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate up to the age of 6 months
Intervention (I)	Two trials compared squeezable bottle type to rigid bottle type; one trial compared the use of a passive, acrylic plate designed to cover the hard palate and the alveolar segments with no plate, one study compared post-surgical breastfeeding with spoon-feeding.
Comparison (C)	Squeezable bottle type versus rigid bottle type; obturator plate with no plate; breastfeeding versus spoonfeeding.
Outcome (O)	Measures of growth, development, parental satisfaction
Other inclusion criteria	
Exclusion criteria	Not stated
Description of relevant studies to be summarized in this report.	Total number of studies: 4 (Brine 1994; Darzi 1996; Shaw 1999; Prah 2005) Country: USA; India; UK; the Netherlands Setting: Cleft palate clinics
Study 1: Brine 1994 Population characteristics Diagnoses	Number of participants: n=37 Age: 0 to 64 days (median 15) Gender: Group I: 5 girls, 13 boys Group II: 5 girls, 8 boys  Cleft palate or cleft lip and palate, prior to closure.

<p>Intervention/Control</p> <p>Outcomes</p> <p>Results</p> <p>Summary of results as stated by the author</p>	<p>Group I: Squeezable nurser (Mead Johnson Nutritionals) (n=18) Group II: Rigid bottle with standard cross-cut nipple, cut 0.5 to 1 cm across each centre hole (n=13)</p> <p>Both groups received feeding advice, nutritional counselling, feed equipment and feed formula. An intraoral maxillary obturator was fitted for infants with complete cleft lip and palate. All mother whose infant failed to thrive received extra counselling and concentrated formula.</p> <p>Weight (kg, calibrated scales) recorded at study entry, 3, 6, 9, 12 and 18 months of age. Length (cm), head circumference (cm), triceps and subscapular skinfold measurements, mid-arm circumference (cm) were also measured.</p> <p>The results are only reported as graphs. During the 18 months of the study, no statistical significant differences between groups were registered for any of the outcome measures.</p> <p>Squeezable bottles appear easier to use than rigid feeding bottles for babies with clefts of the lip and/or palate, however, there is no evidence of a difference in growth outcomes between the bottle types.</p>
<p>Study 2: Darzi 1996</p> <p>Population characteristics</p> <p>Diagnoses</p> <p>Intervention/Control</p> <p>Outcomes</p> <p>Results</p> <p>Summary of results as stated by the author</p>	<p>Number of participants: n=40 Age: Group I: 4.35 months; Group II 4.5 months Gender: Not stated</p> <p>Complete or incomplete cleft lip alone</p> <p>Group I: Breastfeeding (post surgery) (n=20) Group II: Spoon-feeding (post surgery) (n=20) All cleft lips were repaired at age 3-6 months</p> <p>Weight (kg) recorded at 3 and 6 weeks post-surgery, adverse events and costs</p> <p>At 6 weeks post-surgery, mean difference between groups in favour of breastfeeding: 0.47 kg (95% CI 0.20 to 0.74).</p> <p>There is evidence that breastfeeding when compared to spoon-feeding, may improve weight gain in babies following surgery for cleft lip. However, it should be noted that the outcome measurements were only reported for up to 6 weeks post-surgery. The study was clearly randomised and all babies were followed to 6 weeks, but allocation concealment and blinding of the outcome assessor were unclear, so the results may have been biased.</p>
<p>Study 3: Shaw 1999</p> <p>Population characteristics</p> <p>Diagnoses</p> <p>Intervention/Control</p> <p>Outcomes</p> <p>Results</p>	<p>Number of participants: n=101 Age: At birth Gender: Group I: 22 girls, 27 boys Group II: 21 girls, 31 boys</p> <p>Cleft lip, palate, lip and palate</p> <p>Group I: Squeezable bottle with Nuk orthodontic teat (n=49) Group II: Rigid bottle with Nuk orthodontic teat (n=52) All mother-infant pairs received individual assessment of infant's oral feeding</p> <p>Weight (kg) recorded at 6, 13, 26 and 52 weeks. Head circumference (cm), crown-heel length (cm) and parental satisfaction were also measured. 24 hour log of time taken to feed Reliability of feeding methods (number of adjustments necessary).</p> <p>At 12 months there were statistically significant differences between the two groups in weight (adjusted mean difference: 0.43 kg; p=0.038); in head circumference (adjusted mean difference: 0.77 cm; p=0.004), but not for crown-heel length. 25 of 52 (48%) rigid bottles required modification by the health visitor, compared to 4 of 49 (8%) of the squeezable bottles (p&lt;0.0001)</p> <p>Two studies, providing data on 130 babies at follow-up, compared bottle types. Both studies reported weight, length and head circumference. The larger, and higher quality, of the two studies provided evidence of a statistically significant benefit to weight and head circumference at greater than 6 months (Shaw 1999). However, pooled analysis showed no statistically significant</p>

Summary of results as stated by the author	difference between the two bottle types for weight, height or head circumference at any time point.
Study 4: Prah 2005	
Population characteristics	Number of participants: n=54 Age: Randomised within 2 weeks of birth Gender: 13 girls, 41 boys
Diagnoses	Complete unilateral cleft lip and palate
Intervention/Control	Group I: Passive acrylic plate, worn 24 hour/day. Plates initially adjusted every 3 weeks. Plate maintained until surgical soft palate closure (n=27) Group II: No plate worn (n=27)  In both groups lip surgery was performed according to the Millard technique (18 weeks of age); soft palate closure was performed according to a modified Von Langenbeck procedure (52 weeks of age)
Outcomes	Weight (kg) and length (cm) and feeding diaries. Weight-for-age, length-for-age and weight-for-length z-scores were evaluated.
Results	A statistically significant difference in weight, in favour of the plate, was seen at 6 months (169 to 187 days) in only 28 of the babies, however, this difference was not observed at any other time point. No statistically significant differences were observed between groups with regard to length.
Summary of results as stated by the author	No evidence was found to support the use of maxillary plates in babies with unilateral clefts.

Study	Goodacre 2004 Part of same study as Murray2008	
Study description	Setting	Four National Health Service regional centers for cleft lip and palate care, two of which performed late lip repair and two early repair
	Country	UK
	Aim (as described in the article)	To determine whether attractiveness and success of surgical outcome differ according to the timing of cleft lip repair
	Study design	Controlled before and after (multi-centre study)
	Inclusion period (year start-year end)	1996 -1999
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	Mean number of days post-surgery for early repair: 199 days Mean number of days post-surgery for late repair: 280 days
Intervention		For group I the median age of lip repair was 4 days. For group II the median age of lip repair was 104 days.
	N total	110
	N group I:	50
	N group II	60
	N group III	Control with normal children, a comparison not considered here
	N lost to follow-up	Infant's attractiveness and the success of the surgical outcome measured in three ways: from photographs rated by a surgical team (47 patients - 43% - lost to follow-up); from same photographs rated by lay panelists (43% lost to follow-up); from video displays at 12 months by lay panelists (25 patients - 23% - lost to follow-up)

Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Median age for Early repair: 4 days; median age for Late repair: 104 days					
	<i>Sex</i>	Group I: 66% males, 34% females Group II: 66.7% males, 33.3 % females					
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	All cleft lip variants					
	<i>Ethnicity</i>	Not reported					
Method	<i>Comparable groups at baseline</i>	DONE					
	<i>Follow up</i>	NOT DONE (77% were followed up)					
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE					
	<i>Blinded assessment</i>	DONE					
Results	<i>Confounders evaluated</i>	UNCLEAR					
	<i>Overall quality</i>	MODERATE					
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Unclear					
	<i>Main statistical analysis</i>	Independent Student's t-test, one-way analysis of variance					
Results	<i>Power calculation description</i>	No					
	<i>Primary endpoint of study</i>	Surgical outcome: attractiveness rated by a Likert scale: 1 = very unattractive to 5 = very attractive (attractiveness rated from video displays at 12 months by lay panelists is the only outcome reported here).					
	<i>Lay panelists' rating of infant display</i>	<i>Early (n=42)</i>	<i>Late (n=43)</i>	<i>Mean diff</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-value</i>	
		<i>Mean (SD)</i>	<i>Mean (SD)</i>				
Results		<i>12 months attractiveness</i>	2.78 (0.51)	2.69 (0.4)	0.08	-0.11 to 0.28	0.41
	<i>Drop-out analysis</i>	No					
	<i>Comments</i>	Early repair group and late repair group were measured at different ages. Some loss to follow-up. No statistical significant results for any outcome measure shown. "Neonatal repair for cleft of the lip confers no advantage over repair at 3 months in terms of perceived infant attractiveness or success of surgical outcome." Several different surgeons.					

<b>Study</b>	Hassan,2007					
Study description	<i>Setting</i>	Zagazig University Hospital				
	<i>Country</i>	Egypt				
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare two-layer palatoplasty (Wardill-Kilner V-Y pushback technique) without intravelar veloplasty versus three-layer palatoplasty (Kriens technique) with intravelar veloplasty				
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial				
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported				
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Every two weeks postoperatively in the outpatient clinic for 2 months, and then every month, in total 2 years.				
Intervention		Group I: Two-layer Wardill-Kilner V-Y pushback technique for palatoplasty without intravelar veloplasty. Group II: Three-layer Kriens technique for palatoplasty with intravelar veloplasty				
	<i>N total</i>	70 patients were enrolled in the study and divided into two groups according to the type of cleft palate: Group A (Veau class II) included 32 patients and group B (Veau class I) included 38 patients.				
	<i>A: Veau class II</i>					
	<i>N group I:</i>	17				
	<i>N group II</i>	15				
	<i>B: Veau class I</i>					
	<i>N group I:</i>	20				
	<i>N group II</i>	18				
<i>N lost to follow-up</i>	No losses for postoperative velopharyngeal incompetency or for palatal fistula.					



		For Recurrence of secretory otitis media, there were 2/32 lost in Group A and 7/38 in Group B.			
Population characteristics	Mean /median /range age	22.5 months			
	Sex	32 boys, 38 girls			
	Pretreatment diagnosis	Non-syndromic cleft palate (except submucous type of cleft)			
	Ethnicity	Not reported			
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	DONE			
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR			
	Similar groups at baseline	DONE			
	Follow up	DONE			
	Reliable outcomes	DONE			
	Blinded assessment	DONE			
	Overall quality	MODERATE			
Method	Analysis by intention to treat	Not clear			
	Main statistical analysis	Chi square			
	Power calculation description	No			
Results	Primary endpoint of study	Postoperative functional results of eustachian tube, hearing, extrusion of grommets, velopharyngeal competence, postoperative palatal fistula			
	Recurrent secretory otitis media after extrusion of the grommet tube, postoperative velopharyngeal incompetency (VPI) and postoperative palatal fistula in groups A and B		<i>Two-layer palatoplasty (%)</i>	<i>Three-layer palatoplasty (%)</i>	<i>p</i>
		Recurrence of secretory otitis media			<0.05
		Group A	3/17 (17.5)	2/13 (15)	
		Group B	2/17 (12)	1/14 (7)	
		VPI			>0.05
		Group A	5/17 (29)	3/15 (20)	
		Group B	4/20 (20)	3/18 (17)	
		Palatal Fistula			>0.05
		Group A	2/17 (12)	3/15 (20)	
Group B		2/20 (10)	3/18 (17)		
Drop-out analysis	No				
Comments	A small number of participants in each group. "Palatal muscle reconstruction in cleft palate patients confers better functional results regarding velopharyngeal competence and eustachian tube function, however the incidence of postoperative palatal fistula in our study was higher in this group, but within the accepted range." Not clear how many surgeons operated.				
Study	Henkel 2004				
Study description	Setting	Department of Maxillofacial and Facial Surgery and School of Logopedics and Speech Pathology, Rostock			
	Country	Germany			
	Aim (as described in the article)	To compare the new wave-line technique with a conventional intravelar veloplasty for lengthening and closure of the soft palate			
	Study design	Randomised controlled trial			
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported			
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	Till they were 4 years of age (3 years after surgery)			
Intervention		Wave-line technique compared to conventional intravelar veloplasty			
	N total	24			
	N group I:	12			

	<i>N group II</i>	12			
	<i>N lost to follow-up</i>	2			
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	11.6 months			
	<i>Sex</i>	Not reported			
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Non-syndromic unilateral cleft lip and palate			
	<i>Ethnicity</i>	Not reported			
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR			
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR			
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR			
	<i>Follow up</i>	DONE			
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR			
	<i>Blinded assessment</i>	DONE			
	<i>Overall quality</i>	LOW			
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes			
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi square			
	<i>Power calculation description</i>	No			
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Mode of breathing, grimacing when speaking, resonance and articulation			
	<i>Results of investigation</i>	<i>Criteria</i>	<i>Wave line technique (Study group) (n=12)</i>	<i>Intravelar veloplasty (Control group) (n=12)</i>	<i>p-value</i>
		<i>Width of cleft (mean)</i>	11.3 mm	11.7 mm	not reported
		<i>Nose breathing</i>	8 (67%)	4 (33%)	<i>p&lt;0.01</i>
		<i>No grimacing</i>	11 (92%)	4 (33%)	<i>p&lt;0.05</i>
		<i>Negative Gutzmann A-1 test</i>	12 (100%)	8 (67%)	<i>p&lt;0.05</i>
		<i>Normal l, n, d, t sounds</i>	6 (60%)	3 (25%)	<i>p&lt;0.05</i>
		<i>Normal z, s sounds</i>	6 (60%)	4 (33%)	not reported
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop-outs			
	Comments	One surgeon for all operations. Few patients.			

Study	Holtmann 1983 (Partly the same children as in the studies of Wray 1979 and Holtmann 1984?)			
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate and Craniofacial Deformities Institute, St. Louis Children's Hospital, Washington University Medical Center		
	<i>Country</i>	USA		
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare triangular and rotation-advancement unilateral cleft lip repairs for appearance outcomes.		
	<i>Study design</i>	Quasi-randomized: allocation by birthdates		
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1975 through 1978		
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	24 months		
Intervention	<p>I. Triangular cleft lip repairs as described by Brauer 1974 (Brauer RO. Repair of the unilateral cleft lip. In: Georgiade NG, Hagerly RF (eds). Symposium on Management of Cleft Lip and Palate and Associated Deformities. St. Louis: Mosby, 1974. P.72).</p> <p>II. Rotation-advancement repairs as described by Millard 1974 and 1976 (Millard DR, Jr. Further adjuncts in rotation and advancement. In: Georgiade NG, Hagerly RF (eds). Symposium on Management of Cleft Lip and Palate and Associated Deformities. St. Louis: Mosby, 1974. P.67). Millard DR, Jr. Cleft craft: the evolution of its surgery. Vol 1. Boston: Little, Brown, 1976. Chaps. 27 and 37.)</p>			

	Triangular muscle flaps as described by Randall were utilized in 31 of the 35 repairs (Randall P, Whitaker LA, LaRossa D. The importance of muscle reconstruction in primary and secondary cleft lip repair. <i>Plast Reconstr Surg</i> 1974;54:316).			
	<i>N total</i>	35		
	<i>N group I: Triangular cleft lip repairs</i>	16 (10 complete and 6 incomplete cleft lip. 8 patients also had palatal clefts)		
	<i>N group II: Rotation-advancement repairs</i>	19 (6 complete and 13 incomplete cleft lip. 10 patients also had palatal clefts)		
	<i>N lost to follow-up</i>	None		
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Not reported		
	<i>Sex</i>	Not reported		
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Unilateral complete and incomplete clefts of the lip, 51% of sample also had palatal clefts		
	<i>Ethnicity</i>	Not reported		
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	No, by birth dates		
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR		
	<i>Similar groups at baseline</i>	NO		
	<i>Follow up</i>	DONE		
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR		
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR		
	<i>Overall quality</i>	LOW		
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes		
<i>Main statistical analysis</i>	Not reported, no p-values given.			
	<i>Power calculation description</i>	No		
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Preoperative nasal deformity, vertical lip length, appearance of lip, appearance of nose, vermilion alignment, scar hypertrophy, overall lip and nose appearance, recommendations for secondary surgery of lip or nose.		
	<i>Follow-up at "at least" 24 months</i>			
			Group I (n=16)	Group II (n=19)
		Recommended major secondary Nasal deformity surgery	10	5
	Scar hypertrophy (before 12 months)	2	9	
	Scar hypertrophy (at 24 months)	0	2	
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop outs		
Comments	All operations performed by two surgeons "with an equal distribution". 35 patients were included, while two other articles from this experiment reports 47 (Wray 1979) and 62 patients (Holtman 1984). It is unclear whether some of the 18 patients in Holtmann and Wray, 1983, also were included in Holtmann 1984. The differences between groups regarding "Recommended major secondary nasal deformity surgery" may have resulted from a preoperative difference between groups. Scar hypertrophy tended to resolve over time, so at 18 months after surgery all signs of scar in six of the nine patients in group II were resolved, some evidence remained still in two patients at 24 and 30 months. In group I two persons had scar hypertrophy before 12 months, but at 12 months it had disappeared. Conclusion: "...greater frequency of hypertrophic scars following rotation-advancement repairs. Overall appearance of the lip and nose post-operatively the same in both groups." Inter-rater reliability not reported.			

<b>Study</b>	Holtmann 1984 (Part of same study as Wray 1979 and Holtmann 1983)	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate and Craniofacial Deformities Institute, St. Louis Children's Hospital, Washington University Medical Center
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare speech outcomes after three different techniques for palatal closure
	<i>Study design</i>	Quasi-randomized: allocation by birthdates
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	From July 1974 through September 1978
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Children followed up at 3, 6, and 8 years

<b>Intervention</b>	<p>I. V-Y pushback palatorrhaphies as described by Masters and Levin 1974 (Masters FW, Levin JM. Surgical management of the palatal cleft by V-Y technique (Wardill-Kilner repair). In: Georgiade NG, Hagerty RF (eds). Symposium on Management of Cleft Lip and Palate and Associated Deformities. St. Louis: Mosby, 1974. P.165-170).</p> <p>II. Von Langenbeck as described by Lindsay 1971 (Lindsay WK. Von Langenbeck palatorrhaphy. Cleft lip and palate. Edited by WC Grabb, SW Rosenstein and KR Bzoch. Boston: Little, Brown and Company, 1971. P. 393-403).</p> <p>III. Von Langenbeck with superiorly based pharyngeal flap, using lateral port control as described by Hogan (Hogan VM. A clarification of the surgical goals in cleft palate speech and the introduction of the lateral port control (LPC) pharyngeal flap. Cleft Palate J 1973;10:331-340).</p>										
	<i>N total</i>	62									
	<i>N group I: V-Y pushback</i>	21									
	<i>N group II: von Langenbeck</i>	22									
	<i>N group III: von Langenbeck with superiorly based pharyngeal flap</i>	19									
	<i>N lost to follow-up</i>	10/62 (16%) at 3 years (there are apparently only 11 children left at 8 years)									
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	15 months at inclusion									
	<i>Sex</i>	Not reported									
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Cleft lip and palate, cleft palate									
	<i>Ethnicity</i>	Not reported									
<b>Method</b>	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	NOT DONE									
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR									
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR									
	<i>Follow up</i>	NOT DONE (at 8 years, but DONE at 3 years)									
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR									
	<i>Blinded assessment</i>	DONE									
	<i>Overall quality</i>	LOW									
	<i>Analysis by intention to treat</i>	No									
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi-square									
	<i>Power calculation description</i>	NO									
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	Velopharyngeal competence									
	<i>Early and late speech results after palatorrhaphy. At ages 3, 6 and 8 years, with or without additional treatment.</i>	<i>Group I (V-Y pushback)</i>		<i>Group II (Langenbeck)</i>		<i>Group III (Langenbeck pharyngeal flap)</i>					
		<i>Age 3</i>	<i>Age 6</i>	<i>Age 8</i>	<i>Age 3</i>	<i>Age 6</i>	<i>Age 8</i>	<i>Age 3</i>	<i>Age 6</i>	<i>Age 8</i>	
	<i>VPC: Velopharyngeal competence</i>	<i>Normal VPC</i>	4 (21%)	1	3	3(17%)	6	1	3(20%)	4	4
	<i>VPI: Velopharyngeal incompetence</i>	<i>Marginal VPI</i>	6(32%)	1	1	6(33%)	1	1	7(47%)	-	-
		<i>Moderate to severe VPI</i>	9(47%)	1	-	9(50%)	2	1	5(33%)	2	-
	<i>Drop-out analysis</i>	No									
<b>Comments</b>	The original study (Wray 1979) reported 47 patients. Holtmann 1984 reports having added 15 patients to that series. According to the authors, no statistically significant differences was found in speech results in the three groups at 3, 4, 6 and 8 years. Patients operated on by three surgeons "with an equal distribution".										

<b>Study</b>	Hornigold 2008	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Queen Victoria Hospital, East Grinstead,
	<i>Country</i>	UK
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To reassess the patients from the original trial to discover the impact of the unilateral t-tube
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial

	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1984 – 1987
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	20 years
<b>Intervention</b>		Those found to have otitis media with effusion at time of surgery had a Goode t-tube inserted into one randomised ear, the other ear received no treatment. Surgery performed by one otolaryngologist.
	<i>N total</i>	130
	<i>N group I</i>	7 ears
	<i>N group II:</i>	7 ears
	<i>N lost to follow-up</i>	108 (95%)
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	2-18 months
	<i>Sex</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Otitis media with effusion
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
<b>Method</b>	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR
	<i>Follow up</i>	NOT DONE
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW
	<i>Analysis by intention to treat</i>	No
	<i>Main statistical analysis</i>	
	<i>Power calculation description</i>	No
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	Pure tone audiometry and otoscopy
		<i>Otoscopy: 2 of the 7 treated ears were normal 4 of the untreated ears were normal Audiometry: 4 of the 7 had hearing 10 dB or greater worse in the treated ear</i>
	<i>Drop-out analysis</i>	No
<b>Comments</b>		Very few participants followed up.

<b>Study</b>	Jigjinni 1993	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	North East Thames Regional Plastic Surgery Unit
	<i>Country</i>	UK
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To study whether arm splints influenced the incidence of post-operative palatal breakdown leading to oronasal fistulae.
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1991 – 1992
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 months
<b>Intervention</b>		Arm splint of 10 cm rolled sheet of Plastazote applied for 3 weeks postoperatively, worn both in hospital (3-5 days) and at home for the rest of the period. All children were bottle fed and received a 5-day course of oral antibiotics.
	<i>N total</i>	46
	<i>N group I:</i>	21
	<i>N group II</i>	25
	<i>N lost to follow-up</i>	None reported
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	5.1 months (SD 0.8)
	<i>Sex</i>	Not reported

	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Cleft palate, in 7 children the palatal defect was associated with the Pierre Robin sequence
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
<b>Method</b>	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR
	<i>Follow up</i>	DONE
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW
	<i>Analysis by intention to treat</i>	YES
	<i>Main statistical analysis</i>	Not reported
	<i>Power calculation description</i>	No
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	Rate of oronasal fistula
		Three months postoperatively there was no statistical significant difference in the fistula rate between groups: in the intervention group (21), 6 had a fistula; in the control group (25) 5 had a fistula.
	<i>Drop-out analysis</i>	<i>No drop outs reported</i>
<b>Comments</b>	All operations done by the same surgeon. There was no statistical significant difference in the fistula rate between groups.	

<b>Study</b>	Kane 2000	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Institutional, tertiary cleft palate center, Taipei
	<i>Country</i>	Taiwan
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To determine whether, in performing palatoplasty, fracture of the pterygoid hamulus is beneficial, detrimental or neutral
	<i>Study design</i>	Quasi-randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1996 – 1998
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	12.4 months in the fracture group, 13.1 months in the non-fracture group
<b>Intervention</b>	Hamulus fracture	
	<i>N total</i>	173 at start, 161 at evaluation (12 excluded: 8 charts unavailable for review, 4 lost to follow-up)
	<i>N group I with fracture:</i>	85
	<i>N group II without fracture:</i>	76
	<i>N lost to follow-up (the children might have been too young to comply with the investigations?)</i>	For auditory brain stem response: 101/161 (63%) For speech evaluations: 114/161 (71%)
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	12.1 months in the fracture group; 12.6 months in the nonfracture group
	<i>Sex</i>	Hamulus fracture group: 43 females, 33 males In non-fracture hamulus group: 39 females, 46 males
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Uni- or bilateral cleft lip and palate or isolated cleft palate + several associated anomalies
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
<b>Method</b>	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	NOT DONE, alternation
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR
	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE
	<i>Follow up</i>	NOT DONE (63-71% until 12-13 months postop)
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE

	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR		
	<i>Overall quality</i>	LOW		
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Unclear		
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi square		
	<i>Power calculation description</i>	No		
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Surgical, otolaryngological and speech outcomes		
	<i>Complications and myringotomy data related to presence or absence of hamulus fracture</i>		<i>With h fracture (n=85)</i>	<i>Without h fracture (n=76)</i>
		<i>Blood loss (mL)</i>	7.2	8.8
		<i>Oral mucosal dehiscence</i>	10	8
		<i>Oronasal fistula</i>	4	4
		<i>Bleeding intervention</i>	2	0
	<i>Effusion descriptions related to culture results and tube extrusion data</i>	<i>Tube extrusion</i>	<i>early: 8 normal: 18 growth: 6 no growth: 22</i>	<i>early: 6 normal: 17 growth: 10 no growth: 20</i>
		<i>Culture results</i>		
	<i>Auditory brainstem testing performed for a subset of children: 60 (37%) at 6-7 months postoperatively</i>	<i>Decibels improved</i>	12.1	14.5
		<i>Speech results</i>		
<i>Adequate or marginal</i>		21	23	
<i>Speech evaluations available for a subset of children: 47 (29%)</i>	<i>Inadequate</i>	2	1	
	<i>Drop-out analysis</i>	No		
Comments	Same surgeon for all operations. Large sample, but short follow-up. Loss to follow-up. No significant differences in any of the measured surgical, otolaryngological or preliminary speech outcomes were found between the groups.			

Study	Li 1996	
Study description	<i>Setting</i>	Not reported
	<i>Country</i>	Beijing, China
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare the advantages and disadvantages between rotation advancement and triangular flap lip repair for nasal deformities
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial (indexed as rct in Medline, but it may also be a retrospective study)
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	4.7 years
Intervention	Rotation advancement versus triangular flap repair	
	<i>N total</i>	126
	<i>N group I:</i>	Rotation: 58
	<i>N group II:</i>	Triangular: 68
	<i>N lost to follow-up</i>	None reported
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	5.5 months
	<i>Sex</i>	Male : female = 1.3 : 1
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Complete and incomplete cleft lip
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR
	<i>Follow up</i>	DONE
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR

	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes, probably
	<i>Main statistical analysis</i>	None reported
	<i>Power calculation description</i>	No
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Height of columella symmetry index, sizes of nostrils symmetry index, inclination of columella
		Triangular flap    Rotation advancement
		Height of columella symmetry index: 0.472                      0.488
		Sizes of nostrils symmetry index    0.993                      0.893
		Inclination of columella                      71.34°                      86.97°
	<i>Drop-out analysis</i>	
Comments	One surgeon.	

Study	Li 2004	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Lip and Palate Center, Children's Hospital, ChongQing Medical University
	<i>Country</i>	China
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To to discuss the feasibility of repairing cleft in hard palate by using absorbable membranes as growth guiding stent
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	2002 – 2003
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 months
Intervention		Absorbable membrane (poly-DL-lactic acid, Cheng Du Dikang Zhongke biomedical materials) was used in cleft hard palate operation in experimental group, while control group had regular operation (technique not reported)
	<i>N total</i>	68
	<i>N group I</i>	34
	<i>N group II</i>	34
	<i>N lost to follow-up</i>	0
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	3 – 25 years, average 9 years
	<i>Sex</i>	21 females, 47 males
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Unilateral and bilateral cleft palate (II° or III°)
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR
	<i>Follow up</i>	DONE
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes
	<i>Main statistical analysis</i>	Not reported
	<i>Power calculation description</i>	No
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Duration of operation, bleeding during operations, complications after operation, wound healing



	With membrane (n=34)	Without membrane (n=34)	p-value
Duration of operation	89.26 min	Not reported	p>0.05
Bleeding	39.59 ml	Not reported	p<0.05
Complications:			
Broken oral vestibular	3 patients	8 patients	"significant differences"
Dyspnea	26 patients	Not reported	"no significant differences"
Primary healing of wound	30 patients	34 patients	Not reported
Drop-out analysis	No drop-outs reported		
Comments	Very sparsely reported. Difficult translation.		

Study	Liou 2005	
Study description	Setting	Chang Gung Memorial Hospital, Taipei
	Country	Taiwan
	Aim (as described in the article)	To test whether a repetitive weekly protocol of Alternate Rapid Maxillary Expansions and Constrictions (Alt-RAMEC) displaces the maxilla more anteriorly and disarticulates the circumaxillary sutures more effectively than a single course of Rapid Maxillary Expansion.
	Study design	Controlled before-and-after
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	6 months
Intervention		Group I: One week of rapid maxillary expansion (RME) followed by 5 months, 3 weeks of maxillary protraction. Beginning 1 day after cementation, the 2-hinged expander was expanded 1 mm per day for a week. Total treatment period 6 months. Group II: Nine weeks of alternate rapid maxillary expansions and constrictions (Alt-RAMEC) followed by 3 months, 3 weeks of maxillary protraction. The weekly sequence of Alt-RAMEC was four pairings of expansion and constriction, followed by a final expansion. 2-hinged expander. Total treatment period 6 months.
	N total	26 consecutive patients
	N group I (RME group):	16 consecutive patients (8 boys, 8 girls)
	N group II(Alt-RAMEC group):	10 consecutive patients (4 boys, 6 girls)
	N lost to follow-up	None
Population characteristics	Mean /median /range age	9-12 years
	Sex	12 boys, 14 girls
	Pretreatment diagnosis	Unilateral cleft lip and palate and hypoplastic maxillae (SNA<82)
	Ethnicity	Not reported
Method	Similar groups at baseline	UNCLEAR
	Follow up	UNCLEAR
	Reliable outcomes	UNCLEAR
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW
	Analysis by intention to treat	Yes
Main statistical analysis	Student's t-test	
	Power calculation description	No
Results	Primary endpoint of study	Cephalometrics measurements. NT: Tip of nasal bone ANS: anterior nasal spine A: A point U1: Tip of maxillary central incisor

		B: B point POG: Pogonion L1: Tip of mandibular central incisor		
Intragroup and intergroup differences for the overall treatment results		Measurements (mm) T1 – T3		
		RME (Mean ± SD)	Alt-RAMEC (Mean ± SD)	RME versus Alt-RAMEC
T1: Before cementation of the expander				
T3: At the sixth month after removal of the expander and springs				
H: horizontal movement	NT H	0.5 ± 0.6*	1.9 ± 1.3**	***
V: vertical movement	V	0.1 ± 0.7	-0.1 ± 0.4	ns
Positive value indicates forward or downward movement	ANS H	2.1 ± 1.3***	4.8 ± 2.5***	***
Negative value indicates backward or upward movement	V	0.6 ± 1.6	-0.2 ± 1.6	ns
	A H	2.6 ± 1.5***	5.8 ± 2.3***	***
	V	0.6 ± 1.0	0.3 ± 1.2	ns
	U1 H	4.4 ± 2.2***	7.1 ± 4.0***	*
	V	0.6 ± 0.8*	-0.8 ± 2.0	*
	B H	-3.4 ± 2.4***	-3.1 ± 1.6***	ns
	V	3.1 ± 2.2***	4.5 ± 2.5***	ns
	POG H	-4.0 ± 2.8***	-1.9 ± 3.6	ns
	V	3.1 ± 2.1***	4.2 ± 2.4***	ns
	L1 H	-4.3 ± 2.1***	-4.2 ± 2.0***	ns
	V	2.3 ± 1.7***	2.8 ± 2.1**	ns
Drop-out analysis		No drop-outs		
Comments	"The repetitive weekly protocol of Alt-RAMEC displaced the maxilla anteriorly two times better and facilitated maxillary protraction three times better and facilitated maxillary protraction three times better than a single course of RME. Maxillary protraction in cleft patients using the 2-hinged expander, a repetitive weekly protocol of Alt-RAMEC and intraoral protraction springs appears to be an effective treatment course, and the results obtained remain stable" (results for stability not shown). Small study and short follow-up.			
Study	Liu 2004			
Study description	Setting	Not reported		
	Country	China		
	Aim (as described in the article)	To explore the effect of eardrum ventilation tube insertion on otitis media with effusion and hearing loss in cleft palate patients.		
	Study design	Controlled before and after		
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported		
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	2 weeks to 18 months		
Intervention		The tube insertion specific operation equipment made in Wu Xi and middle size dumbbell-shaped silica gel mid-ear ventilation tube, inner diameter 1 mm.		
	N total	19 children with cleft palate and OME		
	N group I:	19 ears with highest hearing threshold		
	N group II:	19 ears with lowest hearing threshold		
	N lost to follow-up	None reported		
Population characteristics	Mean /median /range age	Average age 5.8 years		
	Sex	6 males and 6 females evidently erroneously reported		
	Pretreatment diagnosis	Complete and incomplete cleft palate		
	Ethnicity	Not reported		
Method	Similar groups at baseline	Each person their own control		
	Follow up	DONE		
	Reliable outcomes	UNCLEAR		
	Blinded assessment	UNCLEAR		
	Overall quality	LOW		
	Analysis by intention to treat	Yes		

	<i>Main statistical analysis</i>	Not reported
	<i>Power calculation description</i>	No
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Pure tone treshold
		<i>Treated ear: Treshold change pre-post 42.7 ± 8.2 dB to 27.3 ± 6.5 dB (statistically significant, but value not reported)</i>
		<i>Untreated ear: Treshold change pre-post 29.0 ± 6.1 dB to 27.0 ± 4.1 dB</i>
	<i>Drop-out analysis</i>	<i>No drop-outs reported</i>
Comments		

Study	Marsh 1989 12 years follow-up for speech reported in Witt 1999															
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate Craniofacial Deformities Institute, Washington University medical Center, St. Louis														
	<i>Country</i>	USA														
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To ascertain the effect of intravelar veloplasty upon postpalatoplasty velopharyngeal incompetence														
	<i>Study design</i>	Quasi randomised controlled trial														
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1982 -														
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	About 21 months (evaluation at 3 years)														
Intervention		Palatoplasty with and without intravelar veloplasty (IVV)														
	<i>N total</i>	149 with uni- and bilateral CLP and isolated cleft palate enrolled in the study, 84 patients that had passed their third birthday were selected and followed up: 9 patients of these were excluded, which left 75 patients in the study.														
	<i>N group I IVV:</i>	38														
	<i>N group II non-IVV:</i>	37														
	<i>N lost to follow-up</i>	24 + 9 that were excluded after the subgroup selection of 84 patients														
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	For the IVV group: 14.4 months; for the non-IVV: 15.2 months														
	<i>Sex</i>	Not reported														
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	The full spectrum of cleft type (also included two patients with Robin sequence and one with Poland syndrome)														
	<i>Ethnicity</i>	Not reported														
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	NO														
	<i>Was the procedure concealed?</i>	NO														
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR														
	<i>Follow up</i>	NO														
	<i>Reliable outcomes</i>	YES														
	<i>Blinded assessment</i>	YES														
	<i>Overall quality</i>	LOW														
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Unclear														
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi square; Fisher's exact test														
	<i>Power calculation description</i>	No														
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Velopharyngeal insufficiency (VPI) symptoms; hearing														
		<i>Number of patients</i>														
		<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th><i>IVV group (n=26)</i></th> <th><i>Non-IVV group (n=25)</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Distribution of VPI symptoms</i></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>At 3 years</i></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>No symptoms of VPI</i></td> <td style="text-align: center;">11</td> <td style="text-align: center;">10</td> </tr> <tr> <td><i>Symptoms of varying gravity</i></td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">15</td> </tr> </tbody> </table>		<i>IVV group (n=26)</i>	<i>Non-IVV group (n=25)</i>	<i>Distribution of VPI symptoms</i>			<i>At 3 years</i>			<i>No symptoms of VPI</i>	11	10	<i>Symptoms of varying gravity</i>	15
	<i>IVV group (n=26)</i>	<i>Non-IVV group (n=25)</i>														
<i>Distribution of VPI symptoms</i>																
<i>At 3 years</i>																
<i>No symptoms of VPI</i>	11	10														
<i>Symptoms of varying gravity</i>	15	15														

	$\chi^2: p=0.740$									
Audiograms at 3 years	<table border="1"> <tr> <td>Abnormal</td> <td>12</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>No symptoms of VPI</td> <td>13</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Inconclusive/unable to test</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </table>	Abnormal	12	14	No symptoms of VPI	13	10	Inconclusive/unable to test	1	1
Abnormal	12	14								
No symptoms of VPI	13	10								
Inconclusive/unable to test	1	1								
	<i>Fisher's exact test, p=0.778 (abnormal/no VPI versus IVV/non-IVV)</i>									
Drop-out analysis	No									
Comments	Two operating surgeons, standardising their methods. A subgroup of 84 3-year old children out of 149 were selected. Of these, 24 + 9 were lost to follow-up. "These findings suggest either that there is no beneficial effect of IVV upon postpalatoplasty velopharyngeal competence or that the effect, if present, is of small magnitude."									

Study	Masarei 2007	
Study description	Setting	North Thames Regional Cleft Centre
	Country	UK
	Aim (as described in the article)	To investigate the controversial assertion that presurgical orthopedics facilitate feeding in infants with cleft lip and palate.
	Study design	Randomised controlled trial
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	3 months, 12 months
Intervention		A presurgical plate worn until palate repair at 6 months of age, but follow-up at 12 months. Both groups had feeding instructions. Bottlefeeding by 'adaptive bottles' and breast feeding if wanted. For patients with UCLP, lip repair and repair of anterior palate 12 weeks. For UCLP and ICP palate repair at 6 months with the same technique.
	N total	50 children (34 with complete unilateral cleft lip and palate (UCLP) + 16 with isolated cleft palate (ICP) randomly allocated to four groups: UCLP with and without orthopedic appliance and ICP with and without orthopedic appliance. One child withdrawn before intervention begun because of serious medical problems.
	N group I:	17
	N group II	16
	N group III	8
	N group IV	8
	N lost to follow-up	At 3 months: 48/49 (98%) follow-up; at 12 months: 31/49 (63%): Because the recruitment period was prolonged not all children reached the age of 12 months at measurement 12 months after initiation of the project.
Population characteristics	Mean /median /range age	2 weeks
	Sex	30 boys, 19 girls
	Pretreatment diagnosis	Complete unilateral cleft lip and/or cleft palate
	Ethnicity	5 Indian, 2 Bangladeshi, 2 other Asians, 35 White UK, 3 White Europeans, 1 Turkish, 1 Black African
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	DONE
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR
	Similar groups at baseline	DONE
	Follow up	NOT DONE at 12 months, YES at 3 months
	Reliable outcomes	DONE
	Blinded assessment	DONE
	Overall quality	LOW
	Analysis by intention to treat	Yes

	<i>Main statistical analysis</i>	Growth measures converted to z-scores using the SDSGAIN macro. Student's t-test.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
	<i>Power calculation description</i>	Yes																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	Anthropometry (weight, height, head circumference and body mass index z-scores) and oral motor skills (measured by the neonatal oral motor assessment scale: NOMAS)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>UCLP</i></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> <th><i>Mean difference</i></th> <th><i>CI</i></th> <th><i>p-</i></th> </tr> <tr> <th><i>values</i></th> <th><i>n=16</i></th> <th><i>n=16</i></th> <th><i>between groups</i></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><i>Means, p-values and confidence intervals for differences between UCLP (IO- and IO+ for weight, height, head circumference and z-scores at 3-month assessment point.</i></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="5"><b>At 3 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>-0.85</td> <td>-0.86</td> <td>-0.01</td> <td>-0.74 to 0.72</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>0.98</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>-0.07</td> <td>-0.34</td> <td>-0.27</td> <td>-1.19 to 0.66</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>0.56</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-0.26</td> <td>2.57</td> <td>2.83</td> <td>-3.65 to 9.32</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>0.38</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>n=7</i></td> <td><i>n=13</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>At 12 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>0.50</td> <td>0.08</td> <td>-0.43</td> <td>-1.76 to 0.91</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>0.51</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>0.81</td> <td>0.53</td> <td>-0.28</td> <td>-1.46 to 0.90</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>0.63</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-0.38</td> <td>-0.68</td> <td>-0.31</td> <td>-1.54 to 0.92</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>0.61</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Body mass index</i></td> <td>0.06</td> <td>-0.39</td> <td>-0.45</td> <td>-1.78 to 0.88</td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>0.49</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><i>Means, p-values and confidence intervals for differences between ICP (IO- and IO+ for weight, height, head circumference and z-scores at 3-month assessment point.</i></td> </tr> <tr> <td></td> <td colspan="5"> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>ICP</i></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> <th><i>Mean difference</i></th> <th><i>CI</i></th> <th><i>p-values</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>between groups</i></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>At 3 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>-1.03</td> <td>-0.98</td> <td>-0.05</td> <td>-1.13 to 1.24</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>0.13</td> <td>2.77</td> <td>2.64</td> <td>-3.26 to 8.54</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-0.40</td> <td>-0.58</td> <td>-0.18</td> <td>-1.91 to 1.55</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>n=4</i></td> <td><i>n=7</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>At 12 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>-0.70</td> <td>-0.23</td> <td>0.47</td> <td>-1.64 to 2.58</td> <td>0.63</td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>0.67</td> <td>-0.32</td> <td>-0.98</td> <td>-2.94 to 0.97</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-1.64</td> <td>-0.57</td> <td>1.08</td> <td>-1.03 to 3.17</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td><i>Body mass index</i></td> <td>-2.06</td> <td>-0.77</td> <td>1.98</td> <td>-0.95 to 4.91</td> <td>0.16</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>NOMAS ratings at 3-month assessment point</i></td> <td colspan="5"> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>UCLP</i></th> <th colspan="2"><i>ICP</i></th> </tr> <tr> <th><i>Nomas rating</i></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>n=16</i></th> <th><i>n=17</i></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>n=8</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Normal</i></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><i>Disorganized</i></td> <td>5</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><i>Dysfunctional</i></td> <td>7</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><i>Refused or unrateable</i></td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> </td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>NOMAS = oral motor skills during feeding measured with the Neonatal Oral Motor Assessment Scale</i></td> <td colspan="5"></td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>Drop-out analysis</i></td> <td colspan="5">No</td> </tr> <tr> <td><b>Comments</b></td> <td colspan="5">Fewer patients than calculated as needed in the power calculations. The degree of implementation of the intervention was 56% (14/25 children used the plate for the full period of 6 months). Presurgical orthopedics did not improve feeding efficiency or general body growth at either 3 or 12 months of age. However, according to power calculations the number of participants was enough only to establish large effects.</td> </tr> </tbody></table>						<i>UCLP</i>						<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>Mean difference</i>	<i>CI</i>	<i>p-</i>	<i>values</i>	<i>n=16</i>	<i>n=16</i>	<i>between groups</i>			<i>Means, p-values and confidence intervals for differences between UCLP (IO- and IO+ for weight, height, head circumference and z-scores at 3-month assessment point.</i>							<b>At 3 months</b>					<i>Weight</i>	-0.85	-0.86	-0.01	-0.74 to 0.72		<i>0.98</i>						<i>Height</i>	-0.07	-0.34	-0.27	-1.19 to 0.66		<i>0.56</i>						<i>Head</i>						<i>Circumference</i>	-0.26	2.57	2.83	-3.65 to 9.32		<i>0.38</i>							<i>n=7</i>	<i>n=13</i>				<b>At 12 months</b>						<i>Weight</i>	0.50	0.08	-0.43	-1.76 to 0.91		<i>0.51</i>						<i>Height</i>	0.81	0.53	-0.28	-1.46 to 0.90		<i>0.63</i>						<i>Head</i>						<i>Circumference</i>	-0.38	-0.68	-0.31	-1.54 to 0.92		<i>0.61</i>						<i>Body mass index</i>	0.06	-0.39	-0.45	-1.78 to 0.88		<i>0.49</i>						<i>Means, p-values and confidence intervals for differences between ICP (IO- and IO+ for weight, height, head circumference and z-scores at 3-month assessment point.</i>							<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>ICP</i></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> <th><i>Mean difference</i></th> <th><i>CI</i></th> <th><i>p-values</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>between groups</i></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>At 3 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>-1.03</td> <td>-0.98</td> <td>-0.05</td> <td>-1.13 to 1.24</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>0.13</td> <td>2.77</td> <td>2.64</td> <td>-3.26 to 8.54</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-0.40</td> <td>-0.58</td> <td>-0.18</td> <td>-1.91 to 1.55</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>n=4</i></td> <td><i>n=7</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>At 12 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>-0.70</td> <td>-0.23</td> <td>0.47</td> <td>-1.64 to 2.58</td> <td>0.63</td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>0.67</td> <td>-0.32</td> <td>-0.98</td> <td>-2.94 to 0.97</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-1.64</td> <td>-0.57</td> <td>1.08</td> <td>-1.03 to 3.17</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td><i>Body mass index</i></td> <td>-2.06</td> <td>-0.77</td> <td>1.98</td> <td>-0.95 to 4.91</td> <td>0.16</td> </tr> </tbody> </table>						<i>ICP</i>						<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>Mean difference</i>	<i>CI</i>	<i>p-values</i>		<i>n=8</i>	<i>n=8</i>	<i>between groups</i>			<b>At 3 months</b>						<i>Weight</i>	-1.03	-0.98	-0.05	-1.13 to 1.24	0.92	<i>Height</i>	0.13	2.77	2.64	-3.26 to 8.54	0.35	<i>Head</i>						<i>Circumference</i>	-0.40	-0.58	-0.18	-1.91 to 1.55	0.83		<i>n=4</i>	<i>n=7</i>				<b>At 12 months</b>						<i>Weight</i>	-0.70	-0.23	0.47	-1.64 to 2.58	0.63	<i>Height</i>	0.67	-0.32	-0.98	-2.94 to 0.97	0.28	<i>Head</i>						<i>Circumference</i>	-1.64	-0.57	1.08	-1.03 to 3.17	0.28	<i>Body mass index</i>	-2.06	-0.77	1.98	-0.95 to 4.91	0.16		<i>NOMAS ratings at 3-month assessment point</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>UCLP</i></th> <th colspan="2"><i>ICP</i></th> </tr> <tr> <th><i>Nomas rating</i></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>n=16</i></th> <th><i>n=17</i></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>n=8</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Normal</i></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><i>Disorganized</i></td> <td>5</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><i>Dysfunctional</i></td> <td>7</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><i>Refused or unrateable</i></td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>						<i>UCLP</i>		<i>ICP</i>		<i>Nomas rating</i>	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>		<i>n=16</i>	<i>n=17</i>	<i>n=8</i>	<i>n=8</i>	<i>Normal</i>	0	0	0	0	<i>Disorganized</i>	5	6	4	5	<i>Dysfunctional</i>	7	7	1	2	<i>Refused or unrateable</i>	4	4	3	1		<i>NOMAS = oral motor skills during feeding measured with the Neonatal Oral Motor Assessment Scale</i>							<i>Drop-out analysis</i>	No					<b>Comments</b>	Fewer patients than calculated as needed in the power calculations. The degree of implementation of the intervention was 56% (14/25 children used the plate for the full period of 6 months). Presurgical orthopedics did not improve feeding efficiency or general body growth at either 3 or 12 months of age. However, according to power calculations the number of participants was enough only to establish large effects.			
	<i>UCLP</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>Mean difference</i>	<i>CI</i>	<i>p-</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<i>values</i>	<i>n=16</i>	<i>n=16</i>	<i>between groups</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
<i>Means, p-values and confidence intervals for differences between UCLP (IO- and IO+ for weight, height, head circumference and z-scores at 3-month assessment point.</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	<b>At 3 months</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
<i>Weight</i>	-0.85	-0.86	-0.01	-0.74 to 0.72																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>0.98</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Height</i>	-0.07	-0.34	-0.27	-1.19 to 0.66																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>0.56</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Head</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Circumference</i>	-0.26	2.57	2.83	-3.65 to 9.32																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>0.38</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	<i>n=7</i>	<i>n=13</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
<b>At 12 months</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Weight</i>	0.50	0.08	-0.43	-1.76 to 0.91																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>0.51</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Height</i>	0.81	0.53	-0.28	-1.46 to 0.90																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>0.63</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Head</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Circumference</i>	-0.38	-0.68	-0.31	-1.54 to 0.92																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>0.61</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Body mass index</i>	0.06	-0.39	-0.45	-1.78 to 0.88																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>0.49</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Means, p-values and confidence intervals for differences between ICP (IO- and IO+ for weight, height, head circumference and z-scores at 3-month assessment point.</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>ICP</i></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> <th><i>Mean difference</i></th> <th><i>CI</i></th> <th><i>p-values</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>between groups</i></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6"><b>At 3 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>-1.03</td> <td>-0.98</td> <td>-0.05</td> <td>-1.13 to 1.24</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>0.13</td> <td>2.77</td> <td>2.64</td> <td>-3.26 to 8.54</td> <td>0.35</td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-0.40</td> <td>-0.58</td> <td>-0.18</td> <td>-1.91 to 1.55</td> <td>0.83</td> </tr> <tr> <td></td> <td><i>n=4</i></td> <td><i>n=7</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6"><b>At 12 months</b></td> </tr> <tr> <td><i>Weight</i></td> <td>-0.70</td> <td>-0.23</td> <td>0.47</td> <td>-1.64 to 2.58</td> <td>0.63</td> </tr> <tr> <td><i>Height</i></td> <td>0.67</td> <td>-0.32</td> <td>-0.98</td> <td>-2.94 to 0.97</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td><i>Head</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><i>Circumference</i></td> <td>-1.64</td> <td>-0.57</td> <td>1.08</td> <td>-1.03 to 3.17</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td><i>Body mass index</i></td> <td>-2.06</td> <td>-0.77</td> <td>1.98</td> <td>-0.95 to 4.91</td> <td>0.16</td> </tr> </tbody> </table>						<i>ICP</i>						<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>Mean difference</i>	<i>CI</i>	<i>p-values</i>		<i>n=8</i>	<i>n=8</i>	<i>between groups</i>			<b>At 3 months</b>						<i>Weight</i>	-1.03	-0.98	-0.05	-1.13 to 1.24	0.92	<i>Height</i>	0.13	2.77	2.64	-3.26 to 8.54	0.35	<i>Head</i>						<i>Circumference</i>	-0.40	-0.58	-0.18	-1.91 to 1.55	0.83		<i>n=4</i>	<i>n=7</i>				<b>At 12 months</b>						<i>Weight</i>	-0.70	-0.23	0.47	-1.64 to 2.58	0.63	<i>Height</i>	0.67	-0.32	-0.98	-2.94 to 0.97	0.28	<i>Head</i>						<i>Circumference</i>	-1.64	-0.57	1.08	-1.03 to 3.17	0.28	<i>Body mass index</i>	-2.06	-0.77	1.98	-0.95 to 4.91	0.16																																																																																																																																																																																																																				
	<i>ICP</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>Mean difference</i>	<i>CI</i>	<i>p-values</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	<i>n=8</i>	<i>n=8</i>	<i>between groups</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
<b>At 3 months</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Weight</i>	-1.03	-0.98	-0.05	-1.13 to 1.24	0.92																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<i>Height</i>	0.13	2.77	2.64	-3.26 to 8.54	0.35																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<i>Head</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Circumference</i>	-0.40	-0.58	-0.18	-1.91 to 1.55	0.83																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	<i>n=4</i>	<i>n=7</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
<b>At 12 months</b>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Weight</i>	-0.70	-0.23	0.47	-1.64 to 2.58	0.63																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<i>Height</i>	0.67	-0.32	-0.98	-2.94 to 0.97	0.28																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<i>Head</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
<i>Circumference</i>	-1.64	-0.57	1.08	-1.03 to 3.17	0.28																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
<i>Body mass index</i>	-2.06	-0.77	1.98	-0.95 to 4.91	0.16																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	<i>NOMAS ratings at 3-month assessment point</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>UCLP</i></th> <th colspan="2"><i>ICP</i></th> </tr> <tr> <th><i>Nomas rating</i></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> <th><i>IO -</i></th> <th><i>IO +</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>n=16</i></th> <th><i>n=17</i></th> <th><i>n=8</i></th> <th><i>n=8</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Normal</i></td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td><i>Disorganized</i></td> <td>5</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><i>Dysfunctional</i></td> <td>7</td> <td>7</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td><i>Refused or unrateable</i></td> <td>4</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>						<i>UCLP</i>		<i>ICP</i>		<i>Nomas rating</i>	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>		<i>n=16</i>	<i>n=17</i>	<i>n=8</i>	<i>n=8</i>	<i>Normal</i>	0	0	0	0	<i>Disorganized</i>	5	6	4	5	<i>Dysfunctional</i>	7	7	1	2	<i>Refused or unrateable</i>	4	4	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																										
	<i>UCLP</i>		<i>ICP</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
<i>Nomas rating</i>	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>	<i>IO -</i>	<i>IO +</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
	<i>n=16</i>	<i>n=17</i>	<i>n=8</i>	<i>n=8</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>Normal</i>	0	0	0	0																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>Disorganized</i>	5	6	4	5																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>Dysfunctional</i>	7	7	1	2																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
<i>Refused or unrateable</i>	4	4	3	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																															
	<i>NOMAS = oral motor skills during feeding measured with the Neonatal Oral Motor Assessment Scale</i>																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
	<i>Drop-out analysis</i>	No																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
<b>Comments</b>	Fewer patients than calculated as needed in the power calculations. The degree of implementation of the intervention was 56% (14/25 children used the plate for the full period of 6 months). Presurgical orthopedics did not improve feeding efficiency or general body growth at either 3 or 12 months of age. However, according to power calculations the number of participants was enough only to establish large effects.																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		

Study	Mishima 2000					
Study description	Setting	Osaka University Dental Hospital				
	Country	Japan				
	Aim (as described in the article)	To compare palatal configurations in UCLP infants fitted with a Hotz plate to those without a plate at four years of age				
	Study design	Controlled before and after				
	Inclusion period (year start-year end)	1990-1993				
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	At 4 years				
Intervention	Hotz plate inserted in the second or third week after birth. Appliances were adjusted and renewed according to the Hotz technique. Cheiloplasty performed by three surgeons in accordance with Tension's method at four months of age in both groups. A vomer flat was not used. Appliances reinserted within one week after cheiloplasty, worn until palatoplasty at 18 months. Push-back palatoplasty for palatal closure for all children.					
	N total	20				
	N control (IO-)	8				
	N intervention (IO+)	12				
	N lost to follow-up	Not reported				
Population characteristics	Mean /median /range age	Two – three weeks				
	Sex	6 girls, 14 boys				
	Pretreatment diagnosis	Complete UCLP, infants born at term				
	Ethnicity	Not reported				
Method	CBA	DONE				
	Similar groups at baseline	DONE				
	Follow up	DONE				
	Reliable outcomes	DONE				
	Blinded assessment	NOT CLEAR				
	Overall quality	LOW (very few patients)				
	Analysis by intention to treat Main statistical analysis	Most likely Student's t-test				
Power calculation description	No					
Results	Primary endpoint of study	Size of the palate, form of the alveolar arch, deviation of the alveolar arch, curvature of the palate				
	Size of the palate at 4 years: Measurements of distances and coordinates (mm)	Distances	Age	Hotz+	Hotz-	p-value
		(r)T – (l)T	4 years	38.21 ± 3.98	35.22 ± 3.04	0.118
		(r)E – (l)E		30.01 ± 3.20	27.00 ± 2.00	0.043
		(r)C – (l)C		24.54 ± 2.49	22.02 ± 2.02	0.45
		y-Coordinate of I		27.54 ± 1.74	28.00 ± 1.87	0.622
	Changes in palatal size from 18 months to 4 years of age	(r)T – (l)T	18 months-4 years	-0.94 ± 1.89	-0.25 ± 2.01	0.525
		y-Coordinate of I		1.95 ± 2.94	3.23 ± 2.32	0.399
	Form of the alveolar arch at 4 years: Measurements of alveolar arch form (mm)	Radii of the approximated circle				
		Major segment	0 months	16.28 ± 2.79	17.97 ± 3.41	
			4 years	20.89 ± 6.34	18.94 ± 3.75	0.480
		Lesser segment	0 months	11.46 ± 2.19	11.69 ± 1.63	
			4 years	27.05 ± 10.19	28.75 ± 10.64	0.748
Proportion (Major/Lesser)	0 months		1.48 ± 0.38	1.69 ± 0.28		
	4 years		0.97 ± 0.57	0.76 ± 0.33	0.400	
Curvature of the palate (mm) at 4 years	Radii of the					

	approximated sphere	4 years	16.38 ± 2.24	12.73 ± 2.25	0.05
Deviation of the alveolar arch (mm) at 4 years.	E	4 years	0.16 ± 1.69	0.54 ± 1.84	0.670
E, D and C indicate the magnitude of the normal vector between the two interpolated curves at the mesio-palatal cusps of the second deciduous molar, that of the first deciduous molar, and the cusps of the deciduous canine, respectively.	D		0.86 ± 1.67	1.71 ± 2.43	0.405
	C		1.84 ± 3.21	2.86 ± 1.88	0.455
Drop-out analysis	No drop-outs mentioned				
Comments	Different surgeons. The width of the palate was greater in the group with a Hotz plate than in the group without it. No statistically significant difference was observed between the anteroposterior length of the palate in the two groups. The alveolar arch form did not differ between the two groups. The degree of curvature of the palatal surface was smaller in the group with a Hotz plate than in the group without it.				

Study	Moore 2005	
Study description	Setting	Cleft palate clinic, University of Western Ontario,
	Country	Canada
	Aim (as described in the article)	To test the practicality of septopalatal protraction in the unilateral cleft palate infant for purposes of straightening the nasal septum
	Study design	Quasi randomised controlled trial
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	6 to 8 weeks
Intervention	Palatoseptal protraction carried out by means of a prototype infant body frame. The frame provided the vector force used to protract the palatoseptal unit by attaching its adjustable side arm to a modified Latham intraoral dental appliance fixed to the hard palate (6 hours per day); education of mothers to apply the frame and test the net force delivered through a dental tension gauge.	
	N total	9
	N group I Protraction:	4
	N group II Non-protraction	5
	N lost to follow-up	0
Population characteristics	Mean /median /range age	2 months
	Sex	9 males
	Pretreatment diagnosis	Complete unilateral cleft lip and palate
	Ethnicity	Not reported
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	NOT DONE
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR
	Similar groups at baseline	DONE
	Follow up	DONE
	Reliable outcomes	UNCLEAR
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW
	Analysis by intention to treat	Yes
	Main statistical analysis	Not reported
	Power calculation description	No
Results	Primary endpoint of study	Nasal septal deviation extrapolated from computed tomography scans and palatal/septal molds

		<p>The average angle of septal deviation of the protraction group improved statistically significant from pre (21.5°) to posttest(0°) = 21.5° (p&lt;0.01). The average angle of septal deviation of the non-protraction group worsened statistically significant from pre (22,6°) to posttest (25°) = -2.4° (p&lt;0.01).</p>
	Drop-out analysis	No drop-outs
Comments	"Further study into the lasting results of this correction will be undertaken." "Septopalatal protraction in the newborn appears to provide a means for correcting nasal septal deviation in complete unilateral cleft palate infants." Very few patients!	

Study	Musgrave 1975	
Study description	Setting	Cleft Palate Center, Pittsburgh
	Country	USA
	Aim (as described in the article)	To determine the relative merits of the Von Langenbeck and V-Y retroposition procedures in the hands of one surgeon
	Study design	Quasi-randomised by alternation
	Inclusion period (year start-year end)	Around 1964 – 1974
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	The children were followed up at around 4 years 9 months for all outcomes, at around 6 years 9 months for language and at last at 10 years of age. Only outcomes at 10 years reported here (i.e. follow-up of about 8 years postop).
Intervention	Simple palatal closure (Von Langenbeck) with lateral relaxing incisions with minimal undermining compared to V-Y retroposition procedure.	
	N total	19
	N control	V-Y retroposition: 8
	N intervention	Von Langenbeck: 11
	N lost to follow-up	One excluded from each group (one submucous cleft and one retarded)
Population characteristics	Mean /median /range age	V-Y retroposition: 1 year 11 months Von Langenbeck: 1 year 8 months
	Sex	V-Y retroposition: 3 girls, 5 boys Von Langenbeck: 7 girls, 4 boys
	Pretreatment diagnosis	Clefts of the soft palate with no notching of the hard palate noted
	Ethnicity	Not reported
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	NOT DONE, alternation
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR
	Follow up	DONE, 89%
	Similar groups at baseline	DONE
	Reliable outcomes:	UNCLEAR (probably the best available at that time)
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW
	Analysis by intention to treat	No (one from each group excluded)
	Main statistical analysis	None reported, p-values not reported
	Power calculation description	No
Results	Primary endpoint of study	Intelligence (Stanford Binet, Form L-M); articulation (lowa pressure articulation test), nasal resonance (ratings on a 5-points scale: 1 = hyponasality; 2 = normal quality; increasing to 5=hypernasality), nasal emission (mirror test: ratings on a 5-points scale with 1=no inappropriate nasal emission), hoarseness (yes/no as rated by two speech pathologists), hearing (hearing acuity = averages of air conduction thresholds for 250-1000 Hz for each child (decibels)) and velopharyngeal closure (assessed by telefluoroscopy and a 6-points rating scale for both upright and extended positions: 1 = total blending, 6 = wide opening).
		<p style="text-align: center;">Langenbeck                      V-Y retroposition</p>



	(n=11)	(n=8)
<i>Velopharyngeal closure:</i>		
In upright position	2.8 (range 2 to 3.5)	3.1 (range 2.5 to 3.5)
In extended position	3.0 (range 2 to 3.5)	3.2 (range 3 to 4)
<i>Hearing</i>		
Average loss in decibel,		
Left ear	17.8	11.5
Right ear	16.2	15.1
Hoarseness (yes/no)	3	1-2 (judges not in agreement)
<i>Drop-out analysis</i>	For the V-Y group, the analysis was done both with and without one child deemed as retarded (included here)	
Comments	"Although differences between groups were found to be small, speech adequacy was achieved in the V-Y retroposition group with less need for secondary surgery" (27% had secondary surgery in the Von langenbeck group compared to 11% in the V-Y group.) Probably a mistake in reporting: It is stated that 9 persons were evaluated for hoarseness in the V-Y group, but that group only had 8 patients. Extremely small groups, but the trial was ended early for ethical reasons	

Study	Pamplona 1996 a	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic of the Hospital Gea Gonzalez, Mexico City
	<i>Country</i>	Mexico
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To demonstrate whether early surgical correction of velopharyngeal insufficiency (VPI) may decrease total time of speech therapy (ST) necessary to completely eliminate compensatory articulation (CA).
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1988 – 1990
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	Control: Until placement of articulation was normal during connected speech even when hypernasality was present. Experiment: Until articulation was normal during connected speech.
Intervention	The experiment group had speech therapy aimed to correct compensatory articulation. Surgical correction of VPI was performed according to the findings of the direct visualisation of the velopharyngeal sphincter in each patient. All patients received a tailor made pharyngeal flap. The control intervention was speech therapy aimed at correcting CA during the production of isolated phonemes. All patients received a tailor made pharyngeal flap.	
	<i>N total</i>	29
	<i>N group I:</i>	14
	<i>N group II</i>	15
	<i>N lost to follow-up</i>	0
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Group I: 5 years 1 month; Group II: 4 years 11 months
	<i>Sex</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic complete unilateral cleft of lip and palate of width grades I or II. Velopharyngeal insufficiency after surgical correction of the cleft palate had to be demonstrated by videonasopharyngoscopy and multiview videofluoroscopy. Consistent compensatory articulation in association with VPI had to be demonstrated. Normal hearing demonstrated by pure tone audiometry.No fistulae.
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR
	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE
	<i>Follow up</i>	DONE
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW

	<i>Analysis by intention to treat</i>	UNCLEAR																
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test																
	<i>Power calculation description</i>	No																
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Total time of speech therapy Size of the gap Success rate for correcting VPI (%)																
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><i>Early surgical management (n=15)</i></th> <th><i>Later surgical management (n=14)</i></th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Mean total time of speech therapy (months)</i></td> <td>31,4 (SD 10,39)</td> <td>31,9 (SD 16,6)</td> <td><i>p&gt;0,05</i></td> </tr> <tr> <td><i>Success rate for correcting VPI</i></td> <td>86%</td> <td>85%</td> <td><i>p&gt;0,05</i></td> </tr> <tr> <td><i>Mean percent Size of the gap</i></td> <td>38% (SD 12%)</td> <td>37,8% (SD 14,7%)</td> <td><i>p&gt;0,05</i></td> </tr> </tbody> </table>		<i>Early surgical management (n=15)</i>	<i>Later surgical management (n=14)</i>	<i>p-value</i>	<i>Mean total time of speech therapy (months)</i>	31,4 (SD 10,39)	31,9 (SD 16,6)	<i>p&gt;0,05</i>	<i>Success rate for correcting VPI</i>	86%	85%	<i>p&gt;0,05</i>	<i>Mean percent Size of the gap</i>	38% (SD 12%)	37,8% (SD 14,7%)	<i>p&gt;0,05</i>
		<i>Early surgical management (n=15)</i>	<i>Later surgical management (n=14)</i>	<i>p-value</i>														
	<i>Mean total time of speech therapy (months)</i>	31,4 (SD 10,39)	31,9 (SD 16,6)	<i>p&gt;0,05</i>														
	<i>Success rate for correcting VPI</i>	86%	85%	<i>p&gt;0,05</i>														
<i>Mean percent Size of the gap</i>	38% (SD 12%)	37,8% (SD 14,7%)	<i>p&gt;0,05</i>															
	<i>Drop-out analysis</i>	No																
Comments	Same speech pathologist for both groups. Success rate for correcting VPI after the operation was not significantly different for both groups. Total time of speech therapy was not significantly different for both groups. It is concluded that normalization of nasal resonance before articulation is corrected during connected speech does not seem to reduce total time of speech therapy necessary to completely correct compensatory articulation. Small groups.																	

Study	Pamplona 1996 b and Pamplona 2000 Pamplona 1996 b enrolls 21 of the 41 patients in Pamplona 2000 (presumably)	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic of the Hospital Gea Gonzalez, Mexico City
	<i>Country</i>	Mexico
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To study whether the active participation of parents during speech therapy sessions may enhance linguistic performance of cleft palate children
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Pamplona 1996b: Jan 1993 – Dec 1993 Pamplona 2000: Jan 1993 - ?
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	Pamplona 1996b: Immediately after 8 months duration of therapy Pamplona 2000: Immediately after 12 months duration of therapy It seems like the first 21 patients had 8 months speech therapy, while the later patients had 12 months.
Intervention	Speech therapy with mothers included in group versus speech therapy without mother included: Speech therapy according to whole language in which every day significant events for the child were recreated and utilized for therapy sessions. Small groups were made, consisting of the speech pathologist and two children, similar in age, level of play and linguistic performance, to enhance interaction and socialisation. The comparison intervention was the same speech therapy, but the groups included the two children's mothers. Same speech pathologist for both experimental and control groups.	
	<i>N total</i>	21 in Pamplona 1996b      41 in Pamplona 2000
	<i>N group I:</i>	Control: 10      → 20
	<i>N group II</i>	Experiment: 11      → 21
	<i>N lost to follow-up</i>	None reported
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Range from 3 – 4 years and 8 months. Mean age in Control: 3 years 9 months Mean age in Experiment: 3 years 7 months
	<i>Sex</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic children with unilateral complete cleft lip and palate without velopharyngeal insufficiency after surgical repair of the cleft. (Lip and primary palate between 1-3 months and of the secondary palate between 12-18 months with a push-back palatoplasty and simultaneous posterior pillars pharyngoplasty). Other diagnostic criteria were normal hearing, no neurological deficits, no fistulae, and language development below normal limits.

	<i>Ethnicity</i>	Not reported		
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	Pamplona 1996b UNCLEAR	Pamplona 2000 UNCLEAR	
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR	UNCLEAR	
	Similar groups at baseline	DONE	DONE	
	Follow up	DONE	DONE	
	Reliable outcomes	DONE	DONE	
	Blinded assessment	UNCLEAR	UNCLEAR	
	Overall quality	LOW	LOW	
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes		
	<i>Main statistical analysis</i>	Fisher's exact test		
	<i>Power calculation description</i>	No		
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Levels of play and levels of linguistic advances		
	<i>Pamplona 1996b</i>		Without mother (n=10)	With mother (n=11)
	<i>Levels of play advance in both groups</i> p>0.05	<i>Advance in level of play</i> Patients with poor advance (0-1 levels)	10	9
		Patients with adequate advance (2-3 levels)	0	2
	<i>Linguistic levels advance in both groups</i> P<0.05	<i>Advance in linguistic level</i> Patients with poor advance (0-1 levels)	6 (60%)	2 (18%)
		Patients with adequate advance (2-3 levels)	4 (40%)	9 (82%)
	<i>Pamplona 2000</i>		Without mother (n=20)	With mother (n=21)
	<i>Levels of play advance in both groups</i> p>0.05	<i>Advance in level of play</i> Patients with poor advance (0-1 levels)	20	20
		Patients with adequate advance (2-3 levels)	0	1
	<i>Linguistic levels advance in both groups</i> P<0.05	<i>Advance in linguistic level</i> Patients with poor advance (0-1 levels)	13	0
	Patients with adequate advance (2-3 levels)	7	21	
<i>Drop-out analysis</i>	No drop-outs reported			
Comments	The same speech pathologist taught both groups. A small but statistical significant difference in advance in linguistic levels for the group with child's mother present, but not for levels of play.			

Study	Pamplona 1999	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic of the Hospital Gea Gonzalez, Mexico City
	<i>Country</i>	Mexico
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare two modalities of speech intervention in cleft palate children with compensatory articulation disorder
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Juni 1993 – desember 1994
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	All patients were followed until both examiners had coincided that compensatory articulation disorder was completely eliminated.
Intervention		Phonologic speech therapy versus articulatory or phonetic speech therapy
	<i>N total</i>	29
	<i>N group I:</i>	15
	<i>N group II</i>	14

	<i>N lost to follow-up</i>	None reported								
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Range 37 – 113 onths: Group I: 55 months Group II: 58 months								
	<i>Sex</i>	Not reported								
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic children with unilateral complete cleft lip and palate with velopharyngeal insufficiency and compensatory articulation disorder after surgical repair of the cleft. (Lip and primary palate between 1-3 months and of the secondary palate between 12-18 months with minimal incision palatopharyngoplasty). Other diagnostic criteria were normal hearing, no neurological deficits, no fistulae, 3-7 years of age, and language development within normal limits.								
	<i>Ethnicity</i>	Not reported								
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR								
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR								
	Similar groups at baseline	DONE								
	Follow up	DONE								
	Reliable outcomes	DONE								
	Blinded assessment	DONE								
	Overall quality	LOW / MODERATE								
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes								
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test								
	<i>Power calculation description</i>	Partly								
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	The mean total time of speech therapy required to normalize speech								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><i>Phonetic approach (n=15)</i></th> <th><i>Phonologic approach (n=14)</i></th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Mean total time of speech therapy</i></td> <td>30.07(SD 10.22)</td> <td>14,50 (SD 4.27)</td> <td>p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table>		<i>Phonetic approach (n=15)</i>	<i>Phonologic approach (n=14)</i>	<i>p-value</i>	<i>Mean total time of speech therapy</i>	30.07(SD 10.22)	14,50 (SD 4.27)	p<0.001
		<i>Phonetic approach (n=15)</i>	<i>Phonologic approach (n=14)</i>	<i>p-value</i>						
<i>Mean total time of speech therapy</i>	30.07(SD 10.22)	14,50 (SD 4.27)	p<0.001							
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop outs								
Comments	Same speech therapist for both groups. "A Student's t-test demonstrated that the total time of speech intervention was significantly reduced when a phonological intervention was utilized."									

Study	Pamplona 2001	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic of the Hospital Gea Gonzalez, Mexico City
	<i>Country</i>	Mexico
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To find out if including the mother as an active participant during speech therapy sessions would improve the communicative style and mode of the interaction of the mothers with their cleft palate children
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Immediately after the one year duration of intervention
Intervention		Symbolic play activities in small working groups with speech pathologist and mothers compared to same kind of groups without mothers, 1 hour 3 times a week for one year
	<i>N total</i>	59
	<i>N group I:</i>	E: 31
	<i>N group II</i>	C: 28
	<i>N lost to follow-up</i>	None reported
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean E: 3 years 7 months Mean C: 3 years 8 months

	Sex	Not reported			
	Pretreatment diagnosis	Nonsyndromic complete unilateral or bilateral cleft lip and palate with surgical repair according to the surgical routine of the center (lip and primary palate between 1-3 months and of the secondary palate between 6-12 months with a minimal incision palatopharyngoplasty), no velopharyngeal insufficiency, no fistulae, between 3-5 years, normal hearing, moderate language delay, no known neurological deficits or other developmental disabilities.			
	Ethnicity	Not reported			
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR			
	Was the allocation procedure concealed?	UNCLEAR			
	Similar groups at baseline	DONE			
	Follow up	DONE			
	Reliable outcomes	DONE			
	Blinded assessment	DONE			
	Overall quality	LOW			
	Analysis by intention to treat	Yes			
	Main statistical analysis	Fisher exact test			
	Power calculation description	Not reported			
Results	Primary endpoint of study	Percent modified communicative style and mode of interaction			
			E	C	p-value
		% that modified style and mode of interaction	89 %	19%	p<0.001
	Drop-out analysis				
Comments	27/31 is reported to have modified behaviour in the experimental group – that is 87%. In control group, 5 is reported as having modified behaviour – that is 18%. Same speech pathologist for both groups. As blinding of personnel was not possible, this may nevertheless represent a risk of bias in performance. “Mothers of children with cleft palate and accompanying language delay modify their communicative style and mode of interaction through active participation in speech therapy”.				

Study	Pamplona 2004			
Study description	Setting	Cleft Palate Clinic of the Hospital Gea Gonzalez, Mexico City		
	Country	Mexico		
	Aim (as described in the article)	To compare two modalities of speech intervention in cleft palate children with compensatory articulation disorder (CA)		
	Study design	Randomised controlled trial		
	Inclusion period (year start-year end)	January 1999 – December 1999		
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	Immediately after the one year duration of intervention		
Intervention		Phonological speech therapy compared to therapy according to the Whole Language principles. Both groups consisted of 2-3 children and had mothers included.		
	N total	30		
	N group I:	Group I: 15		
	N group II	Group II: 15		
	N lost to follow-up	None reported		
Population characteristics	Mean /median /range age	Mean group I: 57.4 months Mean group II: 57.3 months		
	Sex	Not reported		
	Pretreatment diagnosis	Total unilateral cleft of primary and secondary palate, width of grades I or II, with surgical repair according to the surgical routine of the center, demonstrated velopharyngeal insufficiency with CA, no fistulae.		

	<i>Ethnicity</i>	Not reported							
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	DONE							
	Was the allocation procedure concealed?	UNCLEAR							
	Similar groups at baseline	DONE							
	Follow up	DONE							
	Reliable outcomes	DONE							
	Blinded assessment	DONE							
	Overall quality	MODERATE							
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes							
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test							
	<i>Power calculation description</i>	Partly							
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Total time of speech therapy in months							
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Group I</th> <th>Group II</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Total time of speech therapy (months)</i></td> <td>14.5</td> <td>16.3</td> <td>p&lt;0.331</td> </tr> </tbody> </table>		Group I	Group II	p-value	<i>Total time of speech therapy (months)</i>	14.5	16.3
	Group I	Group II	p-value						
<i>Total time of speech therapy (months)</i>	14.5	16.3	p<0.331						
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop-outs							
Comments	Same speech therapist for both groups. "Naturalistic based speech intervention did not reduce the time necessary for correcting compensatory articulation disorder in cleft palate children":								

Study	Pamplona 2005		
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic of the Hospital Gea Gonzalez, Mexico City	
	<i>Country</i>	Mexico	
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To study and compare two modalities of speech intervention in cleft palate children with associated compensatory articulation disorder (CA)	
	<i>Study design</i>	Controlled before-and-after, matched groups	
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	January 2002 – May 2003	
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	Group I immediately after summer camp; Group II immediately after the one year duration of intervention	
Intervention	Speech summer camp for 3 weeks, speech intervention 4 hours a day, Monday to Friday, compared to therapy twice per-week in 1 hour-sessions in small groups. Phonological principles and the whole language model used for both groups. Mothers included for both groups.		
	<i>N total</i>	90	
	<i>N group I:</i>	Group I: 45	
	<i>N group II</i>	Group II: 45	
	<i>N lost to follow-up</i>	None reported	
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Mean group I: 68.9 months Mean group II: 70.02 months	
	<i>Sex</i>	Not reported	
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic children with unilateral complete cleft lip and palate with velopharyngeal insufficiency and compensatory articulation disorder after surgical repair of the cleft. (Lip and primary palate between 1-3 months and of the secondary palate between 4 and 8 months with minimal incision palatopharyngoplasty). Other diagnostic criteria were normal hearing, no neurological deficits, no severe language disorders, no fistulae, 3-10 years of age,	
	<i>Ethnicity</i>	Not reported	
Method	Similar groups at baseline	DONE	
	Follow up	DONE	
	Reliable outcomes	DONE	
	Blinded assessment	DONE	
	Confounders evaluated	NOT DONE	

	Overall quality	MODERATE								
	Analysis by intention to treat Main statistical analysis	Yes Chi-square								
	Power calculation description	Yes								
Results	Primary endpoint of study	Number of children with normal articulation								
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Group I (n=45)</th> <th>Group II (n=45)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of children with normal articulation The rest had from mild to severe compensatory articulation disorder</td> <td>10 (22%)</td> <td>7 (15%)</td> <td>p &gt; 0.10</td> </tr> </tbody> </table>		Group I (n=45)	Group II (n=45)	p-value	Number of children with normal articulation The rest had from mild to severe compensatory articulation disorder	10 (22%)	7 (15%)	p > 0.10
		Group I (n=45)	Group II (n=45)	p-value						
Number of children with normal articulation The rest had from mild to severe compensatory articulation disorder	10 (22%)	7 (15%)	p > 0.10							
Drop-out analysis	No drop-outs									
Comments	"A speech summer camp is a valid and efficient method for providing speech therapy in cleft palate children with compensatory articulation disorder".									

Study	Peled 2005	
Study description	Setting	Cleft Unit at Rambam Medical Centre, Haifa
	Country	Israel
	Aim (as described in the article)	To compare radiographically the use of autogenous iliac bone grafts (ABGs) alone with nonresorbable expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) Gore-Tex TR membrane (GTM) alone and autogenous bone plus resorbable membrane barrier (Resolut XT) (ABM) for the treatment of alveolar cleft defects.
	Study design	Randomised controlled trial
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	2 to 6 years later (mean 3.1 years)
Intervention		All patients had primary closure of the soft tissues at infancy. Presurgical orthodontics and scaling preceded the surgery. Three comparisons: ABG group: A standard surgical operation procedure for such defects, which used autogenous bone graft harvested from the anterior iliac crest and transplanted into the defect. GTM group: same surgical procedure, but using an ePTFE membrane reinforced with titanium rods (Gore-Tex), adapted and wrapped around the defect from buccal to palatal between the neighboring teeth. ABM group: Same surgical procedure, using autogenous bone harvested from the iliac crest and transplanted into the defect. A resorbable polyalactic-polyglycolic acid membrane (Resolut XT) adapted and wrapped over the defect to cover the entire bone graft.
	N total	15
	N group I:	Not reported
	N group II:	Not reported
	N group III:	Not reported
	N lost to follow-up	None reported
	Population characteristics	Mean /median /range age
Sex		Not reported
Pretreatment diagnosis		15 patients 9-17 years of age with unilateral cleft palate
Ethnicity		Not reported
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR
	Similar groups at baseline	UNCLEAR
	Follow up	UNCLEAR

	Reliable outcomes	UNCLEAR
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW
	Analysis by intention to treat	Unclear
	Main statistical analysis	Student's t-test for paired observations
	Power calculation description	No
Results	Primary endpoint of study	Defect size measured by periapical radiographs
	Pre- to posttreatment change in osseous dimensions (mean ± SE) of cleft palate defects sorted by treatment modality.	
		ABG GTM ABM p-value
	Width (mm)	1.22 ± 1.4 1.38 ± 1.4 6.42 ± 1.7 0.1347
	Height (mm)	6.52 ± 5.2 3.68 ± 3.1 4.68 ± 3.4 0.6908
	Size (mm <sup>2</sup> )	41.69 ± 31.5 20.51 ± 57.3 177.04 ± 30.9 0.0431
	ABG: autogeneous iliac bone graft GTM: Gore-Tex TR membrane ABM: autogeneous bone plus resorbable membrane	
	Drop-out analysis	No drop-outs reported
Comments	Very small groups. Poor description of material and method. "Guided bone regeneration was found potentially useful for the treatment of osseous cleft palate defects. The combined approach yielded significantly greater defect fill. If substantiated in larger independent studies, the adjunctive use of barrier membranes could improve the management of secondary closure of cleft palate defects."	

Study	Ping 2001	
Study description	Setting	Cleft palate clinic, Department of Stomatology, The Second Affiliated Hospital, Medical College Zhejiang University
	Country	China
	Aim (as described in the article)	To observe whether repairing the hard palate can improve velopharyngeal function
	Study design	Randomised controlled trial
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	3 months
Intervention		HA bone powder and bone cement mixed 8:2, bone cement liquid added and blended. HA-plastic-material modelled in appropriate size and implanted into hard palate cleft area, shaped and fixed. Soft palate muscle and oral viscosity bone membrane flap sutured and fixed with iodine spinning gauze. Control group regular surgery (two flap methods).
	N total	40
	N control	20
	N intervention	20
	N lost to follow-up	None reported
Population characteristics	Mean /median /range age	Mean 7.4 years (3.5 – 14 years)
	Sex	22 females, 18 males
	Pretreatment diagnosis	Cleft in hard palate, Implant group: width of cleft: 1.41 cm <sup>2</sup> ; Control: 1.48 cm <sup>2</sup>
	Ethnicity	Not reported
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR
	Follow up	DONE
	Similar groups at baseline	DONE
	Reliable outcomes:	UNCLEAR
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW
	Analysis by intention to treat	No, not for primary endpoints
Main statistical analysis	Not reported	



	<i>Power calculation description</i>	No												
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Planned to measure rate of velopharyngeal incompetence, mobility of soft palate, mobility of post pharyngeal wall, rate of velopharyngeal sagittal contraction. However, 15 patients (38%) could not be measured by NPF (nasopharyngeal fiberoptics), so not reported here. Reported number of patients with improved pronunciation and with over rhinism.												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Implant group (n=20)</th> <th>Control (n=20)</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of patients with improved pronunciation</td> <td>14 (70%)</td> <td>7 (35%)</td> <td>?</td> </tr> <tr> <td>Number of patients with over rhinism</td> <td>6 (30%)</td> <td>13 (65%)</td> <td>?</td> </tr> </tbody> </table>		Implant group (n=20)	Control (n=20)	p-value	Number of patients with improved pronunciation	14 (70%)	7 (35%)	?	Number of patients with over rhinism	6 (30%)	13 (65%)	?
		Implant group (n=20)	Control (n=20)	p-value										
	Number of patients with improved pronunciation	14 (70%)	7 (35%)	?										
Number of patients with over rhinism	6 (30%)	13 (65%)	?											
<i>Drop-out analysis</i>	No													
Comments	Very sparsely reported													

Study	Richard 2006	
Study description	<i>Setting</i>	Regional cleft service
	<i>Country</i>	Nepal
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare the outcomes for primary repair of unilateral cleft lip and palate, operating on the soft palate first versus the hard palate first
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1990 -1994
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	4 years
Intervention		Anterior operation: Lip repair by Millard rotation advancement, nasal correction by McComb procedure, hard palate repair by single layer vomerine flap. Posterior operation: Soft palate repair with medial von Langenbeck incisions. The two operations were undertaken 3 months apart.
	<i>N total</i>	47
	<i>N group I P-A</i>	23
	<i>N group II A-P</i>	24
	<i>N lost to follow-up</i>	10 (21%) (9 lost and 1 excluded). For speech and velopharyngeal function, 25 (53%) children were excluded because they already had had operation for velopharyngeal insufficiency.
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	3 to 60 months
	<i>Sex</i>	20 girls; 27 boys
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Non-syndromic unilateral cleft lip and palate (Simonart's band without bony elements was allowed). A control group of non-cleft was also collected – not reported here.
	<i>Ethnicity</i>	30 Indo-Aryan; 17 Tibeto-Mongoloid
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	DONE
	<i>Was the procedure concealed?</i>	DONE
	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE
	<i>Follow up</i>	NOT DONE (21% were lost)
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR, but likely
	<i>Overall quality</i>	MODERATE
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Student's t-test; chi-square
	<i>Power calculation description</i>	Yes
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Overjet, maxilla arch changes, weight gain, speech (only 22/47 left for

		measurement, - not reported here)		
		Posterior – anterior sequence (n=17)	Anterior – posterior sequence (n=20)	p-value
Overjet (mm)	Incisor overjet	-1.6 mm (range -7 to 3) 95 % CI -2.9 to -0.3	-1.1 (range -5 to 4) 95 % CI -2.1 to -0.1	p<0.54
Weight gain (%)	% increase in weight since first operation	21%	11%	p<0.09
Changes in the maxillary arch measurements between the first and second operations for each operative sequence NA = not applicable ns= not significance	P-L	0.3	7.0	p<0.01
	TR-TL	0.6	0.9	ns
	CR-CL	1.7	4.3	p<0.01
	Cr-cl	1.6	NA	NA
Surgical complications: fistulas	Fistulas	6	10	ns
Drop-out analysis	No			
Comments	"Surgical techniques were standardized as far as possible". One surgeon did all operations. "Changing the sequencing of cleft closure has no demonstrable difference in facial growth at 4 to 7 years after completion of the primary surgery."			

Study	Robertson 1968 (Five-year follow-up study by Jolleys 1972 (not described here) and 11 year follow-up by Robertson 1983)	
Study description	Setting	Royal Manchester Childrens' Hospital
	Country	UK
	Aim (as described in the article)	To assess the value of placing autogenous rib bone grafts in infants with clefts of the lip and palate
	Study design	Controlled before and after (allocation to groups by a matching procedure)
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	Not reported exactly: when recalled the children were in the "complete deciduous dentition age", which is at 3-5 years. In Jolleys 1972 it is stated that the follow-up was at 4 years.
Intervention	Early bone grafting group: At 15 months, autogenous rib bone-graft inserted into the alvolar area, using a buccal approach.	
	N total	56
	N group I:	28
	N group II	28
	N lost to follow-up	One infant of 14 pairs (out of 28 pairs) were operated on before the experiment was stopped for ethical reasons. Of these, 12 pairs of the oldest children with control were followed up.
Population characteristics	Mean /median /range age	At birth
	Sex	Not reported
	Pretreatment diagnosis	Unilateral or bilateral complete cleft lip and palate
	Ethnicity	Not reported
Method	Similar groups at baseline Follow up	DONE (presumably: matched for cleft type and severity) The trial recruited 56 patients (28 in each group), the study was stopped after having operated on 14 patients. These had 14 matched controls. 12 pairs out of the 14 were followed up (85%).
	Reliable outcomes	NOT CLEAR
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW

	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	No Not reported
	<i>Power calculation description</i>	No
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Dental base relationship; incisor overjet and crossbite on cleft side
		<i>The dental base relationship in the grafted group deteriorated to a significant extent. Reverse overjet: 13 of 24 measurements in the grafted group showed reverse overjet versus none in the control ("highly significant"). Crossbite: 9/12 patients in the grafted group; 6/12 in the non-graft group (ns).</i>
	<i>Drop-out analysis</i>	No
Comments	When 14 patients had been operated, the experiment had to be stopped because of apparent harmful effects. "Patients in our grafted group showed a clear deterioration in the dental base relationship and development of pseudo-prognathism, whereas in the non-graft group the dental base relationship remained stable. The antero-posterior occlusion is poorer in the grafted group and there is a tendency to a poorer occlusion in the buccal segments in the grafted group."	

Study	Robertson 1974			
Study description	<i>Setting</i>	Royal Manchester's Children's Hospital		
	<i>Country</i>	UK		
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To determine whether early hard palate repair leads to an unwelcome restriction in the growth of the upper jaw or not.		
	<i>Study design</i>	Controlled before and after		
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported		
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	At the age of 4.5 years (about 3-3.5 years after surgery)		
Intervention		Early closure: repair of lip (le Mesurier technique) and soft palate at 3 months; hard palate at 12 to 15 months. Late closure: lip and soft palate repaired at 3 months; hard palate delayed until the age of 4.5 to 5 years. Both group used presurgical orthopaedics until 3 months of age.		
	<i>N total</i>	40		
	<i>N group I:</i>	20		
	<i>N group II</i>	20		
	<i>N lost to follow-up</i>	Not reported		
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	At birth		
	<i>Sex</i>	Not reported		
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Unilateral complete cleft of the lip, alveolus and palate		
	<i>Ethnicity</i>	Not reported		
Method	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE (presumably: matched for cleft type and severity)		
	<i>Follow up</i>	UNCLEAR		
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR		
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR		
	<i>Overall quality</i>	LOW		
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Unclear Not reported		
	<i>Power calculation description</i>	No		
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Upper arch width and length, cephalometric radiographic values		
	<i>Measurements of the upper arch width and length; and lower arch width (mean values in mm)</i>	<i>Dimension</i>	<i>Early closure</i>	<i>Late closure</i>
		<i>Upper arch inter canine width</i>	23.7	23.8

	<i>Cephalometric radiographic values (degrees) at the age of 3</i>	<i>Upper arch inter molar width</i> <i>Upper arch length</i> <i>Lower arch inter canine width</i>	37.0 24.9 21.5	37.5 23.3 21.4
	<i>None of the differences reached statistical significance</i>	<i>SNA</i> <i>SNP</i> <i>Angle of convexity</i>	79.7 69.1 19.2	78.9 69.6 17.9
	<i>Drop-out analysis</i>	<i>No drop outs reported</i>		
<b>Comments</b>	One surgeon performed all operations, one orthodontist provided the oral orthopaedic treatment. "An initial comparison of the occlusions and of the facial profile when the children were aged four and a half years (i.e. immediately before the children in group two had their hard palate repair) showed no significant differences in respect of occlusion or of profile." No reliability test of outcomes.			

<b>Study</b>	Robertson 1983 11-year follow-up of Robertson and Jolleys, 1968			
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Royal Manchester Children's Hospital		
	<i>Country</i>	UK		
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To establish whether early bone grafting was of value in the treatment of cleft palate children		
	<i>Study design</i>	Controlled before and after		
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1963 – not reported		
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	10 years (at 11 years of age)		
<b>Intervention</b>		Early bone grafting group: At 15 months, autogenous rib bone-graft inserted into the alveolar area, using a buccal approach.		
	<i>N total</i>	Originally 56 children were enrolled in the study. 28 children continued in the study after further surgical operations had been stopped.		
	<i>N group I:</i>	14 (originally 28 were included, but only 14 were operated on)		
	<i>N group II</i>	14 (originally 28 were included – these are the matched controls to the 14 that had been operated)		
	<i>N lost to follow-up</i>	4 of the 28 children that had continued in the study after stopping further surgeries were lost at follow-up (86%)		
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	At birth		
	<i>Sex</i>	Not reported		
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Unilateral or bilateral complete clefts of lip and palate		
	<i>Ethnicity</i>	Not reported		
<b>Method</b>	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE (presumably: matched for cleft type and severity)		
	<i>Follow up</i>	DONE (12 pairs out of 14 pairs were followed till 11years (85%). However, the study had been stopped when 14 children (half of the children included for operation) had been operated.)		
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR		
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR		
	<i>Overall quality</i>	LOW		
	<i>Analysis by intention to treat</i>	No		
<i>Main statistical analysis</i>	Not reported			
<i>Power calculation description</i>	No			
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	Dental base relationship, dental occlusion		
	<i>Upper and lower arch measurements in grafted and control children: measurements are given in mm.</i>	<i>Dimension</i>	<i>Early closure Mean (SD)</i>	<i>Late closure Mean (SD)</i>

<i>Cephalometric values for grafted and control children: measurements are given in degrees.</i>	<i>Upper arch length</i>	32.63	32.69
	<i>Inter molar width: upper arch</i>	44.33	44.22
	<i>Inter canine width: upper arch</i>	21.67	22.83
	<i>Inter canine width: lower arch</i>	24.06	26.06
	<i>SNA</i>	73.6 (4.0)	75.3 (5.3)
	<i>SNB</i>	73.3 (3.9)	72.2 (3.3)
	<i>ANB</i>	0.4 (3.8)	3.2 (4.2)
	<i>NAP<sub>0</sub></i>	0.8 (6.2)	4.0 (10.4)
<i>Drop-out analysis</i>	<i>No</i>		
<b>Comments</b>	"Over the 11 year period in which this study was conducted there was an obvious deterioration in the dental base relationships of the experimental group. Evidence of the development of pseudo-prognathism in the grafted group became apparent within the first 5 years of the study. It was also very noticeable that the antero-posterior occlusion and the occlusion in the buccal segments of the grafted group was much poorer at this stage of development." A great study to have been started 40 years ago!		

<b>Study</b>	Spauwen 1992	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Groningen University Clinic
	<i>Country</i>	The Netherlands
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare results from the von Langenbeck and the Furlow procedure for cleft palate repair
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	At age 2.8 years for the Langenbeck group (about 1.9 years postoperative) At age 3.2 for the Furlow group (about 2.3 years postoperative)
<b>Intervention</b>	Furlow cleft palate repair using a couple opposing Z-plasty compared to the classical von Langenbeck technique. Operations performed by two surgeons.	
	<i>N total</i>	20
	<i>N group I:</i>	10
	<i>N group II</i>	10
	<i>N lost to follow-up</i>	0
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	10 months
	<i>Sex</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Any form of cleft palate (5 unilateral CLP, 4 bilateral CLP and 11 isolated cleft palate)
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
<b>Method</b>	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR (slightly different cleft types)
	<i>Follow up</i>	YES
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi square
	<i>Power calculation description</i>	Yes
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i> Speech: nasality (4-point scale), nasal escape (4-point scale), articulation (good, sufficient, insufficient). Language: comprehension, production (good, sufficient, insufficient). Hearing pathology: bilateral chronic otitis media with effusion (OME) (present/absent).	

	Scores concerning nasality and nasal escape	Degree	Von Langenbeck (n=10)	Furlow (n=10)
			Number of patients	Number of patients
	<i>Nasal escape</i>	Absent	5	9
		Mild	2	1
		Moderate	3	0
		Severe	0	0
		$\chi^2=3.58$ DF=1	$p<0.1$	
	<i>Nasality</i>	Absent	5	10
		Mild	0	0
		Moderate	4	0
		Severe	1	0
	$\chi^2=6.66$ DF=1	$p<0.01$		
	Scores of articulatory skills, language comprehension, language production and bilateral chronic OME	Articulatory skills	Good/sufficient	7
		Language comprehension	Good/sufficient	9
		Language production	Good/sufficient	7
		Bilateral OME	Present	7
	Drop-out analysis	No		
Comments	Operations performed by two surgeons. Sample size small, mixed cleft types.			

Study	VPI Surgical Trial Group 2005 (Authors in alphabetical order: Frank Åbyholm, Linda D'Antonio, Sally L. Davidson Ward, Lillian Kjøl, Muhammad Saeed, William Shaw, Gerald Sloan, David Whitby, Helen Worthington, Rosemary Wyatt)	
Study description	Setting	One cleft centre in Norway, two in the US and two in the UK
	Country	Norway, US and UK
	Aim (as described in the article)	To compare the relative effectiveness (efficacy and morbidity) of two surgical procedures for correcting velopharyngeal insufficiency (VPI)
	Study design	Randomised controlled trial
	Inclusion period (year start-year end)	Recruitment commenced in 1993 in the US, in 1994 in Norway and in 1995 in the UK
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	12 months
Intervention		Flap pharyngoplasty compared to sphincter pharyngoplasty
	N total	103
	N group I:	49
	N group II	54
	N lost to follow-up	6/103 (6%)
Population characteristics	Mean /median /range age	3-25 years
	Sex	40 female, 57 male
	Pretreatment diagnosis	Cleft types: bilateral CLP, unilateral CLP, isolated cleft palate
	Ethnicity	Not reported
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	DONE
	Was the procedure concealed?	DONE
	Similar groups at baseline	DONE
	Follow up	DONE
	Reliable outcomes	DONE
	Blinded assessment	DONE
	Overall quality	HIGH
	Analysis by intention to treat	Yes
	Main statistical analysis	Chi square
Power calculation description	Yes	

Results	Primary endpoint of study	Resonance																	
	Combined outcome at 12 months	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Combined resonance</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Sphincter n=45 (%)</th> <th>Flap n=52 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hypernasality</td> <td>7 (16)</td> <td>6 (12)</td> </tr> <tr> <td>Normal</td> <td>34 (76)</td> <td>42 (81)</td> </tr> <tr> <td>Hyponasality</td> <td>4 (9)</td> <td>4 (8)</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td colspan="2">0.81</td> </tr> </tbody> </table>		Combined resonance			Sphincter n=45 (%)	Flap n=52 (%)	Hypernasality	7 (16)	6 (12)	Normal	34 (76)	42 (81)	Hyponasality	4 (9)	4 (8)	p value	0.81
	Combined resonance																		
	Sphincter n=45 (%)	Flap n=52 (%)																	
Hypernasality	7 (16)	6 (12)																	
Normal	34 (76)	42 (81)																	
Hyponasality	4 (9)	4 (8)																	
p value	0.81																		
	Drop-out analysis	No																	
Comments	Discussion and standardisation of surgical procedures by operating surgeons. Despite strongly held views in the literature concerning the relative effectiveness and safety of flap and sphincter pharyngoplasty, no significant differences were detected 1 year postoperatively.																		

Study	Wada 1990	
Study description	Setting	Division for Oral-Facial Disorders, Osaka University Faculty of Dentistry, Suita City
	Country	Japan
	Aim (as described in the article)	To clarify the maxillary growth effects following different types of palatal closure in complete clefts of the lip and palate from infancy to 10 years of age
	Study design	Randomised controlled trial
	Inclusion period (year start-year end)	Not reported
	Mean / median / minimum / max period of follow-up	4 years, 6 years, 10 years
Intervention	Both groups had a lip repair by Tennison's procedure at 5 months of age. A mucoperiosteal palatal pushback procedure in a single-stage at 20 months of age was compared to a two-stage palatal closure in which primary veloplasty, with the dissection of mucosal flaps from the posterior third of the hard palate and with simultaneous posterior transposition and levator muscle union in the soft palate (Perko technique), was accomplished at 20 months of age. The hard palate was closed at 5 years and 10 months by the double overlapping palatal hinge flap procedure. Obturator was placed from the 30 months of age until the time of the hard palate closure for speech and it was renewed at every 6 months according to the maxillary growth changes.	
	N total	45
	N group I Unilateral single stage	14
	N group II Unilateral two stage	16
	N group III Bilateral single stage	8
	N group IV Bilateral two stage	7
	N lost to follow-up	None
Population characteristics	Mean /median /range age	5 months when randomised
	Sex	Not reported
	Pretreatment diagnosis	Complete unilateral and bilateral clefts of the lip and palate
	Ethnicity	Not reported
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	UNCLEAR
	Was the procedure concealed?	UNCLEAR
	Similar groups at baseline	DONE
	Follow up	DONE
	Reliable outcomes	UNCLEAR
	Blinded assessment	UNCLEAR
	Overall quality	LOW

	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test; variance analysis
	<i>Power calculation description</i>	No
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	Width, depth and height of maxilla
	<i>Unil-T: Two-stage palatal closure for unilateral clefts of the lip and palate</i>	
	<i>Unil-S: One stage palatal closure for unilateral clefts of the lip and palate</i>	
	<i>Bil-T: Two-stage stage palatal closure for bilateral clefts of the lip and palate</i>	
	<i>Bil-S: One stage palatal closure for bilateral clefts of the lip and palate</i>	
	<i>Mn = Mean</i>	
	<i>* = p&lt;0.05</i>	
	<i>Follow-up at 10 years</i>	
	<i>Drop-out analysis</i>	
<b>Comments</b>	Authors' conclusion: The results indicate that the employment of the two-stage palatal closure is more beneficial for the unilateral cases, however, careful consideration is needed in bilateral cases. Low quality and few cases. Not reported on how many surgeons operated.	

<b>Study</b>	Whitaker 1972	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Children Hospital of Philadelphia
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare two flap types: superiorly versus inferiorly based posterior pharyngeal flaps
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1966 – 1971
	<i>Mean / median / minimum / max period of follow-up</i>	Post operative, at 3 weeks, at 6 monthly and yearly intervals. The shortest follow-up time was 9 months.
<b>Intervention</b>	Superiorly versus inferiorly based posterior pharyngeal flaps: The pedicle was cut across superiorly or inferiorly depending on whether an inferiorly (inserted on the oral side into the muscular part of the palate) or superiorly (placed high on the nasal side of the soft palate) based flap was to be done.	
	<i>N total</i>	35
	<i>N group I (superiorly):</i>	17
	<i>N group II (inferiorly):</i>	18
	<i>N lost to follow-up</i>	None for speech, 4 for hearing acuity (11%)
<b>Population characteristics</b>	<i>Mean /median /range age</i>	4 to 16 years (most 6-12 years)
	<i>Sex</i>	16 female, 19 male
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Patients with cleft lip and palate with velopharyngeal incompetence
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
<b>Method</b>	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	DONE
	<i>Was the procedure concealed?</i>	DONE
	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE
	<i>Follow up</i>	DONE
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	MODERATE
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes



	<i>Main statistical analysis</i>	Not reported
	<i>Power calculation description</i>	No
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Speech, hearing acuity, complications
		<i>Speech</i>
		<i>Superiorly based</i> <i>Inferiorly based</i>
		<i>(n=17)</i> <i>(n=18)</i>
	<i>Postoperative speech classification</i>	<i>Normal for age</i> 9                      19
		<i>Slight VPI</i> 2                      4
	<i>No statistically significant differences</i>	<i>Artic errors</i>
		<i>Slight</i> 3                      3
		<i>Moderate</i> 1                      0
		<i>Slight hyponasality</i> 2                      1
	<i>(n=15)</i> <i>(n=16)</i>	
<i>Correlation of hearing with type flap (most recent assessment in worst ear)</i>	<20 dB loss                              9                      14	
	>20 dB loss                                6                      2	
<i>Postoperative complications (fever&gt;38.5, antibiotics for infection, airway problem, severe stiff neck)</i>	<i>Immediate postoperative complications</i> 5                      10	
	<i>Drop-out analysis</i>	No
Comments	No statistically significant differences.	

Study	Witt 1999 Follow-up study of Marsh 1989 at 6 and 12 years, only 12 years reported here	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate and Craniofacial Deformities Institute, St. Louis Children's Hospital
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To assess the long-term stability of velopharyngeal perceptual speech ratings of patients with repaired cleft palate
	<i>Study design</i>	Quasi-randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1982 -
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	At 6 and 12 years
Intervention	Palatoplasty with and without intravelar veloplasty (IVV)	
	<i>N total</i>	149 enrolled in the study, 84 patients that had passed their third birthday were selected and followed up: 9 patients of these were excluded, which left 75 patients in the study. Of these, 51 were left for follow-up in the study from 1989. 45 of these maintained contact with the clinic but 17/45 received secondary management for velopharyngeal dysfunction and were excluded: 28 patients were left for follow-up in this study.
	<i>N group I:</i>	14
	<i>N group II</i>	14
	<i>N lost to follow-up</i>	84 of 149 children were followed up at the age of 3 years in the original study, 28 were left to be studied in this study. 56 (67%) were lost to follow-up of the original subgroup.
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	For the IVV group: 14.3 months; for the non-IVV: 14.9 months (not quite consistent with numbers in Marsh 1989)
	<i>Sex</i>	Not reported
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	The full spectrum of cleft type
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Was the generation of the randomisation</i>	

	<i>sequence adequate?</i>	NOT DONE												
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR												
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR												
	<i>Follow up</i>	DONE												
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR												
	<i>Blinded assessment</i>	DONE												
	<i>Overall quality</i>	LOW												
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Unclear												
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi square, McNemar												
	<i>Power calculation description</i>	No												
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Standard perceptual speech, language												
	<i>Distribution of VPI symptoms at 12 years of age (shortened)</i> <i>P&gt;0.05</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2"><i>Number of patients</i></th> </tr> <tr> <th></th> <th><i>IVV group (n=14)</i></th> <th><i>Non-IVV group (n=14)</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>No symptoms of VPI</i></td> <td>7</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td><i>Symptoms of varying gravity</i></td> <td>7</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table>		<i>Number of patients</i>			<i>IVV group (n=14)</i>	<i>Non-IVV group (n=14)</i>	<i>No symptoms of VPI</i>	7	4	<i>Symptoms of varying gravity</i>	7	10
		<i>Number of patients</i>												
		<i>IVV group (n=14)</i>	<i>Non-IVV group (n=14)</i>											
<i>No symptoms of VPI</i>	7	4												
<i>Symptoms of varying gravity</i>	7	10												
<i>Drop-out analysis</i>	No													
Comments	The authors did test whether those left in the study differed from the children that were enrolled at the start (149) and did not find any statistical significant differences. A post power calculation reported in Marsh 1989 concluded that 388 patients in each group would have been needed for a one-sided test to detect a difference between the IVV and non-IVV groups of 10 percent at 90 percent power. No statistically significant differences between groups for symptoms of VPI were found in this follow-up study.													

Study	Wray 1979 (Part of same study as Holtmann and Wray, 1983 og Holtmann 1984)	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate and Craniofacial Deformities Institute, St. Louis Children's Hospital, Washington University Medical Center
	<i>Country</i>	USA
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To report the in-hospital morbidity of a randomized prospective comparison of three methods of palatal repair.
	<i>Study design</i>	Quasi-randomized: allocation by birthdates
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	Not reported
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	Not reported, but immediate post operation and mean in-hopital days were 6 days
Intervention	I. Wardill-Kilner as described by Calnan (1971) (Calnan JS. V-Y pushback palatorrhaphy. Cleft lip and palate. Edited by WC Grabb, SW Rosenstein and KR Bzoch. Boston: Little, Brown and Company, 1971).	
	II. Von Langenbeck as described by Lindsay 1971 (Lindsay WK. Von Langenbeck palatorrhaphy. Cleft lip and palate. Edited by WC Grabb, SW Rosenstein and KR Bzoch. Boston: Little, Brown and Company, 1971. P. 393-403).	
	III. Von Langenbeck with superiorly based pharyngeal flap as described by Stark 1960 (Stark RB and De Haan CD. The addition of a pharyngeal flap to primary palatoplasty. Plast Reconstr Surg 1960;26:378-387). All flaps were superiorly based and the lateral port controlled as described by Hogan 1973 (Hogan VM. A clarification of the surgical goals in cleft palate speech and the introduction of the lateral port control (LPC) pharyngeal flap. Cleft Palate J 1973;10:331-340).	
	<i>N total</i>	47
	<i>N group I: Wardill-Kilner</i>	15
	<i>N group II: von Langenbeck</i>	17
<i>N group III: von Langenbeck with superiorly based pharyngeal flap</i>	15	
<i>N lost to follow-up</i>	0	
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	15 months
	<i>Sex</i>	18 girls; 29 boys

	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Unilateral and bilateral cleft lip and palate, cleft in hard and soft palate and cleft in soft palate				
	<i>Ethnicity</i>	Not reported				
<b>Method</b>	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	NO				
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR				
	<i>Similar groups at baseline</i>	UNCLEAR				
	<i>Follow up</i>	DONE				
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE				
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR				
	<i>Overall quality</i>	LOW				
	<i>Analysis by intention to treat</i>	YES				
	<i>Main statistical analysis</i>	Chi-square				
	<i>Power calculation description</i>	NO				
<b>Results</b>	<i>Primary endpoint of study</i>	In-hospital morbidity				
		<b>Complications</b>	<b>group I</b>	<b>group II</b>	<b>group III</b>	<b>p-value</b>
		<b>OPERATIVE</b>				
		Time				
		<2 hours	8	10	4	ns
		>2 hours	7	7	11	ns
		Transfusion	5	0	0	<0.01
		Estimated blood loss as				
		% of total blood volume	8%	4%	6%	ns
		Airway obstruction	3	2	0	ns
		Hyperthermia	1	0	2	ns
		<b>RECOVERY ROOM</b>				
		Airway obstruction	1	0	3	ns
		Inadequate hemostasis	1	0	0	ns
		<b>POST OPERATIVE</b>				
		Airway obstruction	1	1	5	<0.05
		Miscellaneous:				
		Upper respiratory infection	3	2	2	ns
		Otitis	4	0	0	ns
		Croup	2	0	2	ns
	Delayed oral intake	4	0	5	ns	
	Mean in-hospital days	6	6	6	ns	
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop outs				
<b>Comments</b>	The operations were randomly performed by three different plastic surgeons. In-hospital morbidity was least following the von Langenbeck repair. Few patients and very mixed cleft types					

<b>Study</b>	Ysunza 1998				
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic of the Hospital Gea Gonzalez, Mexico City			
	<i>Country</i>	Mexico			
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To study whether palatal repair, performed at 6 months of age, rather than at 12 months, may enhance phonologic development and decrease the prevalence of compensatory articulation in cleft palate patients.			
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial			
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1989 – 1992			
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	At 4 years			
	<b>Intervention</b>	Early versus late palatal closure (6 versus 12 months). Surgical procedure: minimal incision palatopharyngoplasty.			
<i>N total</i>		76			
<i>N group I, surgery at 12 months:</i>		41			
<i>N group II, surgery at 6 months</i>		35			

	<i>N lost to follow-up</i>	0											
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Not reported, but earlier than at 6 months											
	<i>Sex</i>	39 girls, 37 boys											
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic unilateral complete cleft of primary and secondary palate											
	<i>Ethnicity</i>	Not reported											
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR											
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR											
	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE											
	<i>Follow up</i>	DONE											
	<i>Reliable outcomes</i>	DONE											
	<i>Blinded assessment</i>	DONE											
	<i>Overall quality</i>	MODERATE											
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes											
	<i>Main statistical analysis</i>	Student's t-test; Chi-square; Fisher's exact test											
	<i>Power calculation description</i>	Yes											
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Speech: articulation scale, velopharyngeal insufficiency; maxillofacial growth											
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><i>Group I (12 months) (n=41)</i></th> <th><i>Group II (6 months) (n=35)</i></th> <th><i>p-value</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Articulation scale (BELE)</i></td> <td><i>Mean score</i> 5.411 (SD 1.031)</td> <td>8.993 (SD 1.103)</td> <td>p&lt;0.05</td> </tr> <tr> <td><i>Patients with velopharyngeal insufficiency (VPI) after cleft palate closure.</i></td> <td><i>Number of patients with VPI</i> 8 (19%)</td> <td>6 (17%)</td> <td>p&gt;0.05</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Maxillofacial growth, no numbers: "All patients from both groups showed anterior maxillary collapse. [...] A Student's t-test demonstrated that there was no significant difference between arch width when comparing both groups. [...] A Student's t-test of the cephalometric analyses revealed no significant differences between both groups (p&gt;0.05). Both groups demonstrated a degree of maxillary hypoplasia. The vertical soft-tissue profile measurements confirmed the results of the cephalometric analyses; a student's t-test demonstrated that the upper, lower, and posterior facial heights in both groups were not significantly different (p&gt;0.05)".</i></p>		<i>Group I (12 months) (n=41)</i>	<i>Group II (6 months) (n=35)</i>	<i>p-value</i>	<i>Articulation scale (BELE)</i>	<i>Mean score</i> 5.411 (SD 1.031)	8.993 (SD 1.103)	p<0.05	<i>Patients with velopharyngeal insufficiency (VPI) after cleft palate closure.</i>	<i>Number of patients with VPI</i> 8 (19%)	6 (17%)
	<i>Group I (12 months) (n=41)</i>	<i>Group II (6 months) (n=35)</i>	<i>p-value</i>										
<i>Articulation scale (BELE)</i>	<i>Mean score</i> 5.411 (SD 1.031)	8.993 (SD 1.103)	p<0.05										
<i>Patients with velopharyngeal insufficiency (VPI) after cleft palate closure.</i>	<i>Number of patients with VPI</i> 8 (19%)	6 (17%)	p>0.05										
	<i>Drop-out analysis</i>	No drop-outs.											
Comments	Two surgeons performed surgery. No reporting of numerical values for the outcome maxillofacial growth. "The results of this study suggest that cleft palate repair performed at 6 months of age significantly enhances speech outcome and prevents compensatory articulation disorder."												

<b>Study</b>	Ysunza 2001	
Study description	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic, Hospital Gea Gonzalez, Mexico City
	<i>Country</i>	Mexico
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare minimal incision palatopharyngoplasty with minimal incision palatopharyngoplasty plus an additional surgical procedure performed simultaneously (either a pharyngeal flap or a sphincter pharyngoplasty)
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1990 – 1999
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 months
	Minimal incision palatopharyngoplasty only compared to minimal incision palatopharyngoplasty plus an additional individualised surgical procedure performed simultaneously (either a pharyngeal flap or a sphincter pharyngoplasty)	

	<i>N total</i>	72						
	<i>N group I minimal incision pp</i>	37						
	<i>N group II minimal incision pp+individualised</i>	35						
	<i>N lost to follow-up</i>	None reported						
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	Group I: 4 – 7 years 4 months; Group II: 4 – 7 years 7 months						
	<i>Sex</i>	Not reported						
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Submucous cleft palate with velopharyngeal insufficiency with or without compensatory articulation disorder						
	<i>Ethnicity</i>	Not reported						
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	YES						
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR						
	<i>Similar groups at baseline</i>	YES						
	<i>Follow up</i>	YES						
	<i>Reliable outcomes</i>	YES						
	<i>Blinded assessment</i>	YES						
	<i>Overall quality</i>	MODERATE						
	<i>Analysis by intention to treat Main statistical analysis</i>	Student's t-test; Mann-Whitney rank sum test; Fisher's exact test						
	<i>Power calculation description</i>	Yes						
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Residual velopharyngeal insufficiency; complete closure of the velopharyngeal sphincter						
	<i>Success rate p&gt;0.05</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th><i>Group I (n=37) No (%)</i></th> <th><i>Group II (n=35) No (%)</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Complete closure of velopharyngeal sphincter</i></td> <td>32 (86%)</td> <td>31 (89%)</td> </tr> </tbody> </table>		<i>Group I (n=37) No (%)</i>	<i>Group II (n=35) No (%)</i>	<i>Complete closure of velopharyngeal sphincter</i>	32 (86%)	31 (89%)
		<i>Group I (n=37) No (%)</i>	<i>Group II (n=35) No (%)</i>					
	<i>Complete closure of velopharyngeal sphincter</i>	32 (86%)	31 (89%)					
<i>Drop-out analysis</i>	<i>No drop-outs reported</i>							
<i>Comments</i>	The use of additional individualized velopharyngeal surgery performed simultaneously did not seem to decrease the frequency of residual velopharyngeal insufficiency. Moreover, the residual size of the gap at the velopharyngeal sphincter was not significantly reduced when an additional surgical procedure was performed simultaneously with palatal closure. Large group of rare clefts.							

<b>Study</b>	Ysunza 2002 First publication in a study reported in two publications (Ysunza 2002 and Ysunza 2004)	
<b>Study description</b>	<i>Setting</i>	Cleft Palate Clinic, Hospital Gea Gonzalez, Mexico City
	<i>Country</i>	Mexico
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare two surgical techniques for correcting residual velopharyngeal insufficiency: pharyngeal flap and sphincter pharyngoplasty
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1995 – 2000
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	4 months
<b>Intervention</b>		Pharyngeal flap compared to sphincter pharyngoplasty, both customized according to the findings of videonasopharyngoscopy and multiview videofluoroscopy in each case
	<i>N total</i>	50 (out of 359 evaluated)
	<i>N group I:</i>	25
	<i>N group II</i>	25
	<i>N lost to follow-up</i>	0
<b>Population</b>	<i>Mean /median /range age</i>	4 – 8 years

characteristics	Sex	Not reported			
	Pretreatment diagnosis	Nonsyndromic unilateral cleft lip and palate operated patients with residual velopharyngeal insufficiency with or without compensatory articulation disorder			
	Ethnicity	Not reported			
Method	Was the generation of the randomisation sequence adequate?	YES			
	Was the procedure concealed?	YES			
	Similar groups at baseline	YES			
	Follow up	YES			
	Reliable outcomes	YES			
	Blinded assessment	YES			
	Overall quality	HIGH			
	Analysis by intention to treat	Yes			
	Main statistical analysis	Fishers's exact test			
	Power calculation description	Yes			
Results	Primary endpoint of study	Postoperative frequency of velopharyngeal insufficiency observed through videonasopharyngoscopy and multiview videofluoroscopy as simple presence or absence			
	Postoperative frequency of velopharyngeal insufficiency <i>p</i> >0.05	Pharyngeal flap ( <i>n</i> =25)		Sphincter pharyngoplasty ( <i>n</i> =25)	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
	Velopharyngeal insufficiency	3	12	4	16
	Drop-out analysis	No drop-outs			
Comments	The authors had expected a 20% difference between the groups. To detect that difference, 23 patients in each group should have been enough.				

Study	Ysunza 2004 Identical to Ysunza 2002, except for 20 more patients				
Study description	Setting	Cleft Palate Clinic, Hospital Gea Gonzalez, Mexico City			
	Country	Mexico			
	Aim (as described in the article)	To assess the planning and results of customized pharyngeal flaps and sphincter pharyngoplasties for correcting velopharyngeal insufficiency			
	Study design	Randomised controlled trial			
	Inclusion period (year start-year end)	1995 – 2002			
	Mean / median /minimum / max period of follow-up	4 months			
Intervention		Pharyngeal flap compared to sphincter pharyngoplasty, both customized according to the findings of videonasopharyngoscopy and multiview videofluoroscopy in each case			
	<i>N</i> total	70 (out of 559 patients evaluated)			
	<i>N</i> group I:	35			
	<i>N</i> group II	35			
	<i>N</i> lost to follow-up	0			
Population characteristics	Mean /median /range age	Group I: 4 years 1 month – 7 years 10 months (median 5 years 2 months) Group II: 4 years 5 months to 7 years 7 months (median 5 years 4 months)			
	Sex	Not reported			
	Pretreatment diagnosis	Unilateral cleft lip and palate operated patients with residual velopharyngeal insufficiency, with or without compensatory articulation disorder			
	Ethnicity	Not reported			
Method	Was the generation of the randomisation				

	<i>sequence adequate?</i>	YES																				
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR, but likely																				
	<i>Similar groups at baseline</i>	YES																				
	<i>Follow up</i>	YES																				
	<i>Reliable outcomes</i>	YES																				
	<i>Blinded assessment</i>	YES																				
	<i>Overall quality</i>	HIGH																				
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Yes																				
	<i>Main statistical analysis</i>	Fisher's exact test																				
	<i>Power calculation description</i>	No																				
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Postoperative frequency of velopharyngeal insufficiency observed through videonasopharyngoscopy and multiview videofluoroscopy as simple presence or absence																				
	<i>Postoperative velopharyngeal insufficiency</i>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Pharyngeal flap (n=35)</th> <th colspan="2">Sphincter pharyngoplasty (n=35)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>p&gt;0.05</i></td> <td colspan="4">Velopharyngeal insufficiency</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4</td> <td>11</td> <td>5</td> <td>15</td> </tr> </tbody> </table>		Pharyngeal flap (n=35)		Sphincter pharyngoplasty (n=35)			n	%	n	%	<i>p&gt;0.05</i>	Velopharyngeal insufficiency					4	11	5	15
		Pharyngeal flap (n=35)		Sphincter pharyngoplasty (n=35)																		
		n	%	n	%																	
<i>p&gt;0.05</i>	Velopharyngeal insufficiency																					
	4	11	5	15																		
<i>Drop-out analysis</i>	No																					
Comments	An extension (20 more patients) of the Ysunza 2002 study? There are no references to the 2002 study. No power calculation was reported here.																					

Study	Yu 2001	
Study description	<i>Setting</i>	Craniofacial Center of Chang Gung Memorial Hospital, Taipei
	<i>Country</i>	Taiwan
	<i>Aim (as described in the article)</i>	To compare the results of different types of palatoplasty in patients who had the same cleft type and same treatment protocol besides the method of cleft repair.
	<i>Study design</i>	Randomised controlled trial
	<i>Inclusion period (year start-year end)</i>	1989 – 1997
	<i>Mean / median /minimum / max period of follow-up</i>	3 years 8 months
Intervention	Furlow palatoplasty versus Langenbeck	
	<i>N total</i>	96
	<i>N group I Furlow:</i>	46
	<i>N group II Langenbeck:</i>	50
	<i>N lost to follow-up</i>	3 (3%)
Population characteristics	<i>Mean /median /range age</i>	13.5 months
	<i>Sex</i>	54 girls, 42 boys
	<i>Pretreatment diagnosis</i>	Nonsyndromic incomplete cleft of the secondary palate
	<i>Ethnicity</i>	Not reported
Method	<i>Was the generation of the randomisation sequence adequate?</i>	UNCLEAR
	<i>Was the procedure concealed?</i>	UNCLEAR
	<i>Similar groups at baseline</i>	DONE
	<i>Follow up</i>	YES
	<i>Reliable outcomes</i>	UNCLEAR
	<i>Blinded assessment</i>	UNCLEAR
	<i>Overall quality</i>	LOW
	<i>Analysis by intention to treat</i>	Unclear
<i>Main statistical analysis</i>	Fisher's exact test	

	<i>Power calculation description</i>	No		
Results	<i>Primary endpoint of study</i>	Speech (i.e. velopharyngeal function). Perceptual evaluation of velopharyngeal closure. Nasoendoscopy and videofluoroscopy for verification if necessary		
			<i>Furlow</i> (n=46) No. (%)	<i>Langenbeck</i> (n=50) No (%)
			<i>Adequate velopharyngeal function</i> <i>Complications</i>	45 (98%) 1 / 45 (2.2 %)
	<i>Drop-out analysis</i>	No		
Comments	Surgery by 5 attending physicians and senior residents and speech evaluation by one of 3 speech pathologists. No inter-rater reliability reported. Differences were statistically significant. Otherwise fairly large group of patients with follow-up.			