

## Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

<b>Konsortialführung:</b>	Universität Leipzig
<b>Förderkennzeichen:</b>	01VSF21008
<b>Akronym:</b>	LILLIKIG
<b>Projekttitel:</b>	Leitlinie für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten
<b>Autorinnen und Autoren:</b>	Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus Dr. Dr. Anna Katharina Sander  Alexandra Blöck Dr. Annemarie Fritz Prof. Dr. Michael Kimmel PD Dr. Elisabeth Mangold Prof. Dr. Tobias Piegeler Prof. Dr. Christian Poets Svenja Werle
<b>Förderzeitraum:</b>	1. Mai 2022 bis 31. Oktober 2024
<b>Ansprechpartner:</b>	Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus Universitätsklinikum Tübingen, Osianderstr. 2-8, 72076 Tübingen bernd.lethaus@med.uni-tuebingen.de  Dr. Dr. Anna Katharina Sander Universitätsklinikum Leipzig, Liebigstr. 10-12, 04103 Leipzig anna.sander@medizin.uni-leipzig.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt LILLIKIG wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 gefördert.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** In Deutschland werden jährlich etwa 1200 Kinder mit unterschiedlichen Arten der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung (LKGF) geboren, deren weitere Entwicklung und gesellschaftliche Integration von einer angemessenen Behandlung abhängig ist. Die Therapie dieser angeborenen Fehlbildungen ist komplex und der mehrschrittige interdisziplinäre Behandlungsansatz ist essenziell für die vollständige Rehabilitation der Patienten. Dennoch ist die Therapie aktuell nicht standardisiert und variiert deutlich zwischen verschiedenen Zentren.

Ziel der Leitlinie ist es, durch die Etablierung standardisierter Behandlungskonzepte auf Basis des aktuellen Stands der Forschung das Langzeit-Outcome und die Lebensqualität von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen zu verbessern.

**Methodik:** Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtete sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020). Es wurden interdisziplinäre Arbeitsgruppen zu unterschiedlichen Themenbereichen etabliert und in einer konstituierenden Sitzung Methodik, Themen und PICO-Fragen abgestimmt. Nach Abschluss der systematischen internen und externen Literaturrecherche und der Erstellung der Evidenztabellen erfolgte auf deren Basis die Formulierung der Empfehlungen, Statements und Hintergrundtexte. Anschließend an ein schriftliches Delphi-Verfahren wurden Empfehlungen und Statements im Rahmen von mehreren strukturierten, neutral moderierten Videokonferenzen konsentiert.

**Ergebnisse:** Die Empfehlungen und Statements beziehen sich thematisch auf Pränataldiagnostik und humangenetische Diagnostik, Ernährung, kieferorthopädische und chirurgische Therapie, anästhesiologische Aspekte, diagnostische und therapeutische Aspekte aus Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Pädaudiologie sowie Sprachtherapie und Logopädie, die zahnärztliche Versorgung sowie auf psychosoziale Unterstützung und Organisation der Therapie. Insgesamt wurden 94 Empfehlungen bzw. Statements verabschiedet, hiervon 74 im starken Konsens, 19 im Konsens und eine mit mehrheitlicher Zustimmung. Insgesamt 47 Empfehlungen und 19 Statements sind evidenzbasiert, 27 Empfehlungen und ein Statement konsensbasiert abgestimmt worden.

**Diskussion:** Durch Standardisierung der Behandlungskonzepte auf Basis des aktuellen Stands der Forschung sollen das Langzeit-Outcome und die Lebensqualität von Patienten mit LKGF verbessert werden. Über alle Themenbereiche hinweg fällt jedoch die zumeist nach formaler Bewertung niedrige Qualität der vorhandenen Evidenz auf. Mehr multizentrische, interdisziplinäre, langfristig angelegte Studien sowie eine einheitliche, langfristige, multizentrische Datenerfassung könnten dazu beitragen, die Aussagekraft zukünftiger Studienergebnisse zu erhöhen.

**Schlagerworte:** Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung; S3-Leitlinie; Therapiestandards; Interdisziplinarität; Qualität der Evidenz

## Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis .....	4
II	Abbildungsverzeichnis .....	4
III	Tabellenverzeichnis .....	4
1	Projektziele .....	5
2	Projektdurchführung .....	9
2.1	Projektbeteiligte .....	9
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts.....	13
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts .....	13
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen .....	15
2.5	Rechtsgrundlage .....	15
3	Methodik .....	16
4	Projektergebnisse.....	24
5	Diskussion der Projektergebnisse .....	24
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung.....	27
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen .....	27
IV	Literaturverzeichnis.....	28
V	Anlagen.....	28

## I Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DGMKG	Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
DGZMK	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation - Methode, die Qualität von Evidenz und Stärke von Empfehlungen von Leitlinien einzustufen
GIN	Guidelines International Network, Internationale Leitlinienplattform
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Hals-Nasen-Ohrenärztlich
KSR Ltd.	Kleinen Systematic Reviews Ltd.
LKGF	Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen
PICO-Schema	Akronym: Patient (=Patient und sein Problem) - Intervention (=Behandlung) - Comparison (=Alternativmaßnahme/keine Behandlung) - Outcome (=Behandlungsergebnis)
QUADAS-2	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies - Instrument, um Bias-Risiko und Anwendbarkeit von Studien zur primären diagnostischen Genauigkeit zu bewerten
RCT	Randomized controlled trial (=randomisierte, kontrollierte Studie)
SR	Systematic Review

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gantt-Chart zur Darstellung der Projektschritte in der Projektlaufzeit .....	15
---	----

## III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schlüsselfragen der Leitlinie .....	6
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen mit mandatierten Leitliniengruppenmitgliedern .....	9
Tabelle 3: An der Leitlinienerstellung beteiligte Patientenorganisationen und mandatierte Vertreter .....	12
Tabelle 4: Bewertungsskala der Qualität der Studien nach GRADE .....	21
Tabelle 5: Klassifikation der AWMF zur Konsensstärke .....	23
Tabelle 6: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen .....	23

## 1 Projektziele

### Primäre Endpunkte

- Vollständige Neuverfassung einer Leitlinie zur Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen auf systematischem Niveau S3
- Systematische Literaturrecherche zu allen Schlüsselfragen mit Identifikation von Evidenzlücken und Definition relevanter Forschungsfragen
- Erstellung einer Patientenleitlinie

### Sekundäre Endpunkte

- Standardisierung der Behandlungskonzepte in Deutschland
- Anregen von multidisziplinären, multizentrischen Studien zu Themenbereichen mit lückenhafter Evidenz
- Verbesserung von Outcome und Lebensqualität für Patienten mit LKGF

Das zentrale Projektziel bestand in der Erstellung einer neuen S3-Leitlinie zur Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen (LKGF). LKGF zählen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen weltweit. Die Therapie ist komplex und der mehrschrittige interdisziplinäre Behandlungsansatz essenziell für die vollständige Rehabilitation der Patienten. Trotz der großen epidemiologischen und klinischen Relevanz existieren keine klaren Behandlungsempfehlungen und wesentliche Therapieabläufe - beispielsweise Operationstechniken, -zeitpunkte oder Begleittherapien - werden kontrovers diskutiert und unterschiedlich umgesetzt. Im ambulanten Sektor ergeben sich aus der Seltenheit der Fehlbildung teilweise sehr geringe Fallzahlen pro Behandler, womit eine fehlende therapeutische Routine einhergeht. Ziel der im Rahmen des Projektes entstandenen Leitlinie war es, objektive, evidenz- und konsensbasierte Informationen für die Behandlung von Patienten mit LKGF zur Verfügung zu stellen. Durch Standardisierung der Behandlungskonzepte auf Basis des aktuellen Stands der Forschung sollen das Langzeit-Outcome und die Lebensqualität von Patienten mit LKGF verbessert werden. Letztlich sollten detaillierte Empfehlungen alle relevanten Therapieaspekte betreffend ausgearbeitet werden, zu adressierende Fragen umfassten: Indikation, Zeitpunkt und Umfang einer humangenetischen Diagnostik und Beratung; Indikation und Umfang pränataler Diagnostik, Indikation und Umfang der Ernährungsberatung; Indikation, Umfang und Kontrollintervalle der Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Therapie; Zeitpunkt und Technik des Lippen- und Gaumenspaltverschlusses sowie der Kieferspaltosteoplastik, ein- und mehrzeitige Therapieansätze; Diagnostik, Objektivierung und Therapie einer velopharyngealen Insuffizienz; Empfehlungen zum anästhesiologischen Management, Indikation zur prächirurgischen Therapie, Evidenz für verschiedene prächirurgische Therapiemethoden; kieferorthopädische Therapiemöglichkeiten, Kontrolluntersuchungen und Retention; Empfehlungen zu logopädischer/sprachtherapeutischer Diagnostik und Therapie, spezielle psychosoziale Aspekte von Patienten mit LKGF, Zeitpunkt und Technik von Korrekturoperationen; Intervall zahnärztlicher Kontrollen. Die Schlüsselfragen sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Tabelle 1: Schlüsselfragen der Leitlinie

<b>Nr.</b>	<b>Schlüsselfrage</b>	<b>Bearbeitet durch</b>	<b>Langfassung Kapitel</b>
1	Sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine LKGF ein pränataler Ultraschall zur Diagnosestellung erfolgen und wann ist der optimale Zeitpunkt?	Intern	5.1
2	In welchen Fällen ist eine weiterführende genetische Diagnostik bei Patienten mit LKGF indiziert?	Intern	5.2
3	Sollte Eltern von Kindern mit LKGF regelhaft psychologische Unterstützung angeboten werden?	Intern	8
4	Sollte Patienten mit LKGF psychologische Unterstützung angeboten werden?	Intern	8
5	Sollten Patienten mit LKGF an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden?	Intern	8
6	Welche Ernährungsmethode ist für Neugeborene mit LKGF am besten geeignet?	Intern	6
7	Ist das Erlernen von Fütterungstechniken durch geschultes Personal mit signifikanten Vorteilen bezüglich Gewichtszunahme, elterlichen Umgang mit Problemen und Komplikationen verbunden?	Intern	6
8	Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?	Intern	6
9	Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Gaumenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?	Intern	6
10	Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit LKGF mit auffälligem Hörscreening eine therapeutische Intervention erfolgen?	Intern & KSR Ltd <sup>1</sup>	7.3
11	Hat die frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen bei Patienten mit LKGF einen Behandlungsvorteil?	Intern & KSR Ltd	7.3
12	Welche Art der Paukenröhrchen ist bei Patienten mit LKGF und entsprechender Indikation zu bevorzugen?	Intern & KSR Ltd	7.3
13	Soll, und wenn ja, wann soll eine pädaudiologische Untersuchung bei Patienten mit LKGF erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.3
14a	Welcher Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?	Intern & KSR Ltd	7.3

---

<sup>1</sup> Kleijnen Systematic Reviews Limited Company (Ltd)

<b>Nr.</b>	<b>Schlüsselfrage</b>	<b>Bearbeitet durch</b>	<b>Langfassung Kapitel</b>
14b	Welche Technik des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?	Intern & KSR Ltd	7.3
15	Sollte bei Patienten mit LKGF und rezidivierenden Paukenergüssen eine Adenotomie erfolgen?	Intern	7.3
16	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Atemwegssicherung mittels Intubation oder Larynxmaske erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.5
17	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Intubation mittels Videolaryngoskop erfolgen?	Intern	7.5
18	Sollten bei Behandlung von Patienten mit LKGF perioperativ Regional- oder Lokalanästhesie zur Reduktion von postoperativen Schmerzen und Schmerzmittelbedarf eingesetzt werden?	Intern & KSR Ltd	7.5
19	Sollten Patienten mit LKGF nach primärer Rekonstruktionsoperation intensivmedizinisch betreut werden?	Intern	7.5
20	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation perioperativ Tranexamsäure verabreicht werden?	Intern & KSR Ltd	7.5
21	Sollten Patienten mit LKGF postoperativ stationär behandelt werden?	Intern	7.5
22	Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei einseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
23	Zu welchem Zeitpunkt sollte der primäre Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.2
24	Sollte bei Patienten mit ein- oder beidseitiger LKGF eine Gingivoperiostplastik im Rahmen der Primärrekonstruktion erfolgen?	KSR Ltd	7.2
25	Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei beidseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
26	Sollte ein ein- oder mehrstufiges Verfahren für die chirurgische Primärrekonstruktion bei Patienten mit LKGF gewählt werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
27	Welche Technik sollte bei Patienten mit LKGF mit Fehlbildung im Hart-/Weichgaumenbereich zur primären Rekonstruktion gewählt werden?	Intern & KSR Ltd	7.2

<b>Nr.</b>	<b>Schlüsselfrage</b>	<b>Bearbeitet durch</b>	<b>Langfassung Kapitel</b>
28a	Welche operativen Techniken sollten zur ästhetischen Korrektur im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
28b	Zu welchem Zeitpunkt sind ästhetische Korrekturen im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF am effektivsten?	Intern & KSR Ltd	7.2
29	Was ist die effektivste objektive Methode zur Diagnostik einer velopharyngealen Insuffizienz bei Patienten mit LKGF?	Intern & KSR Ltd	7.4
30	Ist die Behandlung nach dem Castillo-Morales®-Konzept bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?	Intern	7.4
31	Ist elterngestütztes sprachliches Frühtraining eine effektive Methode zur positiven Beeinflussung der Sprachentwicklung von Patienten mit nicht-syndromalen LKGF?	Intern	7.4
32	Ist der phonetische oder der phonologische Therapieansatz in der Behandlung von Aussprache, Hypernasalität und velopharyngealer Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiver?	Intern & KSR Ltd	7.4
33	Ist die orofaziale Therapie bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?	Intern & KSR Ltd	7.4
34	Sind sprachtherapeutische Biofeedbackmethoden effektiv darin, Aussprache, Hypernasalität und velopharyngeale Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF zu verbessern?	Intern & KSR Ltd	7.4
35	Welche sprechverbessernden Operationen sind am effektivsten bezüglich Sprechergebnis und Verbesserung der velopharyngealen Insuffizienz?	Intern & KSR Ltd	7.4
36	Welche Methoden im Bereich der präoperativen kieferorthopädischen Therapie (PSIO, presurgical infant orthopedics) sind effektiv und sollten bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.1
37	Wie sollte bei Patienten mit einseitiger vollständiger LKGF die kieferorthopädische Therapie einer maxillären Retrognathie erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
38a	Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine transversale Erweiterung vor der Kieferspaltosteoplastik erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
38b	Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF die transversale Erweiterung mit	KSR Ltd	7.1



Nr.	Schlüsselfrage	Bearbeitet durch	Langfassung Kapitel
	feststehenden oder herausnehmbaren Apparaturen erfolgen?		
39	Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine Kieferspaltosteoplastik erfolgen?	KSR Ltd	7.1
40	Welches Material sollte zur knöchernen Augmentation bei der Kieferspaltosteoplastik bei Patienten mit LKGF verwendet werden?	KSR Ltd	7.1
41	Sollte bei Patienten mit LKGF und Nichtanlage von Zähnen im Oberkiefer ein Lückenschluss erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
42	Ist eine feststehende prothetische Versorgung für erwachsene Patienten mit LKGF effektiver als eine herausnehmbare Versorgung?	Intern & KSR Ltd	7.6

Neben der Langfassung der Leitlinie und Begleitdokumenten (Leitlinienreport und Evidenzberichte) war die Erstellung einer Patientenleitlinie Ziel des Projekts, um für Betroffene und Eltern allgemeinverständliche, möglichst evidenzbasierte Informationen zur Verfügung zu stellen.

Sekundäre Endpunkte des Projekts, die nach Veröffentlichung der Leitlinie und Umsetzung aller geplanten Disseminierungs- und Implementierungsmaßnahmen erreicht werden sollen, bestanden in einer Standardisierung von Behandlungskonzepten in Deutschland, der Anregung von Forschungsprojekten zu Themenbereichen, in denen Evidenzlücken identifiziert werden konnten und letztlich der Verbesserung von Outcome und Lebensqualität von Patienten mit LKGF.

## 2 Projektdurchführung

### 2.1 Projektbeteiligte

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen mit mandatierten Leitliniengruppenmitgliedern

Fachgesellschaft/Organisation (alphabetisch)	Abkürzung	Mandatstragende	IE liegt vor
Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK	AfG	Prof. Dr. Michael Wolf	Ja
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKi	Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer	Ja

<b>Fachgesellschaft/Organisation (alphabetisch)</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Mandatstragende</b>	<b>IE liegt vor</b>
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKi	Stellvertreterin: Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck- Broichsitter	Ja
Arbeitskreis für Psychologie und Psychosomatik	AKPP	Dr. Thomas Eger	Ja
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin	AKOPOM	Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter	Ja
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden	BDK	Dr. Michael K. Thomas	Ja
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden	BDK	Stellvertreterin: Sabine Steding	Ja
Berufsverband deutscher Oralchirurgen	BDO	Prof. Dr. Christian Mertens	Ja
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa	BDIZ EDI	Professor Dr. Dr. Joachim E. Zöllner	Ja
Bundesverband der Kinderzahnärzte	BuKiZ	Dr. Monika Prinz- Kattinger	Ja
Bundesverband der Zahnärztinnen und Zahnärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes	BZÖG	Dr. Pantelis Pettrakakis	Ja
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin	DGAI	Prof. Dr. Tobias Piegeler	Ja
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin	DGÄZ	Prof. Dr. mult. Robert Sader	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	PD Dr. Ingo Gottschalk	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie	DGHNO- KHC	Prof. Dr. Dirk Beutner	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	DGHWi	Ulrike Giebel	Ja
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	GfH	PD Dr. Elisabeth Mangold	Ja
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.	DGI	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie	DGKFO	Prof. Dr. med. dent. Bert Braumann	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	DGKJ	Prof. Dr. Christian Poets	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin	DGKiZ	Prof. Dr. Christian Hirsch	Ja

<b>Fachgesellschaft/Organisation (alphabetisch)</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Mandatstragende</b>	<b>IE liegt vor</b>
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus	Ja
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie	DGPP	Dr. med. Jana-Christiane Koseki	Ja
Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie	DGPRÄC	Prof. Dr. Stefan Langer	Ja
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V.	DGPGM	Prof. Dr. med. Christian Enzensberger	Ja
Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin	DGPZM	Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni	Ja
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien	DGPro	Prof. Dr. Matthias Kern	Ja
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien	DGPro	Stellvertreterin: Dr. Kern, Jaana-Sophia	Ja
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	DGZMK	Prof. Dr. med. dent. Bert Braumann	Ja
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie	DGZI	Dr. Dr. Wiebke Schupp	Ja
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie	DGZI	Stellvertreter: Prof. Dr. Tobias Fretwurst	Ja
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung	DGZ	Prof. Dr. Jan Kühnisch	Ja
Deutsche Gesellschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf	DBZMB; AG ZMB	Dr. Peter Schmidt	Ja
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.	dbS	Prof. Dr. Sandra Neumann	Ja
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.	dbS	Bernd Frittrang	Ja
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	dbl	Alexandra Blöck	Ja
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	dbl	Stellvertreterin: Dr. Ulrike Wohlleben	Ja

<b>Fachgesellschaft/Organisation (alphabetisch)</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Mandatstragende</b>	<b>IE liegt vor</b>
Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien	AK LKG	(Zusammenschluss / mehrerer beteiligter Fachgesellschaften, keine Mandatierung)	
Freier Verband Deutscher Zahnärzte	FVDZ	Prof. Dr. Dr. Felix P. Koch	Ja
Friedrich-Louis-Hesse-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Universität Leipzig e.V.		Prof. Dr. Dr. Till Köhne	Ja
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Dr. Rugzan Jameel Hussein	Ja
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Stellvertreter: Dr. Jörg Beck	Ja
Mecklenburg-Vorpommersche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	ZMKMV	Prof. Dr. Dr. Andrea Rau	Ja
NEUE GRUPPE (Neue Gruppe – wissenschaftliche zahnärztliche Vereinigung)		Prof. Dr. Stefan Kopp	Ja
Verband medizinischer Fachberufe	VMF	Sylvia Gabel	Ja
Verband medizinischer Fachberufe	VMF	Stellvertreterin: Marion Schellmann	Ja

Tabelle 3: An der Leitlinienerstellung beteiligte Patientenorganisationen und mandatierte Vertreter

<b>Fachgesellschaft/Organisation</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Mandatsträger</b>	<b>IE liegt vor</b>
Selbsthilfvereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft		Barbara Dreibholz Stellvertreterin: Andrea Siems	Ja Ja
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V	IFUS	Daniela Rochlitzer Stellvertreter: Marco Tänzer	Ja Ja

Das Projekt wurde durch Herrn Professor Dr. Dr. Bernd Lethaus geleitet.

Dr. Dr. Anna Katharina Sander und Prof. Dr. Dr. Lethaus fungierten als federführende Autoren und waren für die Koordination des Projektes verantwortlich. Im Kernteam waren zusätzlich Dr. Annemarie Fritz und Svenja Werle an der inhaltlichen und organisatorischen Arbeit maßgeblich beteiligt.

Die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) und die Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) waren als federführende Fachgesellschaften eingebunden. Zusätzlich sagten zahlreiche weitere Fachgesellschaften und Organisationen ihre Teilnahme zu und entsendeten Mandatsträger zur Mitarbeit (siehe Tabelle 1).

An der Leitlinienerstellung wurden zwei Patientenorganisationen beteiligt, deren Mandatsträger ebenfalls inhaltlich mitarbeiteten und speziell zur Patientenversion der Leitlinie Feedback gaben (siehe Tabelle 2).

Zur methodischen Unterstützung arbeiteten Dr. Cathleen Muche-Borowski, MPH (AWMF), Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte) und Dr. Anke Weber (DGZMK, Leitlinienbeauftragte) am Projekt mit.

## **2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts**

Das Projekt bestand in der Planung, Organisation und Erstellung einer Leitlinie der Stufenklassifikation S3 zur "Therapie von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen". Die Zielgruppe besteht aus Patienten und deren Eltern mit einseitigen und beidseitigen LKGF jeder Ausprägung. Primär beziehen sich die Empfehlungen auf Patienten mit nicht-syndromaler LKGF. Sie sind in den meisten Fällen aber auch auf LKGF anwendbar, die in syndromalem Kontext auftreten. Zur Versorgung speziell von Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz ist eine europäische Leitlinie im Jahr 2023 fertiggestellt worden (European Guideline Robin Sequence: An Initiative From the European Reference Network for Rare Craniofacial Anomalies and Ear, Nose and Throat Disorders (ERN-CRANIO) 2024).

Die Empfehlungen und Statements beziehen den ambulanten und stationären Versorgungssektor mit ein. Die Empfehlungen der entstandenen Leitlinie richten sich primär an alle Behandler, die in die Versorgung von Patienten mit LKGF im ambulanten und stationären Bereich involviert sind. Somit werden Fachärzte für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Phoniatrie und Pädaudiologie, Pädiatrie, Gynäkologie, Humangenetik, Anästhesie, aber auch besonders Zahnärzte und Fachzahnärzte für Kieferorthopädie, Logopäden, Sprachtherapeuten, Hebammen und Psychologen adressiert. Zusätzlich kann die Leitlinie Ärztinnen und Ärzten der Allgemeinmedizin und übergeordneten Organisationen (z.B. Krankenkassen, Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) sowie der interessierten Fachöffentlichkeit zur Information dienen. Eine Zusammenfassung der Empfehlungen und Erkenntnisse in Form einer Patientenleitlinie wurde separat in allgemeinverständlicher Sprache abgefasst und richtet sich insbesondere an Patienten, Familien und Eltern.

## **2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts**

Die Erstellung einer Leitlinie der Stufenklassifikation S3 (systematisch evidenz- und konsensbasiert) muss strengen methodischen Anforderungen gerecht werden (siehe auch Regelwerk der AWMF). Die Entwicklungsschritte einer S3-Leitlinie lassen sich nachfolgend gliedern:

- 1) Planung und Organisation
- 2) Anmeldung
- 3) Leitlinienentwicklung
- 4) Redaktion
- 5) Weitere Planung
- 6) Publikation

Diese Schritte sind in der Projektplanung (Antrag, Meilensteinplan, Gantt-Chart) beinhaltet und wurden in der Projektumsetzung so befolgt. In der Vorbereitungsphase wurde das Thema definiert und die Stufenklassifikation S3 festgelegt. Die Leitliniengruppe wurde zusammengestellt, indem formale Anfragen an alle relevanten Fachgesellschaften und Organisationen gestellt wurden, die dann ihrerseits Mandatsträger nominierten. In der Leitliniengruppe wurden im Rahmen einer konstituierenden Sitzung das Thema sowie die insgesamt 42 Schlüsselfragen konsentiert und alle Mitglieder waren verpflichtet, mögliche Interessenskonflikte offenzulegen. Am 11.01.2021 erfolgte die Anmeldung der Leitlinie bei der AWMF. Es folgte die Umsetzungsphase im Sinne der Leitlinienentwicklung an sich. Die Schlüsselfragen wurden in das PICO-Format umgewandelt, anhand von denen die systematische Literaturrecherche erfolgte (siehe auch Kapitel 3: Methodik). Diese wurde nach den vorgeschriebenen Standards dokumentiert: formal und inhaltlich als Suchstrategie, in Prisma-Charts und Evidenztabelle (siehe Evidenzbericht). Basierend auf der Evidenz wurden Empfehlungen und ergänzende Hintergrundtexte formuliert. Die Empfehlungen bzw. Statements werden dann im Rahmen der strukturierten Konsensfindung in der Leitliniengruppe abgestimmt (siehe Kapitel 3: Methodik). So konnten 66 evidenzbasierte und 28 konsensbasierte Empfehlungen bzw. Statements konsentiert werden.

Neben der Langfassung der Leitlinie entstanden zwei Evidenzberichte (extern und intern), der Leitlinienreport und eine Patientenversion. Die Leitlinie wurde abschließend von den Mitgliedern, den teilnehmenden Fachgesellschaften und zuletzt den federführenden Fachgesellschaften verabschiedet. Die Nachbereitungsphase beinhaltete die externe Begutachtung und Redaktion, die Festlegung der periodischen Aktualisierung und Zuständigkeiten sowie die Festlegung von Methoden zur Implementierung und Disseminierung. Am 23.08.2024 wurden die Dokumente abschließend beim Förderträger vorgelegt.

Die Zeitplanung mit einzelnen Projektschritten kann aus Abbildung 1 entnommen werden.

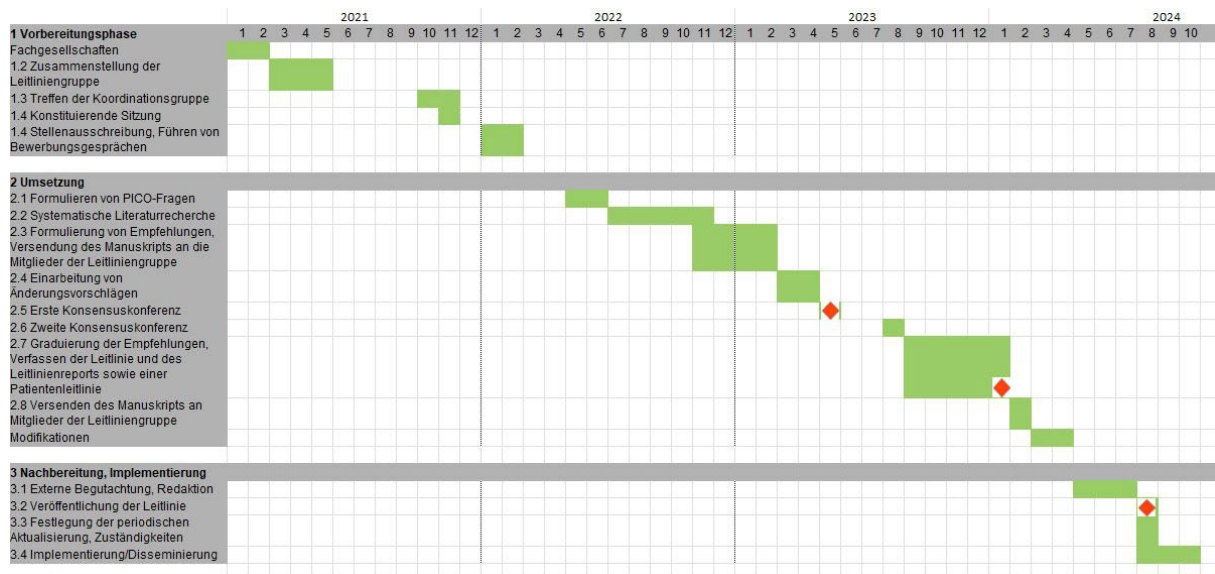


Abbildung 1: Gantt-Chart zur Darstellung der Projektschritte in der Projektlaufzeit

## 2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Zur Implementierung der Leitlinie können noch keine abschließenden Aussagen getroffen werden, da diese von der Publikation der Leitlinie abhängig ist.

Im Rahmen des Abschlusstreffens der Leitliniengruppe am 10.10.2024 wurden folgende Maßnahmen zur Implementierung und Disseminierung besprochen:

- Präsentation der Leitlinie auf Fachkongressen beteiligter Fachdisziplinen (erfolgte erstmalig am 12.10.24 auf dem jährlichen Symposium des Deutschen Interdisziplinären Arbeitskreises Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien)
- Versand an Sekretariate aller MKG-Kliniken in Deutschland (ggf. weitere: HNO, Anästhesie, Kieferorthopädie, Pränatalmedizin, Hebammenwissenschaften...)
- Publikation via DGMKG/DGZMK/weitere beteiligte Fachgesellschaften
- Vorbereitung einer PowerPoint-Präsentation, die zur internen Weiterbildung Kliniken zur Verfügung gestellt wird, die Patienten mit LKGF behandeln
- Vorbereitung einer Leitlinien-Kurzfassung zur eventuellen Publikation im Ärzteblatt

## 2.5 Rechtsgrundlage

Leitlinien beruhen im Gegensatz zu beispielsweise Richtlinien der Bundesärztekammer nicht auf einer gesetzlichen Grundlage.

Sie werden nach einer bestimmten Methodik (S1, S2 oder S3-Leitlinien) entwickelt und sollen den Erkenntnisstand der Medizin zu einem bestimmten Zeitpunkt wiedergeben. Die Empfehlungen basieren zudem auf einer Abwägung von Nutzen und Schaden alternativer Vorgehensweisen und sollen die Entscheidungsfindung für eine bestmögliche Versorgung bei spezifischen diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen erleichtern.

Laut Regelwerk der AWMF sind Leitlinien als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss.

### **3 Methodik**

Die Methodik zur Erstellung der im Rahmen des Projektes erarbeiteten Leitlinie richtete sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020).

#### **3.1 Vorbereitungsphase**

Zunächst wurde das Thema der Leitlinie im Dezember 2020 durch den Projektleiter festgelegt. Die Anmeldung bei der AMWF erfolgte am 11.01.2021. Die Finanzierung der Leitlinie aus Mitteln des Innovationsfonds zur Förderung von Versorgungsforschung (§92a Absatz 2 Satz 4 zweite Alternative SGB V) unter dem Projektnamen „LILLIKIG – Leitlinie für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten“ und dem Förderkennzeichen 01VSF21008 wurde am 20.08.2021 gewährt. Daraufhin erfolgte die Einladung relevanter zahnmedizinischer und medizinischer Fachgesellschaften über die DGZMK. Weitere Fachgesellschaften, Berufsverbände und Interessensverbände wurden eingeladen und beteiligt. Die Leitlinien-, Steuerungs- und Konsensusgruppe wurden etabliert. Zudem wurden Arbeitsgruppen zu unterschiedlichen Themenbereichen etabliert und jeweils ein Arbeitsgruppenleiter gewählt, der zusätzliche Treffen in den Arbeitsgruppen koordinierte und betreute. In einer konstituierenden Sitzung mittels Video-Konferenz wurden die Methodik, Themen und PICO-Fragen in der Leitliniengruppe besprochen und anschließend per E-Mail kommuniziert. Es wurde zusätzlich ein internes Seminar zur methodischen Herangehensweise an die Leitlinienarbeit für alle Mandatsträger und Mitarbeitenden veranstaltet. Hier wurden Besonderheiten der S3-Leitlinie betont und Empfehlungen für das strukturierte Herangehen an die Evidenzsynthese gegeben.

#### **3.2 Umsetzung**

Gleichzeitig erfolgte am 28.11.22 die Vertragsunterzeichnung mit Kleijnen Systematic Reviews ((KSR) Ltd, United Kingdom) für die externe Literaturrecherche zu festgelegten, besonders kritischen PICO-Fragen. Die systematische Literaturrecherche zu allen weiteren PICO-Fragen erfolgte intern durch die Autoren und Co-Autoren.

Die Methodik folgte der PRISMA-Checkliste. Die Literatursuche erfolgte zum Teil durch ein unabhängiges Forschungsunternehmen (Kleijnen Systematic Reviews (KSR) Ltd, United Kingdom) und zum Teil durch die Autoren und Co-Autoren. Im Folgenden wird das methodische Vorgehen von letzteren beschrieben. Der Report von KSR Ltd liegt separat vor (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”).

Die strukturierte Literaturrecherche erfolgte in zwei elektronischen Datenbanken (MEDLINE via Pubmed, The Cochrane Library) unter ausschließlicher Berücksichtigung relevanter Publikationen. Die jeweiligen Suchstrategien sind im Evidenzbericht aufgeführt. Zunächst erfolgte die Suche nach aggregierter Literatur. Hierfür wurden zusätzlich zu den Suchkriterien die Filter Meta-Analysis und Systematic Review angewendet. War die Suche nicht erfolgreich, wurde diese auf Primärliteratur im Sinne von retrospektiven und prospektiven klinischen interventionellen und observationellen Studien, Querschnittsstudien, Kohortenstudien und Fallserien ausgeweitet. Bei Vorliegen von geeigneter aggregierter Literatur wurde eine Update-Recherche ab dem



Veröffentlichungsdatum der Übersichtsarbeit angeschlossen. Sind mehrere Übersichtsarbeiten eingeschlossen worden, wurden die eingeschlossenen Einzelstudien verglichen, und ab dem Endpunkt der Literaturrecherche der aktuellsten eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit die Update-Suche mit den Vorgaben der Suche nach Systematic Reviews (SR) begonnen.

Nach den folgenden Kriterien wurden Studien auf Abstractniveau inkludiert:

- Englische oder deutsche Sprache
- Übersichtsarbeiten
- Retrospektive und prospektive klinische interventionelle und observationelle Studien
- Querschnittsstudien, Kohortenstudien, Fallserien

Während der Abstractprüfung wurden Treffer nach folgenden Kriterien exkludiert:

- In vitro Studien
- Tierstudien
- Case reports
- Fehlende Abbildung der PICO-Elemente

Während der Beurteilung der Volltexte der aggregierten Literatur wurde nach folgenden Kriterien exkludiert:

- Ausschließlich syndromale LKGF-Patienten in Studie eingeschlossen
- Vermischung von syndromalen und nicht-syndromalen LKGF ohne eindeutige Abgrenzbarkeit

Während der Beurteilung der Volltexte der aggregierten Literatur wurde, soweit nicht in der Suchstrategie und Evidenztabelle als Ausnahme vermerkt, nach folgenden Kriterien exkludiert:

- Narrative Reviews
- Reviews ohne systematische Literaturrecherche
- Duplikate wurden auf Titelniveau ausgeschlossen

Die Darstellung der Suchstrategie mit Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien ist den PRISMA-Flowcharts im Evidenzbericht zu entnehmen. Sollte zur Bearbeitung einer Fragestellung eine Abweichung von oben dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt sein, ist dieses Vorgehen in der Suchstrategie im Evidenzbericht vermerkt.

### 3.2.1 Aggregierte Literatur

Die Bewertung der Qualität der Evidenz bei systematischen Übersichtsarbeiten (systematic reviews, SR) erfolgte nach den GRADE-Kriterien („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation“) für systematische Übersichtsarbeiten, woraus sich die Qualitätsstufen „sehr niedrig“, „niedrig“, „moderat“ und „hoch“ ergeben (siehe Tabelle 3). Unterschieden wird zwischen randomized controlled trial (RCT) und Nicht-RCT. Die initiale Qualität des Evidenzkörpers bei Studien auf Grundlage von RCTs wurde zu Beginn in die Qualitätsstufe „hoch“ eingeteilt, Studien auf Grundlage von Nicht-RCTs in die Qualitätsstufe „niedrig“. Insgesamt gibt es fünf Aspekte, die entweder mit gering/moderat/hoch oder mit einer Ja/Nein-Entscheidung überprüft werden (Balshem et al. 2011):

1. Verzerrungspotential gering/moderat/hoch: Wurde die methodische Qualität der einbezogenen Einzelstudien in einem SR und deren etwaige Mängel gut beschrieben, sind die Angaben aus der Publikation zur Beurteilung des Verzerrungspotentials übernommen worden. Ist in einem SR nicht beschrieben, dass die einbezogenen Einzelstudien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität geprüft wurden, erfolgte eine eigenhändige Bewertung des Verzerrungspotentials (Kriterien modifiziert nach/in Anlehnung an GRADE, s.u. (Guyatt et al. 2011e)).
2. Indirektheit ja/nein (Guyatt et al. 2011c)
3. Heterogenität/Inkonsistenz ja/nein (Guyatt et al. 2011b)
4. mangelnde Präzision ja/nein (Guyatt et al. 2011a)
5. Publikationsbias ja/nein (Guyatt et al. 2011d)

Für jeden Aspekt besteht die Möglichkeit bei Mängeln um einen Punkt („serious“) oder zwei Punkte („very serious“) in der Qualität abzustufen. Es gibt drei Gründe, die Qualität heraufzustufen:

1. Großer Effekt
2. Dosis-Wirkungs-Beziehung
3. Jegliches plausible residuale Confounding würde den gezeigten Effekt reduzieren oder würde fälschlicherweise einen Effekt nahelegen im Fall, dass kein Effekt beobachtet wurde

Für jede Studie wurde ein Outcome beschrieben und tabellarisch aufgeführt, der Effekt des Outcomes ist den Evidenztabelle (Quality Assessment) im Evidenzbericht zu entnehmen. Die Qualität der Evidenz wird endpunktbezogen bewertet und in der Evidenztabelle vermerkt.

Insgesamt erfolgte eine Modifikation und Bewertung nach GRADE unter Einbezug des Outcomes und der Verwendung des GRADE-Schemas.

Sind andere Studientypen, wie beispielsweise narrative Reviews/Literaturreviews, für die Beantwortung einer Fragestellung aufgeführt, dienen diese der vollständigeren Darstellung der aktuellen Literatur und sind als Ausnahme im Evidenzbericht im Abschnitt „Suchstrategie“ begründet angesprochen. Eine formale Bewertung nach GRADE wurde nicht vorgenommen, die Qualitätsstufe wurde jeweils als „sehr niedrig“ angenommen. Hauptaussagen und zitierte Quellen wurden von der Leitliniengruppe zur Kenntnis genommen, eine formale Berücksichtigung zur Formulierung der evidenzbasierten Empfehlungen ist nicht erfolgt.

### 3.2.2 Primärliteratur

Die Bewertung des Verzerrungspotentials bei randomisiert kontrollierten Studien (randomized controlled trial, RCT) erfolgte modifiziert nach GRADE mittels folgender Bias-bezogener Kriterien:

1. Fehlende Randomisierung/allocation concealment: Weiß das Studienpersonal, welcher Gruppe (oder welchem Zeitraum in einer Crossover-Studie) der nächste Patient zugewiesen

wird (Hauptproblem bei pseudo- oder „quasi-randomisierten“ Studien mit Zuteilung nach Wochentag, Geburtsdatum, Kartenummer, Nummer, etc.)?

2. Fehlende Verblindung: Erfolgte die Verblindung von Patienten und Personal?
3. Unvollständige Erfassung von Patienten und Ereignissen: Wurde der Umgang mit fehlenden Daten adäquat beschrieben?
4. Reporting Bias: Wurden geplante Endpunkte wirklich berichtet?
5. Other Bias: Es gibt keine andere Quelle für eine Bias (frühzeitiges Beenden der Behandlung aufgrund Benefit, Verwendung von nicht validierten Ergebnismessungen, Übertragseffekte in Crossover-Studien, Verzerrungen bei der Rekrutierung in cluster-randomisierten Studien)

Bei Limitationen kann eine Abwertung um eine Stufe, bei schweren Limitationen um zwei Stufen erfolgen. Das Verzerrungspotential wurde entsprechend in „hoch“, „moderat“ oder „niedrig“ eingeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials von Beobachtungsstudien erfolgte angelehnt an GRADE nach vier Limitationen:

1. Sind geeignete Einschlusskriterien (unter Einbeziehung der Kontrollpopulation) entwickelt und angewendet worden?
  - a) Over-/Undermatching in Fall-Kontroll-Studien
  - b) Auswahl von Exponierten/Nicht-Exponierten aus verschiedenen Populationen in Kohortenstudien
2. Sind sowohl Exposition als auch Ergebnisse fehlerfrei gemessen worden?
  - a) Unterschiedene bei Messung der Exposition (Bsp. Recall-Bias in Fall-Kontroll—Studien)
  - b) Unterschiedliche Überwachung der Ergebnisse bei Exponierten und Nicht-Exponierten in Kohortenstudien
3. Ist das Confounding adäquat kontrolliert worden?
  - a) Versagen der genauen Messung aller bekannten prognostischen Faktoren
  - b) Versäumnis der Anpassung für prognostische Faktoren und/oder der Anpassung der statistischen Analyse
4. Unvollständiges oder unzureichendes Follow-up
  - a) Gleicher Beobachtungszeitraum gerade bei prospektiven Kohortenstudien

Das Verzerrungspotential wurde als „hoch“, „moderat“ oder „niedrig“ eingeschätzt.

Die Bewertung von Studien zur diagnostischen Genauigkeit wurden mithilfe des QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) vorgenommen. QUADAS-2 berücksichtigt folgende vier Kategorien der zu bewertende Studie:

1. Beurteilung der Patientenauswahl: konsekutiv/beliebig, Ein-/Ausschlusskriterien, möglicher Bias
2. Index-Test: Durchführung, Interpretation
3. Referenzstandard

#### 4. Ablauf der Diagnostik und Zeitpunkten: Zeitpunkt der Diagnostik, Einschluss aller Patienten, möglicher Bias

Die Beurteilung erfolgte innerhalb der Kategorien jeweils unter dem Aspekt Verzerrungsrisiko und Bedenken bezüglich der klinischen Anwendbarkeit als niedrig, hoch oder unklar. Es erfolgte eine tabellarische Zusammenstellung aller Antworten. Die Bewertung des Verzerrungspotentials durch die oben aufgeführten Kriterien und Tools ging anschließend in die Beurteilung der Evidenz modifiziert nach GRADE („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation“) mit ein. Hier wurden zusätzlich die Indirektheit (fehlende Abbildung der PICO-Elemente), die Heterogenität der Ergebnisse und Inkonsistenzen, eine mangelnde Präzision sowie der Verdacht oder Nachweis von Publikationsbias mit in die Bewertung der Qualität (modifiziert nach GRADE) einbezogen. Die Bewertungsskala der Qualität der Studien nach GRADE umfasst die Stufen „hoch“, „moderat“, „niedrig“ und „sehr niedrig“ (siehe Tabelle 5). RCTs ohne wichtige Limitationen wurden aufgrund ihres Studiendesign zu Beginn in die Qualitätsstufe „hoch“ eingeteilt, Beobachtungsstudien in die Stufe „niedrig“. Es kann eine Abwertung um eine Stufe („serious“) oder zwei Stufen („very serious“) pro Aspekt bei Limitationen erfolgen. Die Aufwertung, gerade bei Beobachtungsstudien, erfolgte bei geringem Verzerrungspotential, positiver Bewertung aller weiterer in GRADE mit einbezogenen Kriterien und großem Effekt oder Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Qualität der Evidenz wird endpunktbezogen bewertet und in der Evidenztabelle vermerkt.

Bewertet wurde auf Einzelstudienenebene. Für jede Einzelstudie wurde ein Outcome beschrieben und tabellarisch (siehe Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)) im Evidenzbericht) aufgeführt, der Effekt des Outcomes ist den Evidenztabelle im Evidenzbericht zu entnehmen.

Sind andere Studientypen für die Beantwortung einer Fragestellung aufgeführt, dienen diese lediglich der vollständigen Darstellung der aktuellen Literatur und sind als Ausnahme im Evidenzbericht im Abschnitt „Suchstrategie“ begründet angesprochen. Eine formale Bewertung wurde nicht vorgenommen, eine Berücksichtigung innerhalb der Empfehlungen ist nicht gegeben.

Tabelle 4: Bewertungsskala der Qualität der Studien nach GRADE

Qualitätsstufe	Symbol	Definition
Hoch	⊕⊕⊕⊕	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat	⊕⊕⊕⊖	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer; Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrig	⊕⊕⊖⊖	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrig	⊕⊖⊖⊖	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Die Evidenzbewertung der Kleijnen Systematic Reviews (KSR) Ltd, United Kingdom liegt in einem Report separat im Anhang vor (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”).

### 3.2.3 Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung

Sämtliche Bewertungen der Evidenz gingen in den Prozess der Formulierung von Empfehlungen und Statements sowie in die Konsensfindung mit ein.

Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) -Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen und dem AWMF-Regelwerk (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien 2023; Atkins et al. 2004).

Die Empfehlungen basieren auf der kritischen Bewertung der Evidenz sowie klinischen, versorgungspraktischen und ethischen Werturteilen der Leitliniengruppe. Sie werden nach den Prinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung verfasst, wobei die adressierten Patienten und Interventionen präzise beschrieben werden.

Dabei wird zwischen evidenzbasierte Empfehlungen, bei denen die vorliegende Evidenz den Empfehlungsgrad leitet und konsensbasierten Empfehlungen (Expertenkonsens) unterschieden. Bei der Entwicklung konsensbasierter Empfehlungen ist auf eine eindeutige und handlungsleitende Struktur, Notwendigkeit und Nachvollziehbarkeit der Rationale mit Verknüpfung der indirekten Evidenz geachtet worden.

### 3.2.4 Strukturierte Konsensfindung

Die Leitlinie enthält 19 evidenzbasierte Statements, 47 evidenzbasierte Empfehlungen, sowie 27 konsensbasierte Empfehlungen und ein konsensbasiertes Statement.

Die zu verabschiedenden Empfehlungen und Statements wurden den Mandatsträgern im Rahmen des Delphi-Verfahrens im Zeitraum vom 14.09.2023 bis 16.10.2023 mit ausreichenden Hintergrundinformationen zur Verfügung gestellt. Bei der Delphi-Technik handelt es sich um eine mehrstufige Befragungsmethode, welche unter Experten verschiedener Fachbereiche schriftlich durchgeführt wird. Durch einen entstehenden Rückkopplungsprozess durch die Information der Teilnehmenden über die Gruppenantwort wird versucht, den Gruppenmitgliedern die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen zu geben. Dabei werden Beiträge schriftlich und anonymisiert mittels strukturierter Fragebögen eingeholt, die Beiträge werden zusammengefasst und als Rückmeldung an die Gruppe gegeben. Es folgt die Fortführung der Befragungsrunden bis zum Erreichen einer Gruppenantwort, entweder im Konsens oder in begründetem Dissens.

Am Delphi-Verfahren beteiligten sich 25 Personen von 23 Fachgruppierungen. Da keine Empfehlung/Statement ohne Gegenstimmen oder Enthaltungen angenommen wurde, konnten hier die Abstimmungsergebnisse noch nicht als definitiv angesehen werden. Es konnte jedoch ein wertvolles Stimmungsbild erhoben und inhaltliche Änderungsvorschläge sowie diskussionswürdige Punkte gesammelt werden.

Im Rahmen der strukturierten Konsensuskonferenzen im Nominalen Gruppenprozess, die von Frau Dr. Cathleen Muche-Borowski neutral und unabhängig moderiert wurden, erfolgte die Abstimmung der Empfehlungen und Statements gemäß folgendem Ablauf:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlung bzw. des Statements
- Zeit für Überlegungen: Empfehlungsgrad, Formulierung, Alternativvorschläge
- Vortragen der Stellungnahmen und Änderungsvorschläge der Gruppenmitglieder und Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatorin
- Ggf. Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare und über Änderungen der Empfehlung, immer unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Evidenzrecherche
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen und Dokumentation des Ergebnisses (Anzahl der Stimmberechtigten, Anzahl der Zustimmungen, Enthaltungen und Ablehnungen)
- Schritte werden für jede Empfehlung bzw. Statement wiederholt

Im Anschluss an die Konsensuskonferenzen am 27.10.2023, 24.11.2023, 15.12.2023, 12.01.2024 und 19.01.2024 wurde jeweils die aktualisierte Version der Arbeitsdokumente (Langfassung mit Empfehlungen und Hintergrundtexten, Übersicht über die Empfehlungen mit Abstimmungsergebnissen) per Mail an die Mitglieder der Leitliniengruppe versendet.

Eine Empfehlung (Empfehlung 76 – Videolaryngoskopie) wurde im Nachgang auf Initiative der betreffenden Arbeitsgruppe umformuliert, um Unklarheiten auszuräumen. Die Formulierungsänderung wurde in Form eines Delphi-Verfahrens im Zeitraum vom 02.02.2024 bis 11.04.2024 abgestimmt und mit 100% Zustimmung verabschiedet (26 Zustimmungen/0 Enthaltungen/0 Ablehnungen).

Nach redaktioneller Fertigstellung und Gesamtverabschiedung der Leitlinientexte wurde die Zustimmung der Vorstände der beteiligten und federführenden Fachgesellschaften eingeholt.

Die Konsensstärke wurde gemäß dem Regelwerk der AWMF folgendermaßen klassifiziert:

Tabelle 5: Klassifikation der AWMF zur Konsensstärke

Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
Konsens	Zustimmung von > 75 bis 95% der Teilnehmer
Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50 bis 75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

Im Hintergrundtext der Langfassung wurde der gesundheitliche Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken zu jeder Empfehlung erläutert und bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.

### 3.2.5 Formulierung der Empfehlungen, Vergabe von Evidenzqualität und Empfehlungsstärken

Die Graduierung der Empfehlungen richtete sich nach der Qualität der Evidenz der zugrundeliegenden Literatur. Es findet grundsätzlich folgendes Schema Anwendung:

Tabelle 6: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung	Symbol
soll/ wir empfehlen	soll nicht / wir empfehlen nicht	starke Empfehlung	↑↑ bzw. ↓↓
sollte/ wir schlagen vor	sollte nicht/ wir schlagen nicht vor	Empfehlung	↑ bzw. ↓
kann/ kann erwogen werden	kann verzichtet werden	Empfehlung offen	↔

Bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgrade sind in Zusammenschau mit der zugrundeliegenden Evidenz weiterhin folgende Kriterien berücksichtigt worden:

- Konsistenz der Studienergebnisse, Präzision der Effektschätzer
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Direktheit (Anwendbarkeit auf PICO), Umsetzbarkeit im Alltag

Ist eine Empfehlung aufgrund der Kriterien als Ergebnis der Diskussion in den Konsensuskonferenzen abweichend vom Evidenzgrad verabschiedet, ist die Begründung im Hintergrundtext des jeweiligen Kapitels vermerkt.

#### **4 Projektergebnisse**

Insgesamt wurden 94 Empfehlungen bzw. Statements verabschiedet, hiervon 74 im starken Konsens, 19 im Konsens und eine mit mehrheitlicher Zustimmung. Die genaue Angabe der jeweiligen Enthaltungen sind in den Empfehlungskästen der Langfassung der Leitlinie vermerkt. Insgesamt 47 Empfehlungen und 19 Statements sind evidenzbasiert, 27 Empfehlungen und ein Statement konsensbasiert abgestimmt worden.

Als Hauptergebnis des Projektes (primäre Endpunkte) ist somit die Erstellung einer systematisch evidenz- und konsensbasierten Leitlinie der Stufenklassifikation S3 mit zusätzlicher Patientenversion der Leitlinie anzusehen. In der Langfassung der Leitlinie sind die Projektergebnisse im Sinne einer detaillierten Darstellung und Beantwortung der Schlüsselfragen aufgeführt. Die Projektergebnisse liegen in Form der publikationsfähigen Dokumente (Langfassung, Report, Evidenzberichte, Patientenleitlinie) dem Förderträger vor und sind als Anlagen diesem Bericht beigelegt.

Die sekundären Endpunkte

- Standardisierung der Behandlungskonzepte in Deutschland
  - Anregen von multidisziplinären, multizentrischen Studien zu Themenbereichen mit lückenhafter Evidenz
  - Verbesserung von Outcome und Lebensqualität für Patienten mit LKGF
- sind vor Publikation der Leitlinie nicht ausreichend zu beurteilen.

#### **5 Diskussion der Projektergebnisse**

Einerseits muss das Projektziel durch Publikation der S3-Leitlinie, die allen Anforderungen entsprechend systematisch evidenz- und konsensbasiert ist, eindeutig als erfüllt angesehen werden. Mit der neuen Leitlinie steht ein Dokument zur Verfügung, das in allen relevanten Bereichen Handlungsempfehlungen gibt, den aktuellen Stand der Literatur präsentiert und für Behandler wie für Patienten einen gemeinsamen Leitfaden durch die langjährige, interdisziplinäre Therapie darstellt. Auch für die Kommunikation zwischen verschiedenen Zentren, die häufig deutlich unterschiedlichen Behandlungskonzepten folgen, ergibt sich hier eine Diskussionsgrundlage.



Andererseits aber wurde während der Projektarbeit deutlich, dass zahlreiche der Schlüsselfragen auf Basis der vorhandenen Literatur nicht eindeutig zu beantworten sind. Die Qualität der Evidenz ist in vielen Themenbereichen niedrig und die daraus resultierende Unsicherheit wird in vielen Fällen in den teils offenen, teils vage formulierten Empfehlungen deutlich gemacht. Daher ist beispielsweise im Bereich der Operationstechniken auf Basis der aktuellen Leitlinienversion nicht mit einer Standardisierung der eingesetzten Technik in Deutschland zu rechnen. Neue Forschungsergebnisse könnten dies bei zukünftigen Aktualisierungen ändern. Der Prozess zur Erstellung der Empfehlungen und Statements soll in den Hintergrundtexten und den Begleitdokumenten nachvollziehbar werden. Dies gilt vor allem dann, wenn weitere Erwägungen (Expertenmeinung, klinische Erfahrung, Nutzen-Schaden-Abwägungen, Verfügbarkeit etc.) in den Empfehlungstext eingeflossen sind. Bei vielen Fragestellungen liegt die niedrige Qualität der Evidenz in der Art der untersuchten Gesundheitsprobleme begründet: Medikamentenwirkungen kann man deutlich einfacher und verlässlicher testen und auswerten als zum Beispiel Operationsergebnisse, die in ihrer Gesamtheit vielleicht erst nach vielen Jahren (nach Wachstumsabschluss) deutlich werden. Dazu kommen weitere Faktoren wie beispielsweise die patientenindividuelle Ausprägung der Fehlbildung, nicht vergleichbare Outcome-Measures, der Einfluss des Behandlers, teils zu geringe Patientenzahlen pro Behandler und die Notwendigkeit langfristiger Studienplanung.

Dennoch fanden die Mitglieder der Leitliniengruppe in vielen Bereichen Evidenzlücken, die zukünftig durch qualitativ hochwertige Studien geschlossen werden sollten. Da zu vielen Fragestellungen RCTs voraussichtlich nicht sinnvoll und zeitnah umsetzbar sind, scheinen teilweise alternativ prospektive Kohorten- bzw. Registerstudien angezeigt. Eine einheitliche, langfristige Datenerfassung könnte dazu beitragen, anhand größerer Kollektive die Aussagekraft der Studienergebnisse zu erhöhen.

Die Aufgabe einer Leitlinie besteht insofern sicherlich auch im Aufzeigen von Evidenzlücken und Formulieren zukünftiger Forschungsfragen. Im Rahmen der Leitlinienarbeit wurden unter anderem folgende wichtige Forschungsfragen definiert:

- Humangenetik

Die genetischen Ursachen der Entstehung von orofazialen Spaltbildungen sind Thema großer Forschungsprojekte, sind jedoch im Detail und den Wechselwirkungen noch unvollständig bekannt.

Welche konkrete genetische Labordiagnostik sollte bei Patienten mit nichtsyndromaler orofazialer Spaltbildung angewendet werden?

Welche konkrete genetische Labordiagnostik sollte bei Patienten mit orofazialer Spaltbildung im syndromalen Kontext angewendet werden?

- Operative Rekonstruktion

Welche Techniken sollten zur primären Lippen-/Gaumen-/Nasenrekonstruktion eingesetzt werden?

Zu welchem Zeitpunkt sollte(n) die Operation(en) zur primären Rekonstruktion erfolgen?

In welcher Reihenfolge/Kombination sollte die Rekonstruktion der anatomischen Untereinheiten erfolgen?

Besteht ein langfristiger Benefit durch die Gingivoperiostplastik?

Welches Material (autolog, allogen oder xenogen) sollte als Augmentat bei der Kieferspaltosteoplastik verwendet werden?

Welche Technik sollte zur sekundären Rhinoplastik verwendet werden?

- Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Pädaudiologie

Trägt eine frühzeitige Rekonstruktion des Weichgaumens vor Abschluss des ersten Lebensjahres zu einem besseren audiologischen Outcome bei?

Aktuell existieren keine randomisierten kontrollierten Studien zum Thema, es handelt sich ausschließlich um Beobachtungsstudien.

Inwieweit ist eine chronische Hörminderung bei Patienten mit LKGF im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter auf chronische Tubenventilationsstörungen zurückzuführen und zu welchem Anteil handelt es sich um eine Innenohrschwerhörigkeit?

Patienten mit LKGF benötigen häufiger eine Hörgeräteversorgung. Die zu Grunde liegende Pathologie ist entscheidend für die langfristige Prognose, die Frequenz notwendiger HNO-ärztlicher Kontrolluntersuchungen und für eventuell erforderliche operative Interventionen.

Sind Patienten mit LKGF trotz zur üblichen Zeit erfolgter (Septo-)Rhinoplastik anfälliger für Nasennebenhöhlenerkrankungen?

- Sprachtherapie/Logopädie und velopharyngeale Insuffizienz

Welche standardisierten Assessments der auditiv-perzeptiven Analyse stehen in der Diagnostik von LKGF zur Verfügung?

Welchen Untersuchungsbedingungen sind für die auditiv-perzeptive Analyse bei LKGF einzuhalten, damit die Aussagen generalisierbar sind? Welche Möglichkeiten zur Beurteilung der velopharyngealen Insuffizienz gibt es für Logopäden und Sprachtherapeuten im praktischen Alltag?

Inwieweit beeinflussen fluktuierende Schalleitungsstörungen das sprachtherapeutische Vorgehen in der Therapie?

Welche diagnostischen Methoden zur Untersuchung des Saug- und Schluckverhaltens gibt es in Abgrenzung zu Fütter- oder Schluckstörungen?

Inwiefern kann das orofaziale Narbengewebe therapeutisch beeinflusst werden?

Ergeben sich messbare funktionelle Veränderungen daraus?

Welche logopädisch/sprachtherapeutischen Kriterien entscheiden über den Einsatz des linguistisch-phonologischen bzw. den motor-phonetischen Ansatz?

- Psychosoziale Unterstützung

Haben Patienten mit LKGF ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Probleme und benötigen entsprechende Interventionen?

Basierend auf der aktuellen Literatur kann nicht festgestellt werden, ob Patienten mit LKGF ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Probleme haben und entsprechende Interventionen benötigen. Auch zur Art der Intervention oder zum Zeitpunkt ebendieser lässt sich keine evidenzbasierte Empfehlung aussprechen. Allerdings fehlen weiterhin longitudinale Studien zur Erfassung der psychischen Gesundheit von Patienten mit LKGF.

## **6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung**

Leitlinien werden inzwischen in den meisten Fällen als "lebendige" Dokumente betrachtet, die kontinuierlich auf ihre Aktualität überprüft, überarbeitet und ergänzt werden müssen. Insofern wird das Projekt kontinuierlich weiterentwickelt werden.

Vorerst ist die Leitlinie offiziell ab dem Zeitpunkt ihrer abgeschlossenen Erstellung 5 Jahre, in diesem Fall bis 30.05.2029, gültig. Dennoch werden kontinuierlich die aktuellen Entwicklungen beobachtet und bewertet. Im Falle bedeutender Änderungen der Sachverhalte, z.B. neue relevante Evidenz, wird eine Anpassung (ggf. Amendment) oder Aktualisierung der Leitlinie einschließlich einer möglichen Änderung der Empfehlungen veranlasst. Im Projektabschlussstreifen wurde geplant, 2027 mit der Vorbereitung der nächsten großen Aktualisierung zu beginnen. Zu diesem Zeitpunkt soll erneut die Leitliniengruppe versammelt werden, um die kommende Arbeit gemeinsam zu planen.

Dennoch ist natürlich der Arbeitsaufwand nicht vergleichbar mit dem, der im Rahmen des Projektes notwendig war, um eine S3-Leitlinie vollkommen neu zu erstellen. In Zukunft wird lediglich eine Update-Recherche und nachfolgend Überprüfung der Empfehlungen notwendig werden.

In den meisten Fällen wurde versucht, auf offene Empfehlungen zu verzichten, sofern Evidenz und Einschätzung der Experten dies zuließen (zu weiterem Forschungsbedarf wird in Abschnitt 5 Stellung genommen). So sind in den Kapiteln viele Empfehlungen oder starke Empfehlungen zu finden, deren Umsetzung direkt die GKV-Versorgung verändern kann. Inwieweit das jeweils der Fall ist, hängt natürlich auch von Behandlungsprotokollen des betreffenden Standorts ab, da wie eingangs erwähnt bisher kaum allgemeine Standards etabliert sind.

## **7 Erfolge bzw. geplante Veröffentlichungen**

Zunächst muss die Publikation im AWMF-Leitlinienregister erfolgen. Hierüber ist die Leitlinie einfach online zu finden und für Ärzte und Patienten vollständig zugänglich.

Es erfolgt eine Verknüpfung zur internationalen Leitlinienplattform GIN (Guidelines International Network, g-i-n.net), wozu die Leitlinie in Teilen ins Englische übersetzt wird.

Weitere Veröffentlichungen könnten gegebenenfalls über Fachzeitschriften sowie auf Fachkongressen und Tagungen erfolgen.

#### IV Literaturverzeichnis

Atkins, David; Best, Dana; Briss, Peter A.; Eccles, Martin; Falck-Ytter, Yngve; Flottorp, Signe et al. (2004): Grading quality of evidence and strength of recommendations. In: BMJ (Clinical research ed.) 328 (7454), S. 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Ständige Kommission Leitlinien. AWMF online. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>, letzter Besuch am: 07.11.2024

Balshem, Howard; Helfand, Mark; Schünemann, Holger J.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Brozek, Jan et al. (2011): GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. In: Journal of clinical epidemiology 64 (4), S. 401–406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.

European Guideline Robin Sequence An Initiative From the European Reference Network for Rare Craniofacial Anomalies and Ear, Nose and Throat Disorders (ERN-CRANIO) (2024). In: The Journal of craniofacial surgery 35 (1), S. 279–361.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Brozek, Jan; Alonso-Coello, Pablo; Rind, David et al. (2011a): GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. In: Journal of clinical epidemiology 64 (12), S. 1283–1293. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Woodcock, James; Brozek, Jan; Helfand, Mark et al. (2011b): GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. In: Journal of clinical epidemiology 64 (12), S. 1294–1302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Woodcock, James; Brozek, Jan; Helfand, Mark et al. (2011c): GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. In: Journal of clinical epidemiology 64 (12), S. 1303–1310. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Montori, Victor; Vist, Gunn; Kunz, Regina; Brozek, Jan et al. (2011d): GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. In: Journal of clinical epidemiology 64 (12), S. 1277–1282. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011. Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Vist, Gunn; Kunz, Regina; Brozek, Jan; Alonso-Coello, Pablo et al. (2011e): GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). In: Journal of clinical epidemiology 64 (4), S. 407–415. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.

#### V Anlagen

Anlage 1: S3-Leitlinie (Langfassung): "Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen" - AWMF-Registernummer: 007-038

Anlage 2: Leitlinienreport der S3-Leitlinie "Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen"

- Anlage 3: Evidenzbericht der S3-Leitlinie "Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen"
- Anlage 4: Externer Evidenzbericht "A report on "Therapy of patients with cleft lip and palate", Kleijnen Systematic Reviews Ltd
- Anlage 5: Patientenleitlinie zur S3-Leitlinie "Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen"

## S3-Leitlinie (Langfassung)

# Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen- Fehlbildungen

AWMF-Registernummer: 007-038

Stand: Mai 2024

Gültig bis: Mai 2029

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 gefördert.

### **Federführende Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)  
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

### **Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie  
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft  
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik  
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie  
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie  
Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien  
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung

## **Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:**

Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK  
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie  
Arbeitskreis für Psychologie und Psychosomatik  
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin  
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden  
Berufsverband deutscher Oralchirurgen  
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa  
Bundesverband der Kinderzahnärzte  
Bundesverband der Zahnärztinnen und Zahnärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes  
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft  
Deutsche Gesellschaft für Lippen-, Kiefer-, Gaumen- und Nasenfehlbildungen e. V.  
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Sprachheilpädagogik  
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie  
Deutsche Gesellschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf  
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.  
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.  
Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien  
Freier Verband Deutscher Zahnärzte  
Friedrich-Louis-Hesse-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Universität Leipzig e.V.  
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V  
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung  
Mecklenburg-Vorpommersche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
NEUE GRUPPE (Neue Gruppe – wissenschaftliche zahnärztliche Vereinigung)  
Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft  
Verband medizinischer Fachberufe

publiziert bei:



**Koordination:**

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus (Universität Tübingen)  
Dr. Dr. Anna Katharina Sander (Universität Leipzig)

**Federführende Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus  
Dr. Dr. Anna Katharina Sander

**Co-Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Alexandra Blöck  
Prof. Dr. Dirk Beutner  
Prof. Dr. Bert Braumann  
Dr. Annemarie Fritz  
Dr. med. Jana-Christiane Koseki  
Prof. Dr. Dr. Michael Krimmel  
PD Dr. Elisabeth Mangold  
Prof. Dr. Tobias Piegeler  
Prof. Dr. Christian Poets  
Svenja Werle

**Mandatsträger der Fachgesellschaften/beteiligten Organisationen  
(in alphabetischer Reihenfolge)**

Dr. Jörg Beck  
Alexandra Blöck  
Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck-Broichsitter  
Prof. Dr. Dirk Beutner  
Prof. der. Bert Braumann  
Barbara Dreibholz  
Dr. Thomas Eger  
Prof. Dr. med. Christian Enzensberger  
PD Dr. Tobias Fretwurst  
Bernd Frittrang  
Sylvia Gabel  
Ulrike Giebel  
PD Dr. Ingo Gottschalk  
Prof. Dr. Hirsch  
Dr. Rugzan Jameel Hussein  
Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni  
Prof. Dr. Matthias Kern  
Dr. Jaana-Sophia Kern M.Sc.

Prof. Dr. Dr. Felix P. Koch  
Prof. Dr. Till Köhne  
Prof. Dr. Stefan Kopp  
Dr. med. Jana-Christiane Koseki  
Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer  
Prof. Dr. Jan Kühnisch  
Prof. Dr. Stefan Langer  
PD Dr. Elisabeth Mangold  
Prof. Dr. Christian Mertens  
Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter  
Prof. Dr. Sandra Neumann  
Dr. Pantelis Petrakakis  
Prof. Dr. Tobias Piegeler  
Prof. Dr. Christian Poets  
Dr. Monika Prinz-Kattinger  
Prof. Dr. Dr. Andrea Rau  
Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert  
Daniela Rochlitzer

---



Prof. Dr. mult. Robert Sader  
Marion Schellmann  
Dr. Dr. Jürgen Schlabe  
Dr. Jörg Schlieper  
Dr. Peter Schmidt  
Dr. Dr. Wiebke Schupp  
Andrea Siems

Kathinka Sperling  
FZA Sabine Steding  
Marko Tanz  
Dr. Michael K. Thomas  
Dr. Ulrike Wohlleben  
Prof. Dr. Michael Wolf  
Prof. Dr. Dr. Joachim E. Zöller

#### **Methodik:**

Dr. Cathleen Muche-Borowski, MPH (AWMF)  
Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)  
Dr. Anke Weber (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

**Jahr der Erstellung:** Mai 2024

**vorliegende Aktualisierung/ Stand:** 31.05. 2024, **Version:** 1.0

**gültig bis:** 30. 05. 2029

*Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/ Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.*

*Leitlinien unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle, spätestens alle 5 Jahre ist ein Abgleich der neuen Erkenntnisse mit den formulierten Handlungsempfehlungen erforderlich. Die aktuelle Version einer Leitlinie finden Sie immer auf den Seiten der DGZMK ([www.dgzmk.de](http://www.dgzmk.de)) oder der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Sofern Sie die vorliegende Leitlinie nicht auf einer der beiden genannten Webseiten heruntergeladen haben, sollten Sie dort nochmals prüfen, ob es ggf. eine aktuellere Version gibt.*

## 1 Was gibt es Neues?

Die vorliegende Leitlinie wurde als Upgrade der 1997 erstellten S2k-Leitlinie mit dem Titel „Einseitige Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten“ angemeldet. Diese zuletzt im Juli 2010 überprüfte Leitlinie umfasst sechs Textseiten und stellt stichpunktartig wichtige Aspekte in Bezug auf Symptome, Diagnostik und Therapie der Fehlbildung dar. Sie wurde konsensbasiert im Delphi-Verfahren erstellt und enthält keine Empfehlungen, wie sie aktuell für Leitlinien üblich sind.

Die nun erstellte S3-Leitlinie schließt sowohl ein- als auch beidseitige Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen jeder Ausprägung mit ein und basiert auf einer systematischen Literaturrecherche (siehe Leitlinienreport). Inhaltlich und methodisch muss sie daher als eigenständiges Manuskript betrachtet werden.

## Inhalt

1	Was gibt es Neues? .....	i
2	Herausgebende .....	1
2.1	Federführende Fachgesellschaften .....	1
2.2	Kontakt .....	1
2.3	Zitierweise .....	1
2.4	Redaktioneller Hinweis.....	1
3	Geltungsbereich und Zweck .....	2
3.1	Zielsetzung und Fragestellung.....	2
3.2	Adressaten der Leitlinie.....	2
3.3	Patientenzielgruppe .....	2
3.4	Versorgungsbereich.....	3
3.5	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie.....	3
3.6	Verbindungen zu anderen Leitlinien .....	3
4	Einleitung.....	5
4.1	Definition des Krankheitsbildes.....	5
4.2	ICD-10 Codes .....	5
5	Pränataldiagnostik und humangenetische Diagnostik.....	7
5.1	Pränataldiagnostik.....	7
5.1.1	Einleitung.....	7
5.1.1	Sonographische Diagnostik .....	7
5.1.2	MRT-Diagnostik .....	8
5.2	Humangenetik .....	10
5.2.1	Einleitung.....	10
5.2.2	Humangenetische Diagnostik und Beratung.....	11
6	Ernährung.....	14
6.1.1	Einleitung.....	14
6.1.2	Empfehlungen .....	16
7	Therapie.....	22
7.1	Kieferorthopädische Therapie und Kieferspaltosteoplastik.....	22
7.1.1	Einleitung.....	22
7.1.2	Prächirurgische kieferorthopädische Therapie .....	23
7.1.3	Therapie der maxillären Retrognathie .....	26

---

7.1.4	Kieferspaltosteoplastik.....	27
7.1.5	Kieferorthopädischer Lückenschluss.....	31
7.2	Operative Rekonstruktion.....	34
7.2.1	Einleitung.....	34
7.2.2	Primäre Lippen- und Nasenrekonstruktion.....	35
7.2.3	Primäre Hart- und Weichgaumenrekonstruktion.....	43
7.2.4	Korrekturingriffe.....	45
7.3	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Pädaudiologie.....	52
7.3.1	Einleitung.....	52
7.3.2	Hörscreening und Paukenröhrchen.....	52
7.3.3	Gaumenrekonstruktion.....	58
7.3.4	Adenotomie.....	60
7.4	Sprachtherapie/Logopädie und velopharyngeale Insuffizienz.....	61
7.4.1	Einleitung.....	61
7.4.2	Diagnostik.....	63
7.4.3	Therapiemethoden.....	65
7.5	Anästhesiologische Aspekte.....	74
7.5.1	Einleitung.....	74
7.5.2	Atemwegssicherung.....	74
7.5.3	Perioperative Schmerztherapie.....	76
7.5.4	Postoperative Überwachung.....	80
7.5.5	Perioperative Anwendung von Tranexamsäure.....	82
7.5.7	Operation in spezialisiertem Zentrum.....	83
7.6	Zahnärztliche Versorgung.....	84
7.6.1	Einleitung.....	84
7.6.2	Prothetische Versorgung.....	84
8	Psychosoziale Unterstützung und Organisation der Therapie.....	88
8.1.1	Einleitung.....	88
8.1.3	Empfehlungen.....	90
9	Wichtige Forschungsfragen.....	95
9.1	Humangenetik.....	95
9.2	Operative Rekonstruktion.....	95
9.3	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Pädaudiologie.....	95
9.4	Sprachtherapie/Logopädie und velopharyngeale Insuffizienz.....	96

---

9.5	Psychosoziale Unterstützung .....	96
10	Informationen zu dieser Leitlinie .....	97
10.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	97
10.1.1	Koordination und Kontaktadresse.....	97
10.1.2	Autoren.....	97
10.1.3	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen .....	97
10.1.4	Patientenbeteiligung .....	100
10.1.5	Methodik .....	101
10.2	Methodik .....	102
10.2.1	Literaturrecherche und Evidenzbewertung .....	102
10.2.2	Strukturierte Konsensfindung .....	102
10.2.3	Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke.....	102
11	Redaktionelle Unabhängigkeit .....	103
11.1	Finanzierung der Leitlinie .....	103
11.2	Darlegung von und Umgang mit sekundären Interessen.....	103
12	Verabschiedung.....	104
12.1	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen .....	104
13	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	104
14	Implementierung.....	104
15	Verwendete Abkürzungen.....	105
16	Literaturverzeichnis.....	108

## 2 Herausgebende

### 2.1 Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)  
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

### 2.2 Kontakt

**Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bernd Lethaus**

Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Tübingen, Osianderstr. 2-8, 72076 Tübingen

Telefon: 07071 29-86174

Faxnummer: 07071 29-3481

### 2.3 Zitierweise

DGMKG, DGZMK: „Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumenfehlbildungen“, Langfassung, Version 1, 2024, AWMF-Registriernummer: 007-038, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/007-038.html>, (Zugriff am: TT.MM.JJJJ)

### 2.4 Redaktioneller Hinweis

Ausschließlich aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher, weiblicher und weiterer Sprachformen verzichtet. Dies impliziert keinesfalls eine Benachteiligung der jeweils anderen Geschlechter. Sämtliche Personenbezeichnungen in diesem Dokument sind als geschlechtsneutral zu verstehen.

Ebenfalls sei darauf hingewiesen, dass im Nachfolgenden aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Begriff "Eltern" stellvertretend auch andere nächste Bezugspersonen bzw. Sorgeberechtigte impliziert.

## 3 Geltungsbereich und Zweck

### 3.1 Zielsetzung und Fragestellung

Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen (LKGF) gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen weltweit. Die Therapie ist komplex und der mehrschrittige interdisziplinäre Behandlungsansatz essenziell für die vollständige Rehabilitation der Patienten. Trotz der großen epidemiologischen und klinischen Relevanz existieren keine klaren Behandlungsempfehlungen und wesentliche Therapieabläufe - beispielsweise Operationstechniken, -zeitpunkte oder Begleittherapien - werden kontrovers diskutiert und unterschiedlich umgesetzt. Im ambulanten Sektor ergeben sich aus der Seltenheit der Fehlbildung teilweise sehr geringe Fallzahlen pro Behandler, womit eine fehlende therapeutische Routine einhergeht.

Ziel dieser Leitlinie ist es, objektive, evidenz- und konsensbasierte Informationen für die Behandlung von Patienten mit LKGF zur Verfügung zu stellen. Durch Standardisierung der Behandlungskonzepte auf Basis des aktuellen Stands der Forschung sollen das Langzeit-Outcome und die Lebensqualität von Patienten mit LKGF verbessert werden.

### 3.2 Adressaten der Leitlinie

Die Empfehlungen in dieser Leitlinie richten sich primär an alle Behandler, die in die Versorgung von Patienten mit LKGF im ambulanten und stationären Bereich involviert sind. Somit werden Fachärzte für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Phoniatrie und Pädaudiologie, Pädiatrie, Gynäkologie, Humangenetik, Anästhesie, aber auch besonders Zahnärzte und Fachzahnärzte für Kieferorthopädie, Logopäden, Sprachtherapeuten, Hebammen und Psychologen adressiert.

Der allgemeinen Definition folgend soll die Leitlinie „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ bieten, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann und muss.

Zusätzlich kann die Leitlinie Ärztinnen und Ärzten der Allgemeinmedizin und übergeordneten Organisationen (z.B. Krankenkassen, Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) sowie der interessierten Fachöffentlichkeit zur Information dienen. Eine Zusammenfassung der Empfehlungen und Erkenntnisse in Form einer Patientenleitlinie wird separat veröffentlicht und richtet sich insbesondere an Patienten, Familien und Eltern.

### 3.3 Patientenzielgruppe

Patienten und deren Eltern mit einseitigen und beidseitigen LKGF jeder Ausprägung. Primär beziehen sich die Empfehlungen auf Patienten mit nicht-syndromaler LKGF. Sie sind in den meisten Fällen aber auch auf LKGF anwendbar, die in syndromalem Kontext auftreten.

Zur Versorgung speziell von Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz ist eine europäische Leitlinie im Jahr 2023 fertiggestellt worden (European Guideline Robin Sequence An Initiative From the European Reference Network for Rare Craniofacial Anomalies and Ear, Nose and Throat Disorders (ERN-CRANIO) 2024).

### 3.4 Versorgungsbereich

Der Versorgungsbereich umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

### 3.5 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Dieses Dokument umfasst die S3-Leitlinie „Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen“. Folgende ergänzende Dokumente wurden erstellt:

- Leitlinienreport mit Interessenerklärungen/-konflikten
- Evidenzbericht mit Evidenztabellen
- Externer Evidenzreport: A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate” (AWMF register number 007-038) for Leipzig University Hospital, Germany, Kleijnen Systematic Reviews Ltd, März 2023
- Patienteninformation

### 3.6 Verbindungen zu anderen Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, **S2k-Leitlinie „Seromukotympanon“**, Version 1.0, 10/2018, AWMF-Registernummer: 017-004, (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, "Seromukotympanon" 2018), Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-004/S2k\\_Seromukotympanum\\_2018-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-004/S2k_Seromukotympanum_2018-12.pdf)

Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP), **S2k-Leitlinie "Periphere Hörstörungen im Kindesalter"**, Version 2.0, 09/2013, AWMF-Registernummer: 049-010, (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie "Periphere Hörstörungen im Kindesalter" 2013), Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-010/S2k\\_Periphere\\_Hörstörungen\\_im\\_Kindesalter\\_2013-09\\_abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-010/S2k_Periphere_Hörstörungen_im_Kindesalter_2013-09_abgelaufen.pdf)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), **S1-Leitlinie "Management des erwartet schwierigen Atemwegs beim Kind"**, Version 1.0, 03/2021, AWMF-Registernummer: 001-036, (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Management des erwartet schwierigen Atemwegs beim Kind" 2021), Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-036/S1\\_Management-des-erwartet-schwierigen-Atemwegs-beim-Kind\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-036/S1_Management-des-erwartet-schwierigen-Atemwegs-beim-Kind_2021-05.pdf)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), **S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“**, Version 4.1, 09/2022, AWMF-Registernummer: 001-025, (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" 2022) Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-025/S3\\_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen\\_2022-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-025/S3_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen_2022-03.pdf)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), **S1-Leitlinie „Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management“**, Version 1.1, 07/2020, AWMF-Registernummer: 001-041, (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management" 2020), Verfügbar unter:



[https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-041|\\_S1\\_Obstruktive-Schlafapnoe-Tonsillen Chirurgie-Adenotomie\\_Kinder-perioperatives-Management\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-041|_S1_Obstruktive-Schlafapnoe-Tonsillen Chirurgie-Adenotomie_Kinder-perioperatives-Management_2021-01.pdf)

Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (DKGFO), **S3-Leitlinie „Ideale Behandlungszeitpunkte kieferorthopädischer Anomalien“**, Langversion 1.0, 2021, AWMF-Registriernummer: 083-038, (Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie "Ideale Behandlungszeitpunkte kieferorthopädischer Anomalien" 2021), Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-038|\\_S3\\_Ideale-Behandlungszeitpunkte-kieferorthopaedischer-Anomalien\\_2022-01\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-038|_S3_Ideale-Behandlungszeitpunkte-kieferorthopaedischer-Anomalien_2022-01_01.pdf)

Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (DGPP), **S3-Leitlinie „Therapie von Sprachentwicklungsstörungen“**, Version 1.0, 12/2022, AWMF-Registernummer: 049-015, (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie "Therapie von Sprachentwicklungsstörungen" 2022), Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-015|\\_S3\\_Therapie\\_von\\_Sprachentwicklungsstörungen\\_Text\\_2022-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-015|_S3_Therapie_von_Sprachentwicklungsstörungen_Text_2022-12.pdf)

Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V. (DGI), Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V. (DGZMK), **S3-Leitlinie „Zahnimplantatversorgungen bei multiplen Zahnnichtanlagen und Syndromen“**, Version 1.0, 12/2016, AWMF-Registernummer: 083-024, (Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich "Zahnimplantatversorgungen bei multiplen Zahnnichtanlagen und Syndromen" 2016), Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-024|\\_S3\\_Implantate\\_bei\\_Zahnnichtanlagen\\_2018-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-024|_S3_Implantate_bei_Zahnnichtanlagen_2018-02.pdf)

## 4 Einleitung

Unter Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen werden umgangssprachlich verschiedene angeborene Fehlbildungen des Gesichts zusammengefasst, die sich jedoch in ihrer Pathogenese und Symptomatik eklatant unterscheiden.

In Deutschland werden jährlich etwa 1200 Kinder mit unterschiedlichen Arten der Spaltfehlbildung geboren, deren weitere Entwicklung und gesellschaftliche Integration von einer angemessenen Behandlung abhängig ist. Dennoch ist die Therapie aktuell nicht standardisiert und variiert deutlich zwischen verschiedenen Zentren (Preidl et al. 2020).

Auch wenn die individuelle Krankheitslast entscheidend von der Ausprägung der Fehlbildung, Komplikationen und Begleiterkrankungen beeinflusst wird, kann eine suboptimale Therapie zu vermehrten Sprach-, Sprech- und Hörstörungen, zu bleibenden Kiefer- und Zahnfehlstellungen, zu ästhetischer Beeinträchtigung und konsekutiv zur Minderung des psychosozialen Wohlbefindens und der sozialen Integration beitragen.

Die Festlegung evidenz- und konsensbasierter Therapiestandards unter Beteiligung der relevanten Fachdisziplinen soll zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit LKGF beitragen.

### 4.1 Definition des Krankheitsbildes

### 4.2 ICD-10 Codes

Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte (Q35-Q37)

Soll eine assoziierte Fehlbildung der Nase angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer (Q30.2) zu benutzen.

Exkl.: Robin-Syndrom (Q87.0)

Table 1 ICD-10 Codes

<b>Q35</b>	<b>Gaumenspalte</b> <i>Inkl.:</i> Gaumenfissur Palatoschisis <i>Exkl.:</i> Gaumenspalte mit Lippenspalte (Q37.-)
<b>Q35.1</b>	<b>Spalte des harten Gaumens</b>
<b>Q35.3</b>	<b>Spalte des weichen Gaumens</b> Gaumensegelspalte
<b>Q35.5</b>	<b>Spalte des harten und des weichen Gaumens</b>
<b>Q35.7</b>	<b>Uvulaspalte</b>
<b>Q35.9</b>	<b>Gaumenspalte, nicht näher bezeichnet</b>
<b>Q36</b>	<b>Lippenspalte</b> <i>Inkl.:</i> Angeborene Lippenfissur Cheiloschisis Labium leporinum

	<b>Exkl.:</b> Lippenspalte mit Gaumenspalte (Q37.-)
<b>Q36.0</b>	<b>Lippenspalte, beidseitig</b>
<b>Q36.1</b>	<b>Lippenspalte, median</b>
<b>Q36.9</b>	<b>Lippenspalte, einseitig</b> Lippenspalte o.n.A.
<b>Q37</b>	<b>Gaumenspalte mit Lippenspalte</b>
<b>Q37.0</b>	<b>Spalte des harten Gaumens mit beidseitiger Lippenspalte</b> Lippen-Kieferspalte, beidseitig
<b>Q37.1</b>	<b>Spalte des harten Gaumens mit einseitiger Lippenspalte</b> Lippen-Kieferspalte, einseitig oder o.n.A. Spalte des harten Gaumens mit Lippenspalte o.n.A.
<b>Q37.2</b>	<b>Spalte des weichen Gaumens mit beidseitiger Lippenspalte</b>
<b>Q37.3</b>	<b>Spalte des weichen Gaumens mit einseitiger Lippenspalte</b> Spalte des weichen Gaumens mit Lippenspalte o.n.A.
<b>Q37.4</b>	<b>Spalte des harten und des weichen Gaumens mit beidseitiger Lippenspalte</b> Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, beidseitig
<b>Q37.5</b>	<b>Spalte des harten und des weichen Gaumens mit einseitiger Lippenspalte</b> Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, einseitig oder o.n.A. Spalte des harten und des weichen Gaumens mit Lippenspalte o.n.A.
<b>Q37.8</b>	<b>Gaumenspalte, nicht näher bezeichnet, mit beidseitiger Lippenspalte</b>
<b>Q37.9</b>	<b>Gaumenspalte, nicht näher bezeichnet, mit einseitiger Lippenspalte</b> Gaumenspalte mit Lippenspalte o.n.A.
<b>Q30.2</b>	<b>Nasenfurche, Naseneinkerbung und Spaltnase<sup>1</sup></b>

<sup>1</sup> ICD-10-WHO Version 2019, © WHO, BfArM 1994 – 2019, Stand: 24.08.2018

## 5 Pränataldiagnostik und humangenetische Diagnostik

### 5.1 Pränataldiagnostik

#### 5.1.1 Einleitung

Durch die pränatale sonographische Darstellung des fetalen Gesichts kann bereits ab der 14. Schwangerschaftswoche eine Fehlbildung diagnostiziert werden. Dennoch wird nur etwa die Hälfte aller LKGF pränatal festgestellt.

Die pränatale Diagnosestellung kann einerseits den Eltern Zeit geben, sich über die Fehlbildung zu informieren und sich entsprechend vorzubereiten. Andererseits kann speziell bei Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz, bei syndromalen Erkrankungen und begleitenden Fehlbildungen eine adäquate pränatale Diagnose die Entbindung in einer Spezialklinik und nachfolgend die bestmögliche postnatale Versorgung bedingen.

Vor Durchführung einer gezielten pränatalen Diagnostik ist eine aufklärende Beratung der Schwangeren erforderlich, die Anlass, Ziel und Risiken der Untersuchung sowie die Sicherheit des Untersuchungsergebnisses und Grenzen der diagnostischen Möglichkeiten aufzeigt. Die Beratung umfasst zudem die möglichen Ergebnisse und die daraus folgenden Konsequenzen. Die Einwilligung der Schwangeren ist unverzichtbare Voraussetzung für jede Art der pränatalen Diagnostik.

##### 5.1.1.1 Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfrage wurde in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 1:** *Sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine LKGF ein pränataler Ultraschall zur Diagnosestellung erfolgen und wann ist der optimale Zeitpunkt?*

#### 5.1.1 Sonographische Diagnostik

Evidenzbasierte Empfehlung (1)		
Ultraschalldiagnostik		
<p><b>Bei Patienten mit erhöhtem Risiko (positive Familienanamnese, Hinweise im pränatalen Routineultraschall) <u>soll</u> im zweiten oder dritten Trimester der Schwangerschaft eine gezielte Ultraschalldiagnostik, möglichst mit 3D-Technik, erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑↑</b></p>
<p><b>Literatur:</b> (Lai et al. 2022; Li et al. 2023; Celik et al. 2023; Ji et al. 2021)</p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Diagnoserichtigkeit (2D-/3D-)Ultraschall:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p>		

Auf Basis der Übersichtsarbeit von Lai et al. (Qualität der Evidenz Lai et al. 2022: moderat ⊕⊕⊕⊖), die sieben Einzelstudien aus den Jahren 2015 bis 2022 einschließt, kann von einer hohen Sensitivität und Spezifität der Ultraschalldiagnostik zwischen der 12. und 36. Schwangerschaftswoche ausgegangen werden (Lai et al. 2022). In den Einzelstudien wurde hier zumeist auf eine Kombination aus zwei- und dreidimensionalen Verfahren zurückgegriffen, insgesamt wurden 663 Föten mit hohem Risiko eingeschlossen. Die gepoolte Sensitivität der Metaanalyse lag bei 87%, die Spezifität bei 98%.

Eine aktuelle Studie von Li et al. (Qualität der Evidenz Li et al. 2023: niedrig ⊕⊕⊖⊖) gibt für die zweidimensionale sonographische Darstellung mittels mandible transection head-side shifting method (MTHSM) auch bereits im ersten Trimester eine Sensitivität von 85,7% und eine Spezifität von 100% an (Li et al. 2023). Zweidimensionale Methoden scheinen mittels verschiedener Darstellungstechniken eine hohe diagnostische Genauigkeit erzielen zu können (Celik et al. 2023) –(Qualität der Evidenz Celik et al. 2023: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Zur Diagnosestellung von Fehlbildungen, die den Gaumen betreffen, ist einer Studie von Ji et al. (Qualität der Evidenz Ji et al. 2021: niedrig ⊕⊕⊖⊖) zufolge die 3D-Technologie mit Rekonstruktion der 2D-Technik überlegen (Ji et al. 2021).

Die pränatale Diagnosestellung kann Eltern darin unterstützen, informierte Entscheidungen für ihr ungeborenes Kind zu treffen. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2018 evaluiert den psychologischen Effekt der pränatalen Diagnose einer Lippen-Kiefer-Gaumenspaltsfehlbildung auf die Eltern. Die Diagnosestellung in einem frühen Stadium der Schwangerschaft wird hier als höchst relevant für eine ausführliche Beratung und Vorbereitung der Eltern eingeschätzt und kann die Qualität der Therapie und nachfolgend die Lebensqualität des ungeborenen Kindes beeinflussen (Sreejith et al. 2018).

Zugleich wird die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag als gut möglich und die Akzeptanz durch die Eltern von den Autoren der Leitlinie als sehr hoch eingeschätzt. Der Nutzen der möglichst adäquaten pränatalen Diagnostik scheint daher bei einer risikoarmen Technik deutlich zu überwiegen und begründet den hohen Grad der Empfehlung.

### 5.1.2 MRT-Diagnostik

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (2)</b>		
<b>Magnetresonanztomografie</b>		
<b>Bei Verdacht auf weitere kraniofaziale Fehlbildungen im pränatalen Ultraschall oder uneindeutigem Ultraschallbefund <u>kann</u> ergänzend eine MRT durchgeführt werden.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↔</b>
Abstimmung: 19/0/1 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (van der Hoek-Snieders et al. 2020; Gai et al. 2022; Yan et al. 2022)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Diagnoserichtigkeit MRT: niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</b>		

Eine Meta-Analyse von 2020 hat die Sensitivität und Spezifität der Magnetresonanztomographie (MRT) zur pränatalen Diagnose einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalftfehlbildung in einem Hochrisikokollektiv untersucht (van der Hoek-Snieders et al. 2020) – (Qualität der Evidenz van der Hoek-Snieders et al. 2020: niedrig ⊕⊕⊖⊖) und ausgezeichnete Werte für beides festgestellt (gepoolte Sensitivität: 0,97 [95% CI 0,93-0,99], gepoolte Spezifität 0,94 [0,89-0,97, AUC 0,98 [95% CI 0,98-0,99]). Mehrere weitere aktuelle Studien befassen sich mit der Erhöhung der Diagnosesicherheit durch eine ergänzende MRT (Tian et al. 2019; Gai et al. 2022; Yan et al. 2022; Tonni et al. 2023) – (Qualität der Evidenz Gai et al. 2022 und Yan et al. 2022: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Übereinstimmend stellen diese eine höhere Sensitivität und Spezifität – bezüglich der Diagnosestellung an sich sowie bezüglich der Ausdehnung der Fehlbildung auf anatomische Untereinheiten – im Vergleich zum Ultraschall fest. Speziell bei schwierigen Schallbedingungen (Übergewicht der Mutter, suboptimale Position des Fötus etc.) scheint die MRT im Vorteil zu sein.

Dennoch müssen hier die limitierte Verfügbarkeit (bei Untersuchung möglichst in einem auf pränatale MRT spezialisierten Zentrum) und die zunehmende Qualität der sonographischen Untersuchung miteinbezogen werden (van der Hoek-Snieders et al. 2020).

## 5.2 Humangenetik

### 5.2.1 Einleitung

LKGF haben meist eine genetische Ursache. Vor allem in den zwei folgenden Situationen bestehen humangenetische Fragestellungen:

- In einer laufenden Schwangerschaft wird bei dem Fetus eine LKGF festgestellt. Die Eltern fragen nach der Prognose des werdenden Kindes.
- Selbst von einer LKGF Betroffene haben Kinderwunsch. Es wird nach der Wiederholungswahrscheinlichkeit für eine LKGF bei den Nachkommen gefragt. Außerdem wird nach der Prognose betroffener Nachkommen gefragt (Ausprägung der LKGF, zusätzliche Symptome möglich?).

Letztlich laufen diese Fragestellungen auf die Frage nach der Ursache der LKGF beim Betroffenen hinaus.

LKGF können im Rahmen eines übergeordneten genetischen Syndroms auftreten, oder „isoliert“, also nicht-syndromal sein. Von Syndromen spricht man immer dann, wenn bestimmte Merkmale (Symptome) in meist gleicher Kombination bei den betroffenen Personen auftreten und Folge einer gemeinsamen Veränderung bzw. Grunderkrankung sind. Nicht alle Personen, die von einem bestimmten Syndrom betroffen sind, zeigen dabei alle bei diesem Syndrom möglichen Symptome. Außerdem kann der Ausprägungsgrad der Symptome äußerst variabel sein. Die Einschätzung „nicht-syndromale LKGF“ basiert zunächst im Wesentlichen auf einer klinischen Einschätzung. Sind keine Syndrom-verdächtigen Auffälligkeiten/Symptome/Dysmorphien vorhanden, so hat die/der Betroffene eine nicht-syndromale LKGF.

Genetisch bedingte syndromale Erkrankungen basieren in der Regel entweder auf chromosomalen Aberrationen („chromosomal“) oder Mutationen in Einzel-Genen („monogen“). Für viele, aber noch nicht für alle bekannten LKGF-assoziierten Syndrome sind die genetischen Ursachen geklärt. Außerdem sind vermutlich noch nicht alle LKGF-assoziierten Syndrome bekannt. Die verschiedenen Ausprägungen der LKGF (isolierte Lippenspalten, vollständige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, isolierte Gaumenspalten) sind unterschiedlich stark mit syndromalen Erkrankungen und chromosomalen Aberrationen assoziiert. Isolierte Gaumenspalten treten am häufigsten in Kombination mit zusätzlichen Anomalien auf (22,2-78,3%), während diese bei isolierten Lippenspalten am seltensten vorliegen (Maarse et al. 2012).

Nicht-syndromal imponierende LKGF haben in der Regel einen genetisch komplexen Hintergrund. Dabei führen genetische Veränderungen mehrerer Gene bzw. sog. regulatorischer Elemente im Erbgut im Zusammenspiel miteinander und mit Umweltfaktoren zur Ausbildung der LKGF. Die Kombination aus Risikofaktoren ist bei den Betroffenen ganz individuell. Das Wissen um die für nicht-syndromale LKGF ursächlichen genetischen Faktoren ist noch sehr bruchstückhaft. Einige wenige sicher ursächliche Varianten für die nicht-syndromale LKG sind mittlerweile bekannt. Über 40 weitere Regionen (genetische Loci) im humanen Genom sind als sichere Träger ursächlicher Varianten publiziert, die Identifizierung der dort ursächlichen genetischen Varianten ist vermutlich nur noch eine Frage der Zeit. Dies ist Gegenstand von Forschungsprojekten.

Mitunter basiert eine nicht-syndromal imponierende LKGF auf einer Einzel-Gen-Mutation oder chromosomalen Aberration. Es sind mehrere Syndrome bekannt, die bei Betroffenen „nur“ in Form einer

LKGF symptomatisch werden können, d.h. die klinisch-anamnestisch wie eine nicht-syndromale LKGF anmuten.

Eine aussagekräftige genetische Testung, d.h. ein Gentest mit hohem positiv-prädiktivem Wert oder ein Gentest zum Beweis der Verdachtsdiagnose „nicht-syndromale LKGF“, steht *nicht* zur Verfügung. Dies liegt daran, dass die genetischen Hintergründe der nicht-syndromalen LKGF, wie oben dargestellt, nur bruchstückhaft bekannt sind.

Man kann aber prinzipiell bei allen von einer LKGF Betroffenen genetische Labordiagnostik bezüglich *syndromaler* LKGF vornehmen.

- Der Nachweis einer Einzel-Gen-Mutation oder chromosomalen Aberration führt dann zur gesicherten genetischen Diagnose. Dies erlaubt eine Aussage zur Prognose, zum Erbgang, zu Wiederholungswahrscheinlichkeiten bei Angehörigen und ggf. auch eine prädiktive genetische Testung Angehöriger bzw. in Schwangerschaften.
- Sind diese Untersuchungen bei einem nicht-syndromal imponierenden Patienten unauffällig, so untermauert dies die Einschätzung als nicht-syndromal. Das unauffällige Ergebnis ist allerdings kein endgültiger Beweis für die Einschätzung als nicht-syndromal, da, wie bereits dargelegt, mit derartigen Untersuchungen nicht alle denkbaren Syndrome ausgeschlossen werden können.
- Sind diese Untersuchungen bei einem syndromal wirkenden Patienten unauffällig, so ist es trotzdem denkbar, dass seine Symptomatik eine genetische Ursache hat, die aber mit den angewandten Methoden nicht identifiziert werden konnte.

### 5.2.1.1 Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfrage wurde in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 2:** *In welchen Fällen ist eine weiterführende genetische Diagnostik bei Patienten mit LKGF indiziert?*

## 5.2.2 Humangenetische Diagnostik und Beratung

Evidenzbasierte Empfehlung (3)		
Humangenetische Beratung		
<p><b>Wenn im pränatalen Ultraschall neben einer orofazialen Spaltbildung weitere Fehlbildungen auffallen, <u>sollte</u> den Eltern eine pränatale Beratung durch einen klinischen Humangenetiker angeboten werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Maarse et al. 2012; Basha et al. 2018)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt pränatale Diagnosestellung:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Sicherheit für werdende Eltern:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		



<b>Evidenzbasierte Empfehlung (4)</b>		
<b>Humangenetische Diagnostik</b>		
<p><b>Wenn im pränatalen Ultraschall neben einer orofazialen Spaltbildung weitere Fehlbildungen auffallen, <u>sollte</u> eine pränatale genetische Diagnostik angeboten werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Maarse et al. 2012; Basha et al. 2018)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt pränatale Diagnosestellung:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Sicherheit für werdende Eltern:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (5)</b>		
<b>Humangenetische Beratung bei isolierter LKGF</b>		
<p><b>Bei isolierter orofazialer Spaltfehlbildung und positiver Familienanamnese <u>sollte</u> eine prä- oder postnatale Beratung durch einen klinischen Humangenetiker angeboten werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Maarse et al. 2012; Basha et al. 2018)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt pränatale Diagnosestellung:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Sicherheit für werdende Eltern:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

Bei zunehmender Sensitivität der pränatalen Ultraschalldiagnostik stellt sich die Frage nach weiteren diagnostischen Maßnahmen, die bei Verdacht auf eine solche Fehlbildung pränatal eingeleitet werden sollten. Die genetischen Ursachen der Entstehung von orofazialen Spaltbildungen sind Thema großer Forschungsprojekte, sind jedoch im Detail und den Wechselwirkungen noch unvollständig bekannt.

Syndromale Erkrankungen basierend auf chromosomalen Aberrationen oder Mutationen in Einzel-Genen sind jedoch deutlich wahrscheinlicher, wenn die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit weiteren Anomalien im Sinne eines syndromalen Komplexes assoziiert sind. Das Vorliegen weiterer kongenitaler Anomalien wird als starker Prädiktor für chromosomale Defekte gewertet (Maarse et al. 2012), weshalb in diesen Fällen eine invasive pränatale Testung zur Identifikation möglicher chromosomaler Anomalien oder Einzel-Gen-Mutationen nach humangenetischer Beratung in Betracht gezogen werden sollte. Eine entsprechende vorherige Beratung der Schwangeren ist obligat und im Gendiagnostikgesetz festgelegt (vgl. „Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG), § 15 Vorgeburtliche genetische Untersuchungen“). Hierbei wird unter anderem über das Ri-

siko von Komplikationen invasiver diagnostischer Verfahren aufgeklärt und dieses gegen mögliche Benefits einer frühzeitigen Diagnosestellung abgewogen. Auch nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses muss laut §15 (3) des Gen DG ein Beratungsgespräch stattfinden.

Die verschiedenen Ausprägungen der Fehlbildung (isolierte Lippenspalten, vollständige Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, isolierte Gaumenspalten) sind unterschiedlich stark mit syndromalen Erkrankungen und chromosomalen Aberrationen assoziiert. Isolierte Gaumenspalten treten am häufigsten in Kombination mit zusätzlichen Anomalien auf (22,2-78,3%), während diese bei isolierten Lippenspalten am seltensten vorliegen (Maarse et al. 2012).

Auch eine klinisch isolierte orofaziale Spaltbildung kann durch genetische und umweltbedingte Faktoren beeinflusst oder verursacht werden (Şahin Uysal et al. 2023; Yoon et al. 2016). Bei positiver Familienanamnese bezüglich nicht-syndromaler orofazialer Spaltbildungen ist die Wahrscheinlichkeit höher, Mutationen in Genen identifizieren zu können, die typischerweise zu syndromalen Spaltbildungen führen (Wurfbain et al. 2023; Basha et al. 2018).

In diagnostischen Screeningverfahren stehen spezifische Panels zur Verfügung. Die Methoden der genetischen Labordiagnostik, sowohl prä- als auch postnatal, werden aktuell stetig ergänzt. Es werden immer umfangreichere und detailliertere Methoden zur Routinediagnostik angeboten, sodass zum Zeitpunkt der Leitlinienverfassung über die konkret anzuwendende Methodik keine vorausschauende Empfehlung abgegeben werden kann. Die Erfahrungen, die z.B. in der Deciphering Developmental Disorders (DDD) study gemacht wurden, sind diesbezüglich wegweisend. Es ist abzusehen, dass genetische Diagnostik zukünftig auf Genom-weiten Datensätzen basieren wird. Die Auswertung Genom-weiter Daten unter Einbeziehung von klinischem Fachwissen, Genomik und Bioinformatik wird es ermöglichen, alle Subtypen genetischer Aberrationen zu erfassen und die Sensitivität genetischer Diagnostik maßgeblich steigern (Wright et al. 2023).

Die Identifikation kausaler genetischer Veränderungen könnte in vielen Fällen sowohl die Qualität der genetischen Beratung bezüglich Wiederholungswahrscheinlichkeiten verbessern als auch bei sehr mild ausgeprägten zusätzlichen Symptomen bei einem syndromalen Krankheitsbild zu verbesserter Diagnostik und Therapie beitragen (Wurfbain et al. 2023; Basha et al. 2018; Yoon et al. 2016).

In Hinblick auf die Konsistenz der Studienergebnisse und in Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Beratung und Angebots weiterführender Diagnostik sowie unter Einbezug von Präferenzen Betroffener wird trotz niedriger Qualität der Evidenz eine Empfehlung ausgesprochen.

## 6 Ernährung

### 6.1.1 Einleitung

Wird ein Kind mit LKGF geboren, ist das Erreichen und Sicherstellen einer adäquaten Nahrungsaufnahme von vordringlicher Bedeutung. Ein Ziel bei der Ernährung von Neugeborenen und Säuglingen ist immer die Sicherstellung einer altersgerechten Gewichtszunahme durch ausschließliches Stillen.

Stillen respektive die Ernährung mit Muttermilch stellt bei Kindern mit LKGF eine besondere Herausforderung dar. Abhängig von der Form der Fehlbildung können Säuglinge mit LKGF nicht oder nur mit vermehrten Schwierigkeiten einen ausreichend hohen und andauernden Sog aufbauen und zeigen dabei kürzere Saugphasen sowie ein höheres Schluck:Saug - Verhältnis (Ize-Iyamu und Saheeb 2011). Konsequenz dessen ist das Schlucken von Luft, sodass die Sicherstellung des Aufstoßens bei Säuglingen mit LKGF erhöhter Aufmerksamkeit bedarf. Schluckstörungen sind dagegen nicht typisch für Säuglinge mit LKGF; treten diese auf, sollte nach anderen Ursachen gesucht werden. Obwohl für die Mehrheit der Kinder mit Gaumenspalten Probleme mit der Nahrungsaufnahme angegeben und einige Kinder zeitweise über eine Magensonde ernährt werden (Britton et al. 2011; Vries et al. 2014), sind die Vorteile der Muttermilchernährung gerade für diese Patienten von großer Bedeutung.

#### 6.1.1.1 Stillen

Neben den vielen physiologischen und psychosozialen Vorteilen der Muttermilch, die für alle Säuglinge gelten, ist Stillen beziehungsweise die Ernährung mit Muttermilch gerade für Säuglinge mit LKGF besonders wichtig. Unter Muttermilchernährung entwickeln Kinder mit LKGF seltener eine Mittelohrentzündung (Paradise et al. 1994), eine bekannte Komplikation bei Betroffenen und mögliche Belastung für die Familie (Tierney et al. 2015). Des Weiteren wird während des Stillens die orofaziale Muskulatur trainiert. Wichtig ist die Aufklärung der Eltern über die Vorteile einer Muttermilchernährung sowie eine kompetente Stillberatung. Optimalerweise werden die Eltern über die verschiedenen Ernährungsmöglichkeiten ihres Kindes bereits vor Geburt informiert (Boyce et al. 2019).

Für den Stillerfolg und zur Vermeidung einer unnötigen „Pathologisierung“ des Kindes ist das Bonding von Mutter und Kind bereits im Kreißaal von großer Bedeutung. Für das Stillen ist zunächst eine kompetente Anleitung durch spezialisierte Hebammen, Pflegekräfte, Still- und Laktationsberatende unabdingbar. Voraussetzung ist, dass die beratenden Fachkräfte durch Inspektion und klinische Untersuchung des Gaumens einen exakten Befund beim betroffenen Kind erheben. Nachfolgend steht ein Stillversuch im Vordergrund, der abgebrochen wird, wenn das Kind Zeichen von Erschöpfung entwickelt. In diesem Fall kann auf abgepumpte Muttermilch zurückgegriffen werden, die über verschiedene Methoden zugeführt werden kann.

Mit qualifizierter Beratung und abhängig von der Ausprägung des Befundes zeigen Studien in bis zu 40% der Fälle ein erfolgreiches Stillen an der Brust (Garcez und Giugliani 2005; Burianova et al. 2017; Aniansson et al. 2002).

#### 6.1.1.2 Hilfsmittel

Seit den 1940er Jahren gibt es Hinweise, dass sich durch Abdecken der Spalte mit einer Gaumenplatte der Trinkerfolg bei Kindern mit (Lippen-Kiefer-)Gaumenspalten verbessern lässt (ALBRAY 1947; Selley

und Boxall 1986). Obwohl Gaumenplatten im deutschsprachigen Raum seit vielen Jahren üblich sind (Hotz 1969) und es Hinweise gibt, dass sie auch das Oberkieferwachstum fördern (Hotz 1983), wurde bisher nicht evidenzbasiert bewiesen, dass Gaumenplatten bei Patienten mit LKGF zu einer verbesserten Nahrungsaufnahme oder Sprachentwicklung führen; auch die Cochrane-Analyse kommt zu diesem Schluss (Bessell et al. 2011; Prahel et al. 2005; Uzel und Alparslan 2011; Penny et al. 2022a). Wegen der Vorteile bezüglich der Förderung des Oberkieferwachstums wird ihre Verwendung dennoch empfohlen. Die Eltern benötigen eine hohe pflegerische Kompetenz, um den Erfolg dieser Maßnahmen zu gewährleisten (Budreau und Kleiber 1987).

Neben der und ergänzend zur Verwendung von Gaumenplatten gibt es verschiedene Ansätze, durch unterschiedlich geformte Sauger die Nahrungsaufnahme von Kindern mit LKGF zu unterstützen. Allen gemeinsam ist, dass sie eine eher schwache Evidenz aufweisen (Reid 2004). International vielfach eingesetzt wird v.a. der bereits in den 1980er Jahren entwickelte *Haberman-Sauger* (auch *SpecialNeeds Feeder* oder *Haberman Feeder*) (Haberman 1988). In Verbindung mit einer professionellen Laktationsberatung führte der Einsatz dieses Saugers bei LKGF-Kindern zu einer deutlich effektiveren Nahrungsaufnahme (Turner et al. 2001). Bei Kindern mit Gaumenspalte im Rahmen einer Pierre-Robin Sequenz kann dieser Sauger allerdings auch Nachteile haben, da er im Rahmen der funktionellen Therapie der Zunge wenig Anreiz gibt, nach vorne zu kommen, d.h. die dabei bestehende Glossoptose zu korrigieren. Hier haben sich eher das sog. Fingerfeeding und der Einsatz u.g. eindrückbarer Flaschen bewährt (Knechtel et al. 2023).

Weitere Möglichkeiten die orale Nahrungsaufnahme zu verbessern, bestehen in der Verwendung eines Saugers mit erhöhtem Durchmesser (Mizuno et al. 2002) oder einer Kombination aus ähnlich geformten Saugern und einer ausdrückbaren Flasche (Barone und Tallman 1998).

Eine praxisnahe Übersicht über die verschiedenen Ernährungshilfen für Säuglinge mit LKGF geben Devi et al. (Devi et al. 2012). Wichtig ist abschließend auch darauf hinzuweisen, dass die Involvierung von Hebammen und Pflegekräften, welche auf die Versorgung von Kindern mit LKGF spezialisiert sind, zu einer Verbesserung der von den Eltern wahrgenommenen Versorgungsqualität führt (Britton et al. 2011; Martin et al. 2020).

### 6.1.1.3 *Gewichtsmonitoring*

Die Gewichtsentwicklung ist unabhängig von der gewählten Fütterungsmethode zu beobachten. Studien zeigen, dass unabhängig von der Art der Ernährung sowohl Säuglinge mit isolierter Lippenspalte als auch mit komplexeren LKGF mit Gewichtsschwankungen häufiger einen Abfall unter die 10. Perzentile (Montagnoli et al. 2022) und die 3. Perzentile (Zarate et al. 2010) zeigen. Diese Zahlen belegen, dass besonderes Augenmerk auf eine ausreichende Nährstoffzufuhr bei Kindern mit LKGF zu legen ist. Durch regelmäßige Kontrollen und die Übertragung des Gewichts in eine Perzentilenkurve lassen sich Abweichungen detektieren, sodass auf diese frühzeitig reagiert werden kann (Baylis et al. 2018).

### 6.1.1.4 *Schlüsselfragen*

Folgende Schlüsselfragen wurden in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 6:** *Welche Ernährungsmethode ist für Neugeborene mit LKGF am besten geeignet?*

**PICO Nr. 7:** Ist das Erlernen von Fütterungstechniken durch geschultes Personal mit signifikanten Vorteilen bezüglich Gewichtszunahme, elterlichen Umgang mit Problemen und Komplikationen verbunden?

**PICO Nr. 8:** Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?

**PICO Nr. 9:** Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Gaumenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?

## 6.1.2 Empfehlungen

Evidenzbasiertes Statement (6)	
Ernährungsinterventionen bei Neugeborenen mit LKGF	
<p>Eine eindeutige Überlegenheit einer bestimmten Ernährungsintervention bei Neugeborenen mit LKGF kann auf Basis der vorhandenen Literatur nicht festgestellt werden.</p> <p>Abstimmung: 18/0/2 (ja, nein, Enthaltung)</p>	Konsens
Literatur: (Penny et al. 2022a; Penny et al. 2022b)	
<p>Qualität der Evidenz:</p> <p>Endpunkt Gewichtszunahme: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Endpunkt Wachstum: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p>Endpunkt Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme: niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

Konsensbasierte Empfehlung (7)		
Ernährungsinterventionen ergänzend zum Stillen und/oder zur Flasche		
<p>Ist bei Patienten mit LKGF vor und nach primärer Rekonstruktion eine Ernährung mittels Stillen und/oder Flasche nicht oder nicht ausreichend möglich, <u>sollten</u> die Eltern frühzeitig zu den vielfältigen oralen Ernährungsinterventionen beraten und ergänzende Maßnahmen zur Ernährung eingesetzt werden.</p> <p>Abstimmung: 19/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	starker Konsens	↑
Expertenkonsens		

Evidenzbasierte Empfehlung (8)		
Auswahl von Ernährungsinterventionen		
<p><b>Bei der Auswahl von Ernährungsinterventionen (wie z.B. Gaumenplatten oder speziellen Saugern) sollten die individuelle Anatomie und Präferenz des Patienten, die lokale Verfügbarkeit und die Kompetenz der Eltern im Umgang mit den jeweiligen Interventionen berücksichtigt werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↑</p>
<p><b>Literatur: (Penny et al. 2022a; Penny et al. 2022b)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Gewichtszunahme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Wachstum:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Evidenzbasiertes Statement (9)	
Monitoring der adäquaten Nahrungsaufnahme	
<p><b>Geeignete Parameter zur Überprüfung des Erfolges (im Sinne einer Verbesserung/Gewährleistung einer ausreichenden Nahrungsaufnahme bei Patienten mit LKGF) sind die Entwicklung der Körpermaße, die durchschnittliche Dauer der Nahrungsaufnahme, das Ernährungsverhalten sowie die Zufriedenheit der Eltern.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Penny et al. 2022a; Penny et al. 2022b)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Gewichtszunahme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Wachstum:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

Auf Basis der aktuellen Literatur müssen die verschiedenen Hilfsmittel, die zur Ernährung von Neugeborenen mit LKGF eingesetzt werden können, als gleichwertig betrachtet werden. Ein direkter Vergleich ist durch o.g. verschiedenen Einflussfaktoren nur eingeschränkt möglich.

Der Vergleich von verschiedenen Spezialsaugern ergab keine eindeutige Überlegenheit eines bestimmten Modells (Penny et al. 2022a) – (Qualität der Evidenz Penny et al. 2022 (SR): niedrig ⊕⊕⊖⊖). Eine in der Übersichtsarbeit berücksichtigte Studie zeigt eine statistisch signifikante Zunahme von Gewicht und Kopfumfang bei Säuglingen im Alter von 12 Monaten, die mit einer eindrückbaren Flasche gefüttert wurden im Vergleich zur Kontrollgruppe, die mit einer starren Flasche gefüttert wurde. Dieser Effekt bestätigte sich nicht in der Metaanalyse zum Thema (Penny et al. 2022a). Zusätzlich wird auch

auf die unzureichende Berücksichtigung von vorgenommenen Modifikationen an starren (herkömmlichen) Flaschen im Sinne von größerem Saugerquerschnitt, Vergrößern der Saugeröffnung, Verwendung von Einwegventilen etc. im Vergleich mit eindrückbaren Flaschen hingewiesen. Eine retrospektive Studie vergleicht den Medela SpecialNeeds® Sauger (auch bekannt als Haberman-Sauger) mit dem Dr. Brown's® Specialty Feeding System. Auch hier waren beide Hilfsmittel in Bezug auf die Zielgrößen als gleichwertig zu betrachten (Penny et al. 2022b) – (Qualität der Evidenz Penny et al. 2022: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖).

Ein weiteres Hilfsmittel bei der Ernährung von Neugeborenen mit LKGF ist eine individuelle Gaumenplatte, die im deutschsprachigen Raum seit vielen Jahren weit verbreitet ist (Hotz 1969). Anhand der aktuellen Literatur konnten bezüglich ihres Einsatzes keine statistisch signifikanten Vorteile bei der Ernährung von Neugeborenen mit LKGF gefunden werden, es zeigen sich jedoch Hinweise auf eine Förderung des Oberkieferwachstums (siehe Kapitel 7.1.2). Wird eine Gaumenplatte verwendet, ist die korrekte Anleitung zur Handhabung und die Einhaltung von Hygienemaßnahmen durch die Eltern unabdingbar (Budreau und Kleiber 1987).

Darüber hinaus gibt es weitere Hilfsmittel, wie Becher, Löffel, Spritzen oder den Paladai (ein vor allem im indischen Kulturkreis verwendeter Becher mit schmaler Spitze), für die es sehr geringe Evidenz in Bezug auf die Ernährung von LKGF-Patienten gibt. In der berücksichtigten Kohorte führte das Füttern mit einer Spritze zu einer größeren Gewichtszunahme bei zusätzlich größerer Fütterungsgeschwindigkeit als das Füttern mit dem Becher und Löffel. Das Füttern mit dem Paladai führte zu einer größeren Gewichtszunahme als das Füttern mit der Flasche. Am wenigsten Gewichtszunahme wurde bei den Patienten beobachtet, die mit dem Löffel gefüttert wurden (Penny et al. 2022a).

In Anbetracht von Patientenpräferenzen und der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag wird trotz niedriger Qualität der Evidenz eine Empfehlung ausgesprochen.

<b>Evidenzbasiertes Statement (10)</b>	
<b>Professionelle Unterstützung der Eltern bei der Nahrungsaufnahme des Kindes mit LKGF</b>	
<p><b>Eine pränatale Beratung und die postnatale Betreuung bezüglich Nahrungsaufnahme durch geschultes Personal scheint vorteilhaft für die Gewichtsentwicklung von Patienten mit LKGF zu sein und zu reduziertem Stress der Eltern und weniger ungeplanten Hospitalisationen aufgrund von Fütterungsschwierigkeiten zu führen.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Penny et al. 2022a; Coste et al. 2022; Lindberg et al. 2023; Thompson et al. 2022)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Gewichtszunahme:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt elterlicher Umgang mit Problemen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

Evidenzbasierte Empfehlung (11)		
Professionelle Unterstützung der Eltern bei der Nahrungsaufnahme des Kindes mit LKGF		
<p><b>Eltern von Kindern mit LKGF <u>sollte</u> eine pränatale Beratung sowie postnatale Betreuung durch speziell geschultes Personal bezüglich der Nahrungsaufnahme angeboten werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Penny et al. 2022a; Coste et al. 2022; Lindberg et al. 2023; Thompson et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Gewichtszunahme:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt elterlicher Umgang mit Problemen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Die Studienlage zur Frage nach professioneller Unterstützung beim Erlernen von Fütterungstechniken und den Umgang mit Schwierigkeiten bei selbigen ist begrenzt. Trotzdem ist die vorhandene Literatur konsistent in ihrer Aussage. Es zeigen sich signifikante Vorteile nach professioneller Anleitung bezüglich der Gewichtszunahme und des Längenwachstums (Penny et al. 2022a) sowie eine Reduktion des Stresses und Erhöhung der Sicherheit und Zufriedenheit der Eltern (Coste et al. 2022; Lindberg et al. 2023) – (Qualität der Evidenz Coste et al. 2022: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖; Lindberg et al. 2023: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Es konnte gezeigt werden, dass eine pränatale Beratung zu signifikant weniger ungeplanten Krankenhausaufenthalten aufgrund von Fütterungs- und Wachstumsstörungen führte (Thompson et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Thompson et al.: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Bestenfalls werden die Eltern über die verschiedenen Ernährungsmöglichkeiten ihres Kindes bereits vor Geburt informiert. Das spiegelt sich auch in bereits existierenden Protokollen zum Stillen wider (Boyce et al. 2019).

Aufgrund der Konsistenz der Aussagen der Studienergebnisse in Verbindung mit der klinischen Erfahrung der Experten der Leitliniengruppe und individuellen Präferenzen von Eltern von Patienten mit LKGF wird trotz niedrigerer Qualität der Evidenz eine Empfehlung ausgesprochen.



Evidenzbasierte Empfehlung und Statement (12)		
Nahrungsaufnahme nach Lippenspaltverschluss		
<p><b>Postoperatives Stillen oder Flaschenfütterung scheint die Inzidenz von Wunddehiszenzen oder postoperativen Komplikationen nach Lippenspaltverschluss nicht zu erhöhen und zeigt Vorteile gegenüber alternativen Fütterungsmethoden.</b></p> <p><b>Bei Patienten mit LKGF nach Lippenspaltverschluss <u>sollte</u> unmittelbar postoperativ das Stillen oder die Flaschenernährung wieder begonnen werden.</b></p> <p>Abstimmung: 18/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	Konsens	↑
<p><b>Literatur: (Matsunaka et al. 2019; Ranzer et al. 2021)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Wunddehiszenz:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p><b>Endpunkt postoperative Komplikationen:</b> moderat ⊕⊕⊕⊖</p>		

Die Studienlage bezüglich Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Lippenspaltverschluss und postoperativem Stillen ist begrenzt aber kongruent in ihrer Aussage. Beim Stillen besteht die theoretische Gefahr, dass es nach Verschluss der Lippenspalte zu Wunddehiszenzen oder -infektionen kommt. Die vorhandene Literatur unterstützt die Praxis, das Stillen oder die Flaschennahrung unmittelbar nach dem operativen Lippenspaltverschluss zu beginnen. Die Daten deuten darauf hin, dass bei Säuglingen, die weiterhin gestillt oder mit der Flasche gefüttert werden, im Vergleich zu Säuglingen, die mit alternativen Methoden ernährt werden, kein erhöhtes Risiko für eine chirurgische Wunddehiszenz besteht (Matsunaka et al. 2019; Ranzer et al. 2021) – (Qualität der Evidenz Matsunaka et al. 2019: moderat ⊕⊕⊕⊖; Ranzer et al. 2021: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Es zeigt sich eine bessere Gewichtszunahme durch das Stillen (Weatherley-White et al. 1987) und eine erhöhte Zufriedenheit der Eltern durch Stillen und Flaschenernährung (Augsornwan et al. 2013).

Die konsistente Aussage der Literatur, die klinische Erfahrung der Experten in der Leitliniengruppe und unter Einbezug des Nutzen-Schaden-Verhältnisses wird eine Empfehlung trotz teils niedriger Qualität der Evidenz ausgesprochen.

Evidenzbasiertes Statement (13)	
Nahrungsaufnahme nach Gaumenspaltverschluss	
<p><b>Eine frühzeitige orale Fütterung nach Gaumenspaltverschluss scheint keinen negativen Effekt auf das operative Endergebnis zu haben. Es werden längere Fütterungszeiten und ein erhöhter Analgesiebedarf bei oralen Fütterungsmethoden verglichen mit nasogastraler Sondenernährung beschrieben.</b></p> <p>Abstimmung: 18/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Duarte et al. 2016; Cohen et al. 1992)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Wunddehiszenz:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt postoperative Komplikationen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt benötigte Analgesie:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	

Evidenzbasierte Empfehlung (14)		
Nahrungsaufnahme nach Gaumenspaltverschluss		
<p><b>Nach Gaumenspaltverschluss <u>kann</u> eine unmittelbar postoperative orale Nahrungsaufnahme unter angepasster Analgesie ohne negativen Einfluss auf das operative Ergebnis angestrebt werden.</b></p> <p>Abstimmung: 18/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↔</p>
<p><b>Literatur: (Duarte et al. 2016; Cohen et al. 1992)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Wunddehiszenz:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt postoperative Komplikationen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt benötigte Analgesie:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

Die Datenlage bezüglich des Beginns und der Art der Nahrungsaufnahme nach Gaumenspaltverschluss ist sehr begrenzt. Es gibt unterschiedliche Protokolle über die am besten geeignete Fütterungsmethode, die von der vollständigen Unterbrechung der oralen Ernährung für mindestens 24 Stunden (Cohen et al. 1992) über den Entzug der Saugfunktion (Kent und Martin 2009; Hughes et al. 2013) bis hin zur uneingeschränkten Nahrungsaufnahme reicht (Duarte et al. 2016). Studien, die nasogastrale Sonden untersuchen, konnten eine kürzere Hospitalisationszeit, Verringerung des elterlichen und pflegerischen Stresses (Kent und Martin 2009) sowie ein erhöhtes Nahrungsvolumen (Hughes et al. 2013) beobachten. Bezüglich des Analgesiebedarfs sind die Studien widersprüchlich: Während Hughes et al. keinen Unterschied zwischen nasogastraler Sonden- und oraler Ernährung beschrieb, konnte bei Kent et al. eine Reduktion des Analgetikaverbrauchs durch die Ernährung über die nasogastrale Sonde erzielt werden.

## 7 Therapie

### 7.1 Kieferorthopädische Therapie und Kieferspaltosteoplastik

#### 7.1.1 Einleitung

Die kieferorthopädische Therapie ist ein wichtiger Bestandteil der interdisziplinären Behandlung von Patienten mit LKGF und in mehreren Entwicklungsphasen von besonderer Bedeutung.

Betrifft die Fehlbildung Hart-/Weichgaumen, wird durch den behandelnden Kieferorthopäden bereits in den ersten Lebenstagen eine Gaumenplatte angefertigt. Diese verschließt die Verbindung zwischen Nasen- und Mundhöhle, wodurch die Zungenposition korrigiert und die Nahrungsaufnahme erleichtert wird. Zudem kann durch gezielte Anpassungen der Platte das maxilläre Wachstum günstig beeinflusst und dadurch die operative Rekonstruktion erleichtert werden. Teils werden bei Beteiligung der Lippe zusätzliche Elemente zur Ausformung der Nase (Naso-Alveoläres-Molding, NAM-Therapie) propagiert.

Bei ausgeprägter maxillärer Wachstumshemmung wird bei manchen Patienten bereits in der ersten Dentition eine Frühbehandlung eingeleitet. Zumeist beginnt die kieferorthopädische Therapie jedoch in der Wechselgebissperiode und begleitet besonders die perioperative Periode der sekundären Kieferspaltosteoplastik.

In einigen Fällen erstreckt sich die Therapie über das Wechselgebiss hinaus bis in die permanente Dentition. Kieferorthopädische Kontrollen scheinen bei Patienten mit LKGF bis zum Abschluss des Wachstums sinnvoll, bei ausgeprägten Dysgnathien wird gegebenenfalls eine kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgische Therapie nach Wachstumsabschluss erforderlich.

##### 7.1.1.1 Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfragen wurden in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 36:** *Welche Methoden im Bereich der präoperativen kieferorthopädischen Therapie (PSIO, presurgical infant orthopedics) sind effektiv und sollten bei Patienten mit LKGF angewendet werden?*

**PICO Nr. 37:** *Wie sollte bei Patienten mit einseitiger vollständiger LKGF die kieferorthopädische Therapie einer maxillären Retrognathie erfolgen?*

**PICO Nr. 38a:** *Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine transversale Erweiterung vor der Kieferspaltosteoplastik erfolgen?*

**PICO Nr. 38b:** *Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF die transversale Erweiterung mit festsitzenden oder herausnehmbaren Apparaturen erfolgen?*

**PICO Nr. 39:** *Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine Kieferspaltosteoplastik erfolgen?*

**PICO Nr. 40:** *Welches Material sollte zur knöchernen Augmentation bei der Kieferspaltosteoplastik bei Patienten mit LKGF verwendet werden?*

**PICO Nr. 41:** *Sollte bei Patienten mit LKGF und Nichtanlage von Zähnen im Oberkiefer ein Lückenschluss erfolgen?*

### 7.1.2 Prächirurgische kieferorthopädische Therapie

Evidenzbasiertes Statement (15)	
Methodik der prächirurgischen kieferorthopädischen Therapie	
<p><b>Im Hinblick auf eine langfristige günstige Beeinflussung von Oberkieferausformung und -wachstum ist keine Methode der prächirurgischen kieferorthopädischen Therapie den anderen eindeutig überlegen.</b></p> <p>Abstimmung: 20/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Padovano et al. 2022; Papadopoulos et al. 2012; Uzel und Alparslan 2011; Kornbluth et al. 2018)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Oberkiefer-Ausformung, Stellung der Oberkiefer-Segmente:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p><b>Endpunkt Nasenästhetik:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	

Konsensbasierte Empfehlung (16)		
Prächirurgische kieferorthopädische Therapie		
<p><b>Die prächirurgische passive kieferorthopädische Therapie zur Orientierung der Oberkiefersegmente <u>sollte</u> bei vollständigen uni- oder bilateralen LKGF angewendet werden, um die chirurgische Rekonstruktion zu erleichtern.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Expertenkonsens</b></p>		

<b>Evidenzbasiertes Statement (17)</b>	
<b>NAM-Apparaturen</b>	
<p><b>Die prächirurgische Therapie mit NAM (Nasoalveolar molding) - Apparaturen bei vollständigen ein- oder beidseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten scheint im Vergleich zu keiner Therapie zu einer posttherapeutischen Verbesserung der nasolabialen Morphologie zu führen. Eine Überlegenheit gegenüber anderen Methoden der passiven prächirurgischen kieferorthopädischen Therapie ist bislang nicht belegt.</b></p> <p>Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Padovano et al. 2022; Papadopoulos et al. 2012; Uzel und Alparslan 2011; Dinh et al. 2022; Bhutiani et al. 2020; Kinouchi et al. 2018; Kornbluth et al. 2018)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Oberkiefer-Ausformung/ Stellung der Oberkiefer-Segmente:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p><b>Endpunkt Nasenästhetik:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p>	

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (18)</b>		
<b>NAM-Apparaturen</b>		
<p><b>Die Entscheidung zur Therapie mit einer NAM-Apparatur <u>sollte</u> unter Abwägung von individuellen Patientenfaktoren und „burden of care“ für die Familie in jedem Fall individuell getroffen werden.</b></p> <p>Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Alfonso et al. 2020; Uzel und Alparslan 2011)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Burden of Care:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p>		

Trotz zahlreicher Studien, die die kurz- und langfristige Effektivität der prächirurgischen kieferorthopädischen Therapie (presurgical infant orthopedics, PSIO) evaluieren, bleibt eine eindeutige evidenzbasierte Einordnung schwierig.

Zwei umfangreiche systematische Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2011 und 2012 fassten auf Basis hochwertiger, randomisierter oder klinisch kontrollierter Studien die Evidenz für alle unter PSIO klassifizierten Methoden zusammen und konnten die Effektivität weder mittel- noch langfristig bestätigen (Uzel und Alparslan 2011 - Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖; Papadopoulos et al. 2012 - Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖) (Uzel und Alparslan 2011; Papadopoulos et al. 2012). Es konnte kein positiver Einfluss auf die skelettale oder dentoalveoläre Relation im Wachstumsverlauf bis zum Alter von 4 bzw. 10 Jahren nachgewiesen werden, ebenso wenig fanden sich Unterschiede in Bezug auf die präoperative Ernährung, das Wachstum oder die spätere Sprachentwicklung. Lediglich durch

die NAM-Therapie schien ein Einfluss auf die nasale Symmetrie zu bestehen, ein Effekt der in einem aktuellen systematischen Review, das sich spezifisch mit der Effektivität der NAM-Therapie beschäftigt, bestätigt werden konnte. Padovano et al. (Qualität der Evidenz: niedrig  $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ) extrahieren hier aus der vorliegenden Literatur eine verbesserte nasolabiale Form und Ästhetik durch NAM-Therapie bis zum vierten Lebensjahr im Vergleich zu einer Gruppe ohne PSIO. Die Evidenz bleibt jedoch unzureichend, um eine Überlegenheit gegenüber anderen passiven PSIO-Methoden zu deklarieren (Padovano et al. 2022). Eine verbesserte Berichterstattung über Studienmethodik und Ergebnisse in zukünftigen Studien zu dem Thema scheint dringend notwendig. In keiner der Studien zu langfristigen Effekten werden Einflüsse durch verschiedene Arten, Sequenzen und Zeitpunkte der chirurgischen Therapie einbezogen, was zu einer Verzerrung der Aussagen führt.

Auch eine Auswertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Fragestellung, ob die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen führt, konnte evidenzbasiert keinen Nutzen oder Schaden belegen (Hagen et al. 2019).

Die Anwendung einer NAM-Apparatur beinhaltet zusätzlich durch verhältnismäßig aufwendiges Aus- und Eingliedern mit möglichen weichgewebigen und mukosalen Reizungen, sowie regelmäßig notwendige Kontrollen und Anpassungen, eine relevante Sorgelast für die betroffenen Familien, die in die Therapieentscheidung einbezogen werden sollten, sowie eine finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem. Letztere soll teilweise durch eine geringere Therapielast im Verlauf ausgeglichen werden (Alfonso et al. 2020), dies kann jedoch nicht als bestätigt angesehen werden (Qualität der Evidenz: sehr niedrig  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ).

Verschiedene aktuelle Einzelstudien (Qualität der Evidenz: sehr niedrig  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) bestätigen kurzfristige Effekte der NAM-Therapie bzw. der passiven Gaumenplatten, die in einer verminderten Spaltbreite und verringerten Mittellinienabweichung im Oberkiefer bestehen (Dinh et al. 2022; Bhutiani et al. 2020; Kinouchi et al. 2018).

Die passiven Gaumenplatten (siehe Empfehlung 16) zielen zudem wie eingangs erwähnt darauf ab, die Zungenruhelage zu korrigieren und erleichtern die Nahrungsaufnahme (siehe Kapitel 6, Ernährung). Die Korrektur der Zungenposition verhindert bei durchgehenden Fehlbildungen das weitere Auseinanderdrängen der Oberkiefersegmente und kann allein auf diese Weise zu einer Annäherung der Kiefersegmente beitragen, um eine anatomisch möglichst korrekte, spannungsfreie Rekonstruktion zu ermöglichen.

Dementsprechend bleibt die Indikation zur kieferorthopädischen prächirurgischen Vorbehandlung mit Gaumenplatte bei Patienten mit durchgehenden, ein- oder beidseitigen LKGF aus Sicht der Leitlinien-Gruppe bestehen und es wird auf Grundlage der klinischen Erfahrung sowie individuelle Patienten- und Familienpräferenzen trotz heterogener Qualität der Evidenz eine Empfehlung ausgesprochen.

### 7.1.3 Therapie der maxillären Retrognathie

Evidenzbasiertes Statement (19)	
Therapie mit Gesichtsmaske	
<p><b>Die alleinige Therapie mit Gesichtsmaske zur Korrektur einer maxillären Retrognathie bei Patienten mit LKGF scheint im Vergleich zu keiner Therapie in derselben Patientengruppe zu einer relativ gering ausgeprägten Vorverlagerung der Maxilla zu führen.</b></p> <p>Abstimmung: 18/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Palikaraki et al. 2021), siehe externer Evidenzreport KSR Ltd. S. 107</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

Evidenzbasierte Empfehlung (20)		
Therapie nach Alt-RAMEC-Protokoll und maxillärer Protraktion		
<p><b>Bei Patienten mit LKGF, transversaler Enge und maxillärer Retrognathie <u>sollte</u> bevorzugt eine Therapie nach Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction (Alt-RAMEC)-Protokoll gefolgt von maxillärer Protraktion eingesetzt werden.</b></p> <p>Abstimmung: 16/0/2 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>Konsens</b></p>	<p>↑</p>
<p><b>Literatur: (Singh et al. 2022; Dogan und Seckin 2020; Meazzini et al. 2019; Sami et al. 2023)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Okklusion/skelettale Diskrepanz postpubertär:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Die Gesichtsmaske (z.B. nach Delaire) ist ein extraoral verankertes kieferorthopädisches Gerät, das mit einer im Oberkiefer fixierten intraoralen Apparatur über Gummizüge verbunden ist. Während des Wachstums soll hierdurch eine Ventralbewegung (begrenzt auch Kranial-/Kaudalverlagerung) des Oberkiefers bewirkt werden. Die Therapie sollte frühzeitig, zum Beispiel in der frühen Wechselgebissphase begonnen werden, um den maximalen Benefit zu erzielen (Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie "Ideale Behandlungszeitpunkte kieferorthopädischer Anomalien" 2021). Die Datenlage zur Korrektur einer Klasse-III-Okklusion ausschließlich mittels Gesichtsmaske bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten ist begrenzt. Es scheint eine Verbesserung von Okklusionslage, SNA- und SNB-Winkel zu geben, jedoch bei hohem Risiko von Verzerrungen (s. Evidenzreport KSR Ltd S. 107).

Besser untersucht in der Patientengruppe ist das Alt-RAMEC-Protokoll, das 2005 von Liou und Tsai vorgestellt wurde. Durch wöchentlich alternierende Expansionen und Konstriktionen der Maxilla mit nachfolgender Protraktion soll bei Patienten mit LKGF das Wachstum der zirkummaxillären Suturen stimuliert werden (Liou und Tsai 2005).

Simultan zur oder erst nach Abschluss der forcierten transversalen Nachentwicklung der Maxilla mittels zahngetragener oder knöchern fixierter Expander kann die Protraktion mittels Gesichtsmaske oder Oberkieferprotraktionsfedern erfolgen. Im Vergleich zur konventionellen Behandlung (Expansion, anschließende Protraktion (Sami et al. 2023) – Qualität der Evidenz Sami et al. 2023: niedrig ⊕⊕⊖⊖), Therapie ausschließlich mit Gesichtsmaske (Dogan und Seckin 2020) - (Qualität der Evidenz Dogan und Seckin 2020: niedrig ⊕⊕⊖⊖) oder keiner Therapie im Wechselgebiss (Meazzini et al. 2019) - (Qualität der Evidenz Meazzini et al. 2019: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖) zeigen sich signifikant größere vorteilhafte Veränderungen von skelettalen, dentoalveolären und weichgewebigen Parametern.

Die Expansion erfolgt hierbei mittels zahngetragener oder knöchern fixierter Expander. Die unterschiedlichen, auf diesem Prinzip basierenden Behandlungsprotokolle sehen vor, dass entweder bereits simultan zur forcierten transversalen Nachentwicklung der Maxilla oder aber im Anschluss eine maxilläre Protraktion (mittels Gesichtsmaske oder Oberkieferprotraktionsfedern) erfolgt.

Es zeigen sich nach Behandlung mittels Alt-RAMEC signifikant größere vorteilhafte Veränderungen von skelettalen, dentoalveolären und weichgewebigen Parametern im Vergleich zur konventionellen Behandlung (Expansion und anschließende Protraktion (Sami et al. 2023)), im Vergleich zur Therapie ausschließlich mit Gesichtsmaske (Dogan und Seckin 2020) und im Vergleich zu keiner Therapie im Wechselgebiss (Meazzini et al. 2019).

In Zusammenschau der konsistenten Studienlage, der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag sowie der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe wird eine Therapie nach Alt-RAMEC-Protokoll und maxillärer Protraktion trotz niedriger Evidenzlage vorgeschlagen.

## 7.1.4 Kieferspaltosteoplastik

### 7.1.4.1 Transversale Weitung vor Kieferspaltosteoplastik

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (21)</b>		
<b>Transversale Weitung</b>		
<b>Bei Patienten mit LKGF mit Beteiligung des Kieferkammes <u>sollte</u> vor einer geplanten Kieferspaltosteoplastik die kieferorthopädische Ausformung und transversale Weitung des Oberkiefers erfolgen.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
Abstimmung: 18/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Ma et al. 2021)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Transversale Relation:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		



<b>Konsensbasierte Empfehlung (22)</b>		
<b>Transversale Weitung</b>		
<b>Die transversale Weitung <u>sollte</u> mindestens sechs Monate vor der geplanten Kieferspaltosteoplastik begonnen werden.</b>	<b>Konsens</b>	<b>↑</b>
Abstimmung: 15/0/3 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Expertenkonsens</b>		

Die transversale Erweiterung der Maxilla vor der Kieferspaltosteoplastik wird allgemein als Schlüsselschritt angenommen. Primäre Ziele bestehen in der Korrektur der transversalen Diskrepanz (speziell anteriorer und posteriorer Kreuzbiss), der Ausformung des Oberkieferzahnbogens und dem Herstellen eines besseren Zugangs zum Spaltbereich (Allareddy et al. 2020). Multiple verschiedene Apparaturen werden hierfür angewendet und sind bezüglich der Effektivität innerhalb verschiedener Subgruppen miteinander verglichen worden (Façanha, Anna Júlia de Oliveira et al. 2014; Figueiredo et al. 2014; Garib et al. 2016; Meng et al. 2022). Zudem wurden slow (SME) und rapid (RME) maxillary expansions bei Spaltpatienten wiederholt miteinander verglichen. Ein aktuelles systematisches Review mit Meta-Analyse zeigt hier eine größere anteriore Expansion bei SME mit Quadhelix bei äquivalenter posteriorer Expansion durch SME und RME. Dentale Komplikationen durch beide Verfahren können unzureichend beurteilt werden (Luyten et al. 2023).

Es konnten keine Studien identifiziert werden, die die Auswirkungen der kieferorthopädischen transversalen Erweiterung im Vorfeld der Kieferspaltosteoplastik auf die kurz- oder langfristige skelettale und dentale Relation von Patienten mit LKGF evaluiert haben. Diese scheint jedoch allgemein etabliert und einem generellen internationalen Konsens zu entsprechen. Ein systematisches Review von Ma et al. weist daraufhin, dass die Kieferspaltosteoplastik nach kieferorthopädischer Vorbehandlung mit einer höheren Knochenformations- und geringeren Komplikationsrate einhergeht (Ma et al. 2021). Aufgrund methodischer Mängel muss diese Aussage jedoch mit Vorsicht betrachtet werden.

Trotz der sehr niedrigen Evidenzqualität gibt die Leitliniengruppe aufgrund des internationalen Konsenses, der allgemeinen medizinischen Akzeptanz des Verfahrens sowie der eigenen klinischen Erfahrung eine Empfehlung ab.

<b>Konsensbasierte Empfehlung (23)</b>		
<b>Transversale Weitung</b>		
<b>Es <u>können</u> sowohl festsitzende als auch herausnehmbare Apparaturen zur transversalen Weitung verwendet werden.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↔/↑</b>
<b>Ist eine Fixierung im anterioren Bereich aufgrund kollabierter anteriorer Segmente oder hypoplastischer Zahnformen nicht möglich, <u>sollten</u> mesiale Extensionen ergänzt werden, die den anterioren Zähnen palatinal direkt anliegen.</b>		
Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Expertenkonsens</b>		

Die transversale Erweiterung mittels herausnehmbarer kieferorthopädischer Apparaturen ist in der Literatur so gut wie nicht abgebildet. Herausnehmbare Apparaturen erlauben zwar eine geringfügige Nachentwicklung des Zahnbogens, die erzielten Effekte sind jedoch primär dental. Für verschiedenste Arten der festsitzenden Apparaturen ist dagegen die Effektivität auch für die skeletale Nachentwicklung, gut belegt. Routinemäßig verwendet werden zum Beispiel der Hyrax-Expander, Haas-Expander, fächerförmige Expander, Mini-Hyrax-Systeme, Quadhelices und knochengetragene Expander. Abhängig von der Oberkieferform und der Ausprägung des transversalen Defizits im anterioren und posterioren Bereich werden symmetrische oder differentielle Expander angewendet. Zur Verankerung werden meistens die ersten Molaren und ersten Prämolaren herangezogen, bei frühem Behandlungsbeginn sind jedoch auch die zweiten Milchmolaren zur Verankerung geeignet.

#### 7.1.4.2 Zeitpunkt der Kieferspaltosteoplastik

<b>Konsensbasierte Empfehlung (24)</b>		
<b>Zeitpunkt der Kieferspaltosteoplastik</b>		
<b>Die Transplantation von Knochen in den Bereich der Kieferspalt <u>soll</u> als sekundäre Kieferspaltosteoplastik im Wechselgebiss erfolgen.</b> Abstimmung: 19/0/1 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↑↑</b>
<b>Expertenkonsens</b>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (25)</b>		
<b>Zeitpunkt der Kieferspaltosteoplastik</b>		
<b>Die Kieferspaltosteoplastik <u>sollte</u> erfolgen, wenn absehbar ist, dass der eingebrachte Knochen in den folgenden 6 bis 18 Monaten dental belastet wird. Dies ist normalerweise der Fall, wenn spaltrandnahe permanente Zähne durchbrechen oder kieferorthopädisch in den Spaltbereich bewegt werden sollen.</b> Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
<b>Expertenkonsens</b>		

Der optimale Zeitpunkt der Kieferspaltosteoplastik ist seit langem Inhalt von Diskussionen. Die sekundäre Kieferspaltosteoplastik im Wechselgebiss gilt gemeinhin als der Goldstandard. Welcher exakte Zeitpunkt hierfür gewählt wird, wird zumeist von der Lage und dem Entwicklungsgrad der spaltnahen permanenten Zähne abhängig gemacht. Zum Zeitpunkt der Kieferspaltosteoplastik sollte der lateral durchbrechende permanente Zahn circa zwei Drittel seiner Wurzellänge erreicht haben. So kann es nach der Osteoplastik zu einem spontanen Durchbruch im Spaltbereich kommen, bevor große Teile des transplantierten Knochens resorbiert werden.

Es gibt in der ausgewerteten Literatur Hinweise darauf, dass eine frühe Kieferspaltosteoplastik (definiert als bis zum 8. Lebensjahr) zu größerem Knochenvolumen im Spaltbereich führen kann. Dies basiert jedoch auf der Auswertung einer begrenzten Anzahl von Primärstudien in einem der betrachteten systematischen Reviews (Fahradyan et al. 2019). Andere Ergebnisse zeigten diesbezüglich keinen Unterschied zwischen früher und später Transplantation. Diese Ergebnisse sollten als sehr wenig verlässlich angesehen werden, da keine Informationen über das Verzerrungsrisiko der einzelnen Studien innerhalb des systematischen Reviews vorliegen sowie wegen des sehr hohen Risk of Bias in den beiden einbezogenen Reviews selbst (Kaura et al. 2018; Fahradyan et al. 2019).

Eine Studie von Brudnicki et al. mit 167 Patienten nach einzeitiger Lippen- und Gaumenrekonstruktion fand hingegen Hinweise auf eine Beeinträchtigung des maxillären Wachstums durch die frühe sekundäre Kieferspaltosteoplastik vor dem 8. Lebensjahr (Brudnicki et al. 2020).

### 7.1.4.3 Augmentationsmaterial

Evidenzbasiertes Statement (26)	
Augmentationsmaterial zur Kieferspaltosteoplastik	
<p><b>Eine eindeutige Überlegenheit von autologem, allogenen oder xenogenem Augmentationsmaterial für die Kieferspaltosteoplastik kann auf Basis der vorhandenen Literatur nicht festgestellt werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Motamedian et al. 2022) siehe externer Evidenzreport KSR Ltd. S. 110</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

Konsensbasierte Empfehlung (27)		
Augmentation mit autologem Knochen		
<p><b>Die Transplantation von autologem Knochen in den Kieferspaltbereich gilt gegenüber anderen möglichen Materialien zur Augmentation weiterhin als Goldstandard und <u>sollte</u> bis zum Vorliegen aussagekräftiger Ergebnisse von Studien hoher methodischer Qualität bevorzugt eingesetzt werden.</b></p> <p>Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↑</p>
<p><b>Expertenkonsens</b></p>		

Die Transplantation von autologem Knochen vom Beckenkamm in den Kieferspaltbereich muss weiterhin als Goldstandard betrachtet werden, obwohl verschiedene Verfahren aus dem Bereich des Tissue-Engineering zur Verfügung stehen und erfolgreich eingesetzt werden. Zahlreiche Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz von „recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rh-BMP2)“

für diese Indikation und finden zumeist ein gleichwertiges postoperatives Knochenvolumen bei verkürzter Operationszeit und kürzerem Krankenhausaufenthalt (Scalzone et al. 2019; Francisco et al. 2021; Motamedian et al. 2022). Bei relevanten methodischen Mängeln der Einzelstudien, heterogenen Ergebnissen und fehlenden Angaben zu möglichen Komplikationen wird die Anwendung in einer pädiatrischen Zielgruppe dennoch zunächst kritisch gesehen (Sales, Pedro Henrique da Hora et al. 2022). Das systematische Review von Motamedian et al. 2022 untersucht zusätzlich die Anwendung von Stammzellen und Biomaterialien. Insgesamt zeigten die Ergebnisse kein klares Muster und machten Schlussfolgerungen über unterschiedliche Auswirkungen von autogenen und allogenen/xenogenem Knochenersatzmaterial auf die Knochenbildung problematisch. Nach Verwendung von Biomaterialien zeigte sich eine signifikant höhere Knochendichte, was jedoch ein Artefakt der Materialrückstände darstellen könnte.

Bei geringem Knochenbedarf kann alternativ auch eine intraorale Entnahmestelle für autologen Knochen gewählt werden. Kortikaler Knochen zeigt jedoch eine ausgeprägtere Resorption als spongioser Knochen (60 % vs. 10 %). Außerdem wird spongioser Knochen schneller revaskularisiert und durch Substitution verstärkt, während kortikale Transplantate in der Einheilphase geschwächt werden (Khojasteh et al. 2017).

### 7.1.5 Kieferorthopädischer Lückenschluss

<b>Evidenzbasiertes Statement (28)</b>		
<b>Nichtanlage der seitlichen Schneidezähne</b>		
<b>Bei Nichtanlagen der seitlichen Schneidezähne <u>kann</u> sowohl ein kieferorthopädischer Lückenschluss als auch eine Lückenöffnung mit anschließender konventioneller oder implantatprothetischer Versorgung zu ästhetisch ansprechenden und funktionell hochwertigen Ergebnissen führen.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↔</b>
Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Šikšnelytė et al. 2021; Alqahtani 2021; Kiliaridis et al. 2016; Terheyden und Wüsthoff 2015; Rosa et al. 2016; Hedmo et al. 2022; Quenel et al. 2022; Oosterkamp et al. 2010; Manfio et al. 2023)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Frontzahnästhetik:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt Parodontale Situation:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt Okklusion:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		

Evidenzbasierte Empfehlung (29)		
Nichtanlagen im Spaltbereich		
<p>Zum Ersatz fehlender Zähne im Spaltbereich <u>kann</u> ein kieferorthopädischer Lückenschluss mit anschließender konservierender Umformung der mesialisierten Zähne (Reshaping) oder eine Lückenöffnung mit anschließender konventioneller oder implantatprothetischer Versorgung erfolgen. Die individuelle Anatomie, die Ausprägung der maxillären Retrognathie, der Zahnstatus des Patienten sowie der Patientenwunsch <u>sollten</u> in die Entscheidung mit einfließen.</p> <p>Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p>starker Konsens</p>	<p>↔/↑</p>
<p><b>Literatur:</b> (Šikšnelytė et al. 2021; Alqahtani 2021; Kiliaridis et al. 2016; Terheyden und Wüsthoff 2015; Rosa et al. 2016; Hedmo et al. 2022; Quenel et al. 2022; Oosterkamp et al. 2010; Manfio et al. 2023)</p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Frontzahnästhetik:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Parodontale Situation:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Okklusion:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Auf Basis der aktuellen Literatur müssen beide Methoden als weitgehend gleichwertig betrachtet werden. Zahlreiche Studien untersuchen jedoch das ästhetische und funktionelle Outcome in einer Population mit Nichtanlagen im Frontzahnbereich ohne Vorliegen einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. In großen Übersichtsarbeiten wird tendenziell eher der Lückenschluss bevorzugt (Šikšnelytė et al. 2021; Kiliaridis et al. 2016; Alqahtani 2021). (Alqahtani 2021 - Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊕⊖⊖, Šikšnelytė et al. 2021 und Kiliaridis et al. 2016 – Qualität der Evidenz: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Nach konservierender Anpassung der Nachbarzähne führt dieser zu guten ästhetischen Ergebnissen und vollständiger funktioneller Belastbarkeit. Eine retrospektive Kohortenstudie (Qualität der Evidenz: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖) fand bei sehr guten ästhetischen Ergebnissen durch Intrusion des ersten Prämolaren und Extrusion des Eckzahns keine erhöhte Rate an parodontalen Problemen oder kranio-mandibulären Dysfunktionen (Rosa et al. 2016).

Ein starker Vorteil zugunsten einer Methode kann in der Literatur allerdings nicht ausgemacht werden. Bei Vorliegen einer voroperierten Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sind jedoch zusätzlich einige Besonderheiten in Betracht zu ziehen. Wenige Studien beschäftigen sich speziell mit dieser Patientengruppe. Während das ästhetische Ergebnis nach beiden Ansätzen für professionelle Betrachter und Laien vergleichbar zu sein scheint (Oosterkamp et al. 2010; Hedmo et al. 2022) (Qualität der Evidenz: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖), sind die Angaben zu funktionellen Aspekten widersprüchlich. Während Quenel et al. bessere funktionelle Ergebnisse nach prothetischer Versorgung fanden (Quenel et al. 2022), traten im kleineren Kollektiv von Oosterkamp et al. mehr Funktionseinschränkungen nach prothetischer Versorgung im Vergleich zum Lückenschluss auf (Oosterkamp et al. 2010).

Der wichtigste Vorteil des kieferorthopädischen Lückenschlusses ist die Langlebigkeit des therapeutischen Ergebnisses und der Abschluss der Behandlung im frühen Jugendalter bei einer Patientengruppe, die in vielen Bereichen einen hohen therapeutischen Bedarf zeigt. Außerdem wird durch die frühe Mesialbewegung des Eckzahns in den unbezahnten Bereich eine normale gingivale und alveoläre Konfiguration erzeugt und der Knochen im Spaltbereich nach Kieferspaltosteoplastik erhalten. Der kieferorthopädische Lückenschluss ist weniger kostspielig als zumindest der implantologische Eingriff nach Lückenöffnung. Er vermittelt außerdem dem Patienten den Eindruck, dass kein Zahn fehlt, obwohl teils durch die nicht vollständig adaptierbare Eckzahnkonfiguration eine ästhetische Beeinträchtigung besteht.

Zudem wurde in einer retrospektiven Auswertung die Mesialisierung des Eckzahnes zum Lückenschluss bei Patienten mit LKGF als unabhängiger Prädiktor für einen SNA-Winkel kleiner  $78^\circ$  sowie für die Indikation zur Umstellungsosteomie nach Wachstumsabschluss herausgestellt (Lee et al. 2014). Die Autoren betonen die Bedeutung einer engen Koordination von kieferorthopädischer und chirurgischer Therapie und empfehlen einen kieferorthopädischen Lückenschluss nur in Situationen, in denen die Indikation für einen späteren dysgnathiechirurgischen Eingriff absehbar ist.

## 7.2 Operative Rekonstruktion

### 7.2.1 Einleitung

Die chirurgische Versorgung von Patienten mit LKGF ist ein Bereich mit jahrhundertealter Tradition und zeichnet sich durch eine Komplexität und Tiefe aus, die einfache und allumfassende Aussagen in vielen Fällen unmöglich machen.

Trotz tausender Veröffentlichungen bleiben zahlreiche Aspekte umstritten und sowohl das perioperative Management, Zeitpunkte und Reihenfolge der Eingriffe als auch die operativen Verfahren unterscheiden sich zwischen nationalen und internationalen Zentren zum Teil deutlich (Preidl et al. 2020; Semb et al. 2005; Semb et al. 2017).

In einem systematischen Review von 2018 wurden alle randomisierten kontrollierten Studien im Bereich der Spaltfehlbildungs- und kraniofazialen Chirurgie zusammengefasst (Bekisz et al. 2018), hier konnten insgesamt nur 66 Studien formal höchster Qualität zu chirurgischen Techniken identifiziert werden. Es musste konstatiert werden, dass viele Standardoperationen in diesem Feld nicht durch hochwertige Evidenz aus RCTs gestützt werden können. Zudem konnten in die vorhandenen Studien häufig nur geringe Patientenzahlen eingeschlossen werden (60% der RCTs zu chirurgischen Techniken untersuchten weniger als 30 Patienten), was die Qualität der Evidenz mindert. Auf bestehenden Forschungsbedarf und Schwierigkeiten im Forschungsdesign soll in Kapitel 9 weiter eingegangen werden.

Im Folgenden wird versucht, die aktuell vorhandene Evidenz objektiv zu bewerten und darauf basierend Standards zu definieren, die die klinischen Entscheidungen leiten können.

#### 7.2.1.1 Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfragen wurden in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 22:** *Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei einseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?*

**PICO Nr. 23:** *Zu welchem Zeitpunkt sollte der primäre Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF erfolgen?*

**PICO Nr. 24:** *Sollte bei Patienten mit ein- oder beidseitiger LKGF eine Gingivoperiostplastik im Rahmen der Primärrekonstruktion erfolgen?*

**PICO Nr. 25:** *Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei beidseitigen Fehlbildungen angewendet werden?*

**PICO Nr. 26:** *Sollte ein ein- oder mehrstufiges Verfahren für die chirurgische Primärrekonstruktion bei Patienten mit LKGF gewählt werden?*

**PICO Nr. 27:** *Welche Technik sollte bei Patienten mit LKGF mit Fehlbildung im Hart-/Weichgaumenbereich zur primären Rekonstruktion gewählt werden?*

**PICO Nr. 28a:** *Welche operativen Techniken sollten zur ästhetischen Korrektur im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF angewendet werden?*

**PICO Nr. 28b:** Zu welchem Zeitpunkt sind ästhetische Korrekturen im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF am effektivsten?

## 7.2.2 Primäre Lippen- und Nasenrekonstruktion

### 7.2.2.1 Operative Techniken bei unilateralen Fehlbildungen

Evidenzbasiertes Statement (30)	
Operative Technik bei Rekonstruktion von einseitigen LKGF	
<p><b>Auf Basis der vorhandenen Literatur kann keine eindeutige Empfehlung für eine operative Technik zur Rekonstruktion von Oberlippe und Nase bei einseitigen LKGF gegeben werden.</b></p> <p>Abstimmung: 20 /0 /0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur:</b> siehe externer Evidenzreport KSR Ltd, s. Q1, S. 58-82</p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	

Konsensbasierte Empfehlung (31)		
Operative Technik bei Rekonstruktion von einseitigen LKGF		
<p><b>Der Operateur <u>sollte</u> auf Basis der eigenen Erfahrung, der vorhandenen Literatur und den vorliegenden anatomischen Gegebenheiten eine bewährte Technik zur primären Lippen- und Nasenrekonstruktion bei unilateralen Fehlbildungen auswählen.</b></p> <p><b>Dabei <u>sollten</u> folgende Prinzipien beachtet werden:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kreation eines symmetrischen und natürlichen Amorbogens</li> <li>2) gleichmäßiges Volumen des Lippenrots beidseits</li> <li>3) vollständige Rekonstruktion der Muskelschlinge</li> <li>4) Kreation einer normalen White roll</li> <li>5) symmetrische Rekonstruktion von Nasenboden, Naseneingangsschwelle und Nasenflügel</li> <li>6) zentrale Position der Columella und</li> <li>7) Lage der Narbe möglichst im Bereich der Philtrumkante, die von der Form möglichst die Gegenseite imitiert.</li> </ol> <p>Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↑</p>
<p><b>Expertenkonsens</b></p>		

Es existieren keine systematischen Übersichtsarbeiten, die verschiedene Techniken zur primären chirurgischen Rekonstruktion von Lippe und Nase einander hinsichtlich ästhetischer und funktioneller Outcomes gegenüberstellen. Es konnten mehrere randomisierte kontrollierte Studien identifiziert



werden, die operative Techniken paarweise hinsichtlich der ästhetischen Ergebnisse verglichen (Ade-tayo et al. 2019; Amaratunga 1988; Deshmukh et al. 2019; ElMaghraby et al. 2021; Gadre et al. 2016; Holtmann und Wray 1983; Shah et al. 2022; Silva Amaratunga 2004). Für alle Einzelstudien wurde die Qualität der Evidenz jedoch als sehr niedrig eingestuft, wodurch die Interpretation der Ergebnisse erschwert wird.

Folgende Tendenzen bezüglich ästhetischer Outcomes waren erkennbar: Die Technik nach Millard ist möglicherweise ähnlich zu bewerten wie die Techniken nach Tennison/Randall und Brauer und scheint der LeMesurier-Technik überlegen zu sein. Die Millard-Technik scheint der Technik von Fisher, der Technik von Cronin oder einem kombinierten Ansatz von Millard und Cronin allerdings unterlegen zu sein. Die Fisher-Technik scheint auch der Mohler-Technik überlegen zu sein.

<b>Evidenzbasierte Empfehlung und Statement (32)</b>		
<b>Primäre Septorhinoplastik bei einseitigen LKGF</b>		
<p><b>Zum Zeitpunkt der Rekonstruktion von Oberlippe und Naseneingang bei einseitigen LKGF <u>solte</u> eine primäre Septorhinoplastik erfolgen.</b></p> <p><b>Technik, Zugänge und genaues Ausmaß im Sinne einer offenen oder geschlossenen primären Rhinoplastik sind auf Basis der Literatur nicht zu bewerten.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Zelko et al. 2023; Jayarajan et al. 2019)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt ästhetische Parameter der Nasenregion:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Indikation zu sekundärer Septorhinoplastik:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

Es herrscht ein starker Konsens in den vorhandenen Veröffentlichungen darüber, dass eine primäre Rhinoplastik zum Zeitpunkt der Lippenrekonstruktion das funktionelle und ästhetische Outcome verbessert und in vielen Fällen eine sekundäre Rhinoplastik vermeiden kann (Zelko et al. 2023). Eine Hemmung von nasalem Wachstum/Entwicklung scheint hierdurch nicht ausgelöst zu werden.

Der Terminus „Primäre Rhinoplastik“ wird allerdings unterschiedlich interpretiert und schließt operative Methoden mit oder ohne Septumplastik, mit oder ohne zusätzliche nasale Inzisionen und mit oder ohne Dissektionen bis zur Nasenspitze ein. Zudem sind viele der betrachteten Studien von einem hohen Verzerrungsrisiko betroffen. Eine Bewertung des adäquaten Ausmaßes – das frühzeitig bestmögliche ästhetische und funktionelle Ergebnisse zeigt, nach Möglichkeit einen Zweiteingriff überflüssig macht, diesen aber im Bedarfsfall auch nicht durch übermäßige Narbenzüge erschwert – ist somit auf dieser Grundlage nicht zu treffen.

Eine systematische Übersichtsarbeit von Jayarajan et al. kommt ebenfalls zu der Schlussfolgerung, dass eine Empfehlung zu einer offenen oder geschlossenen Technik nicht evidenzbasiert getroffen werden kann (Jayarajan et al. 2019). Auch die in dieser Arbeit inkludierten Studien berichten jedoch übereinstimmend vom Benefit einer primären Rhinoplastik.

Aufgrund der Konsistenz der Studienergebnisse, der Direktheit der Studienergebnisse und der klinischen Erfahrung der Leitliniengruppe wird trotz sehr niedriger Qualität der Evidenz eine Empfehlung ausgesprochen.

### 7.2.2.2 Operative Techniken bei bilateralen Fehlbildungen

Konsensbasierte Empfehlung (33)		
Rekonstruktion der Oberlippe bei bilateraler LKGF		
<p>Zur Rekonstruktion der Oberlippe bei beidseitigen LKGF <u>sollten</u> folgende Prinzipien beachtet werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Die protrudierte Prämaxilla sollte zuvor soweit möglich kieferorthopädisch eingeordnet werden.</li> <li>2) Die Symmetrie von Philtrumkanten, Naseneingängen und Amorbogen sollte bewahrt oder hergestellt werden.</li> <li>3) Es sollte ein ausreichendes Volumen der zentralen Lippe unter Einlagerung lateraler labialer Elemente erzeugt werden.</li> <li>4) Ein ausreichender Mundvorhof sollte durch Verwendung der prämaxillären Mukosa erzeugt werden.</li> <li>5) Die periorale und paranasale Muskulatur sollte rekonstruiert werden.</li> <li>6) Zu erwartende Veränderungen durch Wachstum sollten speziell im Design des Philtrum-Anteils einbezogen werden.</li> </ol> <p>Abstimmung: 20/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	starker Konsens	↑
Expertenkonsens		

Evidenzbasierte Empfehlung (34)		
Primäre Septorhinoplastik bei bilateraler LKGF		
<p>Zum Zeitpunkt der Rekonstruktion von Oberlippe und Naseneingang bei beidseitigen LKGF <u>sollte</u> eine primäre Rhinoplastik erfolgen. Technik, Zugänge und genaues Ausmaß sind auf Basis der Literatur nicht zu bewerten.</p> <p>Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	starker Konsens	↑
Literatur: (Di Chiaro et al. 2022)		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p>Endpunkt ästhetisches Outcome der Nasenregion: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Endpunkt Indikation zu sekundärer Septorhinoplastik: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (35)</b>		
<b>Chirurgische Verlagerung der Prämaxilla</b>		
<b>In ausgewählten Fällen <u>kann</u> bei ausbleibendem Erfolg kieferorthopädischer Methoden eine chirurgische Verlagerung der Prämaxilla vorgenommen werden, um eine adäquate Position der Prämaxilla zu erreichen.</b>	<b>Konsens</b>	<b>↔</b>
<b>Aufgrund der möglichen Komplikation einer Nekrose der Prämaxilla sollte die Indikation besonders sorgfältig gestellt werden.</b>		
Abstimmung: 19/0/2 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Expertenkonsens</b>		

Zur operativen Rekonstruktion bilateraler Lippenspalten konnte keine einzige Studie identifiziert werden, die verschiedene Operationstechniken einander gegenüberstellt und nach ästhetischem und funktionellem Outcome evaluiert. Verschiedene Techniken werden seit Jahrzehnten mit guten Erfolgen angewendet und werden in der Literatur beschrieben (Millard 1967; Mulliken 1985; Byrd et al. 2008; Ghali und Ringeman 2009; Precious 2009; Xu et al. 2009), jedoch an keiner Stelle miteinander verglichen. Diese Techniken wurden teils weiter modifiziert und helfen dabei, die Prinzipien zu entwickeln, die bei der beidseitigen Lippenrekonstruktion beachtet werden sollen.

Ähnlich wie bei der unilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte wird – auch wenn die Literatur weniger umfangreich ist – bei bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten eine primäre Rhinoplastik zum Zeitpunkt der Rekonstruktion von Oberlippe und Naseneingängen empfohlen (Di Chiaro et al. 2022). Dies scheint die ästhetischen Ergebnisse zu verbessern, in vielen Fällen eine sekundäre Rhinoplastik zu vermeiden und zu keinen relevanten Wachstumseinschränkungen zu führen. Ausmaß und Techniken des Eingriffs können auch in dieser Patientengruppe nicht abgeleitet werden. Im Unterschied zur einseitigen Fehlbildung befindet sich das Septum in den meisten Fällen symmetrisch mittig, sodass in diesen Fällen keine primäre Septumplastik vorgenommen werden sollte. Kongruent zur Empfehlung bei unilateralen LKGF wird die Empfehlung zur primären Rhinoplastik bei bilateralen LKGF aufgrund der Konsistenz der Studienaussagen sowie der klinischen Erfahrung trotz sehr niedriger Evidenz verstärkt ausgesprochen.

Bei Patienten mit bilateraler vollständiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte erfordert zudem der Umgang mit der häufig protrudierten, teils rotierten Prämaxilla besondere Aufmerksamkeit. Die Prämaxilla ist in dieser Patientengruppe lediglich apikal am Vomer fixiert und dadurch nach Geburt mobil. Die präoperative kieferorthopädische Einordnung ist zwar in ihrer Langzeitauswirkung auf die Position der Prämaxilla unklar, wird jedoch zur Erleichterung der Operation mit dementsprechend symmetrischerer Oberkieferform und mutmaßlich reduzierter Zahl an oronasalen Fisteln als sinnvoll eingeschätzt.

Eine frühzeitige Osteotomie mit Setback zum Zeitpunkt des Lippenspaltverschlusses oder zuvor führt hingegen zu deutlichen Wachstumsbeeinträchtigungen (Bishara und Olin 1972; Innis 1961; Vargervik 1983; Padwa et al. 1999) und wird daher nur noch in wenigen Ausnahmefällen vorgenommen. Wird die Osteotomie zeitgleich mit dem definitiven Lippenspaltverschluss vorgenommen, wird zudem die

Vaskularisierung der Prämaxilla stark kompromittiert bis hin zu einer vollständigen Nekrose des Segments. Ein zeitlicher Abstand von mindestens drei bis vier Monate wird von Autoren für diese beiden Eingriffe empfohlen (Marcus et al. 2017).

Die meisten Therapieprotokolle beruhen auch in diesem Bereich auf zumeist kleinen, retrospektiven Studien und Expertenmeinungen. Die Autoren des systematischen Reviews zum Management der Prämaxilla empfehlen eine chirurgische Positionskorrektur der Prämaxilla bevorzugt nach dem 8. Lebensjahr durchzuführen, wenn 90% des Wachstums im Mittelgesicht abgeschlossen sind, und mit der Kieferspaltosteoplastik zu kombinieren (Bittermann et al. 2016). Dieses Vorgehen scheint zu verlässlichen Resultaten mit guter Konsolidierung und Stabilität der Prämaxilla und ausreichendem Knochenniveau im Bereich der Kieferspaltosteoplastik zu führen.

### 7.2.2.3 Gingivoperiostplastik

Evidenzbasiertes Statement (36)	
Gingivoperiostplastik	
<p><b>Weder für uni- noch für bilaterale LKGF ist eine dauerhafte knöcherne Durchbauung des Kieferspaltbereichs durch die Gingivoperiostplastik belegt. Während kurzfristige Vorteile möglich sind, scheinen langfristig die Auswirkungen auf die parodontale Situation und knöcherne Qualität im Bereich der Kieferspalt eher negativ. Eindeutige Auswirkungen auf das Oberkieferwachstum zeigen sich nicht.</b></p> <p>Abstimmung: 16/1/2 (ja, nein, Enthaltung)</p>	Konsens
Literatur: siehe externer Evidenzreport KSR Ltd, Q4, S. 83-86	
Qualität der Evidenz: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖	

Evidenzbasierte Empfehlung (37)		
Gingivoperiostplastik		
<p><b>Eine Gingivoperiostplastik <u>kann</u> bei optimalen anatomischen Voraussetzungen eingesetzt werden.</b></p> <p>Abstimmung: 17/0/3 (ja, nein, Enthaltung)</p>	Konsens	↔
Literatur: siehe externer Evidenzreport KSR Ltd, Q4, S. 83-86		
Qualität der Evidenz: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		

Die Gingivoperiostplastik wird im Sinne einer primären Kieferspaltosteoplastik im Säuglingsalter meist zeitgleich mit dem Lippenspaltverschluss durchgeführt und soll im besten Fall eine Folgeoperation im Wachstum überflüssig machen. Während des Eingriffs wird das Periost im Kieferspaltbereich abgelöst und die orale und nasale Schleimhaut jeweils chirurgisch vereinigt. Im hierdurch gebildeten Hohlraum

soll im Sinne einer „Guided Tissue Regeneration“ Knochengewebe gebildet werden und so ein Kieferspaltverschluss im Wachstumsverlauf erreicht werden. Grundsätzlich wird als Voraussetzung für eine erfolgreiche Prozedur eine parallele Ausrichtung der Alveolarfortsatzsegmente mit einer knöchernen Lücke von maximal 1–2 Millimeter gefordert (Losee und Kirschner 2016). Eindeutige Vorteile bestehen bei erfolgreichem Eingriff in der möglichen Vermeidung einer zusätzlichen Operation im Wechselgebiss sowie Wegfall der Entnahmemorbidität bei autologen Knochentransplantaten.

Es bleibt jedoch umstritten, ob einerseits die Knochenneubildung ausreichend und qualitativ gleichwertig ist oder im weiteren Verlauf dennoch eine sekundäre Kieferspaltosteoplastik notwendig wird. Andererseits müssen die Alveolarfortsatzsegmente präoperativ deutlich gezielter und aktiver kieferorthopädisch positioniert werden, wozu zumeist eine Latham-Apparatur angewendet wird. Als Folgeerscheinung wird in verschiedenen Studien von einer signifikant erhöhten Inzidenz von offenem Biss, lateralem Kreuzbiss und maxillärer Retrognathie in Kollektiven nach Gingivoperioplastik und Latham-Millard-Protokoll berichtet (Berkowitz et al. 2004) - bei im Gegensatz zur sekundären Kieferspaltosteoplastik deutlich geringerer Erfolgsrate. Relevante Auswirkungen auf das Mittelgesichtswachstum lassen sich nicht eindeutig belegen (s. Evidenzreport S. 83-86, basierend auf El-Ashmawi et al. 2019).

Die Gingivoperioplastik kann somit bei optimalen anatomischen Voraussetzungen, die durch passive kieferorthopädische Vorbehandlung erreicht werden können, eingesetzt werden. Ein langfristiger Benefit muss trotzdem als unklar betrachtet werden.

#### 7.2.2.4 Zeitpunkt und Ablauf

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (38)</b>		
<b>Zeitpunkt der Rekonstruktion</b>		
<b>Die primäre chirurgische Rekonstruktion von Oberlippe und Nase <u>kann</u> ab dem 3. Lebensmonat erfolgen.</b> Abstimmung: 21/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↔</b>
<b>Literatur: (Wlodarczyk et al. 2022; Ziak et al. 2010; Goodacre et al. 2004)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt perioperative Komplikationen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt ästhetisches Outcome der Oberlippe:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖		

Die primäre Rekonstruktion von Lippe und Naseneingang wird in der weitgehenden Mehrheit aller Zentren zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat vorgenommen (Marcus et al. 2017; Farronato et al. 2014). Auch in allen in der Eurocleft- und Scandcleft-Studie eingeschlossenen Therapieprotokollen erfolgte jeweils die Rekonstruktion von Lippe und Naseneingang zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat, sodass die Studienergebnisse keine Vergleiche zu anderen Therapiezeitpunkten zulassen (Semb et al. 2005; Semb et al. 2017). Zum Zeitpunkt des Eingriffs sollte laut vorliegender Literatur das Kind ein Gewicht von fünf Kilogramm erreicht haben (Chow et al. 2016).

Ein OP-Zeitpunkt bereits in der Neugeborenenperiode wurde wiederholt vorgeschlagen und soll bei gleicher Komplikationsrate zudem die Funktion des nasoalveolären Moldings übernehmen (Wlodarczyk et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Wlodarczyk et al. 2022: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Vorteile bezüglich des chirurgischen Erfolgs, des ästhetischen Outcomes oder der wahrgenommenen Attraktivität der Kinder scheinen sich hierdurch jedoch nicht zu ergeben (Ziak et al. 2010; Goodacre et al. 2004)– (Qualität der Evidenz Goodacre et al. 2004: moderat ⊕⊕⊕⊖, Qualität der Evidenz Ziak et al. 2010: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖).

Als Argument für die frühzeitige Rekonstruktion wird außerdem häufig eine Reduktion der psychischen Belastung für die Eltern dargelegt (McHeik und Levard 2006). Obwohl jedoch viele Eltern eine frühzeitige Rekonstruktion bevorzugen, kann eine erhöhte psychische Belastung von betroffenen Müttern oder eine geringere Bindungsstärke nicht belegt werden (Slade et al. 1999).

Relevante Vorteile sind hier somit vorerst nicht zu erkennen. Es bleiben aber bei der Operation in der Neugeborenenphase einerseits Bedenken bezüglich möglicher dauerhafter Konsequenzen der Allgemeinanästhesie. Die Datenlage zu Auswirkungen der Anästhesie auf die neurologische Entwicklung von Neugeborenen und Kleinkindern weist zwar eher nicht auf dauerhafte Entwicklungsbeeinträchtigungen durch einzelne Narkosen hin, beruht aber auf Beobachtungsstudien und bleibt uneindeutig (Davidson et al. 2016; Sun et al. 2016; McCann et al. 2019). Andererseits wird die operative Rekonstruktion durch die deutlich kleineren Dimensionen erschwert und langfristige Auswirkungen auf das Wachstum sind nicht untersucht. Ohne kieferorthopädische Vorbehandlung ist außerdem eine präoperative Ausrichtung der Kiefersegmente nicht möglich, sodass eine Gingivoperiostplastik im Bereich des Kieferkammes verhindert wird. Bei unzureichend erforschten langfristigen Konsequenzen bezüglich des Wachstums, ästhetischen Ergebnissen und kognitiver Entwicklung kann der frühe Operationszeitpunkt durch die aufgeführten Studien nicht empfohlen werden.

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (39)</b>		
<b>Einzeitige Rekonstruktion</b>		
<b>Bei Patienten mit uni- oder bilateralen durchgehenden LKGF <u>kann</u> eine ein- oder mehrzeitige Rekonstruktion von Lippe, Naseneingang, Hart- und Weichgaumen erfolgen.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↔</b>
Abstimmung: 21/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Urbanova et al. 2016; Fudalej et al. 2019; Stebel et al. 2021)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt ästhetische Parameter der Oberlippen- und Nasenregion:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt Oberkieferwachstum:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt perioperative Komplikationen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		

Das einzeitige Vorgehen mit zeitgleicher Rekonstruktion von Lippe, Naseneingang, Hart- und Weichgaumen bleibt umstritten und wird europaweit nur an wenigen Zentren durchgeführt. Eine Umfrage

im Rahmen der Eurocleft-Studie ergab, dass von 201 teilnehmenden europäischen Spaltzentren nur 5% der Teams ein einzeitiges Vorgehen anwendeten (Shaw et al. 2001).

Die Hauptbedenken bestehen in einem erhöhten Risiko perioperativer Komplikationen, einer verstärkten Wachstumsbeeinträchtigung durch frühzeitige Vernarbung im Bereich des Hartgaumens sowie in schlechteren Operationsvoraussetzungen für die anatomischen Untereinheiten.

Ein erhöhtes Risiko perioperativer Komplikationen konnte jedoch bislang nicht belegt werden (Kantar et al. 2019) – (Qualität der Evidenz Kantar et al. 2019: sehr niedrig  $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ). Eine Auswertung perioperativer Komplikationen nach einzeitiger Rekonstruktion anhand aller in den Jahren 2012 bis 2015 in der „American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program-Pediatric database“ identifizierten 181 Patienten zeigte im Vergleich zu Eingriffen zur alleinigen Korrektur von Lippen- oder Gaumenfehlbildung kein erhöhtes Risiko. Die häufigste Komplikation waren oberflächliche Wundinfektionen (n=3) (Kantar et al. 2019). Im Gegenteil argumentieren einzelne Autoren damit, dass die Gesamt-Anästhesiedauer im kritischen Alter durch das einzeitige Verfahren reduziert werden könnte (Davila et al. 2021; Abdulrauf und Mater 2022).

In Ländern des globalen Südens mit reduzierten Ressourcen und hoher Belastung der Familien durch Krankenhausaufenthalte und Kontrolluntersuchungen wird das Konzept als sinnvoll und effektiv betrachtet, um eine frühzeitige ausreichende Nahrungsaufnahme zu sichern und hierdurch die Mortalität zu senken sowie um eine vollständige Versorgung der Patienten wahrscheinlicher zu machen (Hodges 2010). Obwohl die Argumentation im Kontext schlüssig erscheint, kann sie in hochentwickelten Industrieländern keinen Operationsalgorithmus begründen. Ein äquivalentes Outcome der nach alternativem Konzept behandelten Patienten in Bezug auf Funktion, Wachstum und Ästhetik sollten vorausgesetzt werden.

Die hierzu vorhandene Literatur wurde von Kantar et al. 2018 zusammengefasst (Kantar et al. 2018). Es wurden 22 retrospektive Einzelstudien eingeschlossen, von denen fünf vom selben Autor stammten. Zusammenfassend wurden wenig perioperative Komplikationen, aber eine teils sehr hohe Restlochrate bis 46,4% festgestellt. Auswirkungen auf das kranio-maxilläre Wachstum konnten nicht identifiziert werden. Die Autoren beschreiben selbst, dass die tatsächliche Rate von unerwünschten Effekten durch das limitierte Follow-up und die begrenzte Auswertung in den Einzelstudien unterrepräsentiert sein könnte. Langzeitstudien mit standardisiertem Follow-up werden als dringend notwendig erachtet.

Die Slaw-Cleft Studie verglich nachfolgend retrospektiv drei Kollektive aus Warschau, Prag und Bratislava, wobei bei den Patienten aus Warschau im 9. Lebensmonat eine einzeitige Rekonstruktion von Lippe und Gaumen vorgenommen wurde. In den Vergleichsgruppen wurde ein zweizeitiges Vorgehen angewendet, das in Prag die Lippenrekonstruktion mit 7 Monaten und die Gaumenrekonstruktion mit 36 Monaten vorsah, in Bratislava wurde die Lippe mit vier Monaten, der Gaumen mit 12 Monaten rekonstruiert. Die Prominenz der Maxilla, die maxillo-mandibuläre Beziehung und das Zahnbogenverhältnis waren nach einzeitiger Rekonstruktion eher vorteilhafter als nach zweizeitiger, während sich bezüglich der nasolabialen, subjektiv bewerteten Ästhetik keine relevanten Unterschiede ergaben (Urbanova et al. 2016; Fudalej et al. 2019; Stebel et al. 2021) – (Qualität der Evidenz Urbanova et al. 2016, Fudalej et al. 2019, Stebel et al. 2021: niedrig  $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ).

## 7.2.3 Primäre Hart- und Weichgaumenrekonstruktion

### 7.2.3.1 Einleitung

Über Zeitpunkt, Reihenfolge und optimales chirurgisches Verfahren der Rekonstruktion von Hart- und Weichgaumen bei Fehlbildungen, die isoliert oder im Kontext vollständiger LKGF auftreten, herrscht keine Einigkeit.

Techniken wie die von Langenbeck, von Bardach oder von Veau-Wardill-Kilner zur einzeitigen Rekonstruktion und die von Schweckendieck und Delaire für die zweizeitige Rekonstruktion von Hart- und Weichgaumen wurden vorgeschlagen. Braithwaite, Kriens und Sommerlad plädieren für eine intravelare Veloplastik mit Neuausrichtung des Levatormuskels, während die von Furlow entwickelte Z-Plastik-Technik zur Verlängerung des Weichgaumens eingesetzt wird.

Bei der Wahl des Zeitpunktes müssen Auswirkungen auf die Sprachentwicklung sowie auf das maxilläre Wachstum miteinbezogen werden.

Mögliche kurz- und langfristige postoperative Komplikationen mit teils entscheidenden funktionellen Beeinträchtigungen umfassen Wundheilungsstörungen und Restlöcher, velopharyngeale Insuffizienz (VPI) und maxilläre Hypoplasie. Ziel standardisierter Therapieprotokolle sollte sein, diese so weit wie irgendwie möglich zu minimieren.

### 7.2.3.2 Empfehlungen

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (40)</b>		
<b>Einzeitige Rekonstruktion</b>		
<p><b>Bei isolierten Gaumenspalten <u>sollte</u> die Rekonstruktion von Hart- und Weichgaumen in einem Schritt erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: siehe externer Evidenzreport KSR Ltd, S. 87-105</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz: niedrig ⊕⊕⊖⊖</b></p>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (41)</b>		
<b>Techniken der Hartgaumenrekonstruktion</b>		
<p><b>Im Bereich des Hartgaumens <u>sollte</u> eine zweischichtige Rekonstruktion unter Bildung eines oralen und eines nasalen Blattes erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 16/0/2 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Expertenkonsens</b></p>		



Die primäre Operation von Hart- und Weichgaumen – bei isolierten Gaumenspalten oder im Kontext einer durchgehenden ein- oder beidseitigen LKGF – wird als mehrschichtige Rekonstruktion vorgenommen. Hierbei muss einerseits das Gaumendach und die innere Nase wiederhergestellt werden, andererseits ist besondere Sorgfalt auf die Rekonstruktion aller Muskeln des Velums zu verwenden. Letzteres ist von herausragender funktioneller Bedeutung und umfasst die Rekonstruktion der kranialen und kaudalen Muskelschlinge (siehe auch Empfehlung 61).

Der Zeitpunkt der Operation wird weiterhin in verschiedenen Zentren unterschiedlich festgelegt. Eine frühe Rekonstruktion des Weichgaumens scheint vorteilhaft, um eine physiologische Tubenfunktion herzustellen (siehe Statement 60) und die Artikulationsentwicklung zu ermöglichen. Andererseits könnte die frühe Operation Wachstumsstörungen im Bereich des Oberkiefers verstärken, weshalb teils für einen späteren Hartgaumenverschluss plädiert wird.

Die oben genannten unterschiedlichen Techniken zur Rekonstruktion von Hart- und Weichgaumen wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit von Stein et al. 2019 einander gegenübergestellt (Stein et al. 2019). Hier konnten 227 Studien eingeschlossen werden. Die am häufigsten angewendeten Techniken waren die Bardach-Palatoplastik (n=880, 21,2%), die von Langenbeck-Palatoplastik (n=848, 20,4%), die Furlow-Plastik (n=844, 20,3%) und die Veau-Wardill-Killner-Palatoplastik (n=598, 14,4%). Auswirkungen auf das maxilläre Wachstum wurden nicht beschrieben. Die Inzidenz von postoperativen oronasalen Fisteln war nach Anwendung der Furlow-Technik signifikant reduziert, weitere signifikante Unterschiede wurden diesbezüglich zwischen den Techniken nicht festgestellt. Bei der ein- im Vergleich zur zweizeitigen Rekonstruktion von Hart- und Weichgaumen fiel jedoch auch eine signifikant reduzierte Rate an Restlöchern auf.

Währenddessen sind Auswirkungen von ein- versus zweizeitigen Gaumenrekonstruktionen auf das maxillofaziale Wachstum und die Sprachentwicklung auf Basis der vorhandenen Literatur nicht eindeutig zu beantworten (Reddy et al. 2017). Auf Basis der SCANDCLEFT-Studien ist tendenziell ein leichter Benefit einer simultanen Hart- und Weichgaumenrekonstruktion in Bezug auf das maxilläre Wachstum und das ästhetische Outcome auszumachen (siehe externer Evidenzreport S. 87-105). Inwieweit eine spätere Hartgaumenrekonstruktion Wachstumsstörungen der Maxilla vorbeugen kann, bleibt umstritten (Liao und Mars 2006).

Bezüglich einer VPI im Lauf der weiteren Entwicklung zeigte die Furlow-Plastik einen signifikanten Vorteil im Vergleich zur Bardach-Plastik, im Vergleich zu den zwei anderen untersuchten Methoden zeigte sich zumindest ein nicht-signifikanter vorteilhafter Trend. Auch bei diesem Outcome war eine einzeitige Gaumenrekonstruktion gegenüber einer zweizeitigen Rekonstruktion im Vorteil und führte zu einer signifikanten Reduktion der Rate velopharyngealer Insuffizienz.

Zur Bedeutung des Vomerlappens ist die Studienlage sehr heterogen (Minatel et al. 2019). An dieser Stelle zeigt sich wieder der Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien mit langem Follow-up-Intervall und einheitlicher Methodik. Der Vomerlappen ermöglicht allerdings eine zweischichtige Rekonstruktion mit Bildung eines separaten Nasenbodens im Bereich des Hartgaumens und wird daher zur zweischichtigen Rekonstruktion als relevant eingeschätzt.

Letztlich scheint die vorhandene Evidenz nicht auszureichen, um eine spezifische Technik als überlegen zu empfehlen. Unabhängig von der angewendeten Technik muss die besondere Bedeutung der sorgfältigen Rekonstruktion der velaren Muskelschlinge betont werden.

Aufgrund der Abwägen des Nutzen-Schaden-Verhältnisses für die Betroffenen, der klinischen (Langzeit-)Erfahrung der Experten der Leitliniengruppe sowie der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag wird nach intensiver Diskussion trotz niedriger Evidenz eine Empfehlung ausgesprochen.

## 7.2.4 Korrekturingriffe

### 7.2.4.1 Einleitung

Obwohl jeder primäre rekonstruktive Eingriff darauf zielt, sekundäre Korrekturen überflüssig zu machen, ist bei einem relevanten Anteil von Patienten mit LKGF mit verbleibenden ästhetischen oder funktionellen Defiziten unterschiedlicher Ausprägung zu rechnen.

Speziell die typischerweise im Bereich der Nase auftretenden morphologischen Abweichungen stellen aufgrund ihrer Komplexität eine chirurgische Herausforderung dar. Aber auch im Bereich der Lippe können Narbenbildung, Verkürzung des Vestibulums, unzureichende Vereinigung der Muskelschlinge, Symmetrieabweichung und Irregularitäten im Bereich der Lippenrotgrenze zu ästhetischen und funktionellen Beeinträchtigungen führen.

Letztlich müssen in die Entscheidung zu einer operativen Revision (und zum Zeitpunkt derselben) Überlegungen zu psychosozialen Aspekten, Wachstumsverlauf, Stabilität des operativen Ergebnisses und möglichen weiteren erforderlichen Interventionen einfließen.

### 7.2.4.2 Empfehlungen

<b>Konsensbasierte Empfehlung (42)</b>		
<b>Plastische Korrekturen der Oberlippe</b>		
<b>Plastische Korrekturoperationen im Bereich der Oberlippe <u>sollten</u> nur in Absprache mit den Eltern oder dem bereits mündigen Patienten erwogen werden.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
Abstimmung: 17/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Expertenkonsens</b>		

Evidenzbasiertes Statement (43)	
Sekundäre Lippendeformitäten	
<p>Bei sekundären Lippendeformitäten ist eine Differenzierung zwischen oberflächlichen und den Muskel betreffenden Deformitäten für die Auswahl und den Erfolg der Korrekturoperation entscheidend.</p> <p>Abstimmung: 18/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p>Literatur: (Sittah et al. 2018)</p>	
<p>Qualität der Evidenz:</p> <p>Endpunkt ästhetische und funktionelle Parameter der Nase: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>	

Evidenzbasiertes Statement (44)		
Ästhetische Korrekturen der Oberlippe		
<p>Oberflächliche Lippendeformitäten <u>können</u> chirurgisch mittels kleiner lokaler Lappenplastiken (u.a. V-Y-Plastik, Z-Plastik), Narbenexzisionen oder Exzisionen von überschüssigem Gewebe adressiert werden. Alternative Verfahren zur Sekundärkorrektur (Narbenkorrektur oder Volumenkorrektur) umfassen unter anderem Laserbehandlungen, autologe Fett- und Haartransplantationen, Filler und Botox-Injektionen.</p> <p>Abstimmung: 17/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↔</p>
<p>Literatur: (Sittah et al. 2018; Perko 1977; Schwaiger et al. 2020; Haas Junior et al. 2023)</p>		
<p>Qualität der Evidenz:</p> <p>Endpunkt ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe/Nase: niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

Evidenzbasierte Empfehlung (45)		
Ästhetische Korrekturen der Oberlippe		
<p>Bei den Muskel betreffenden Deformitäten <u>sollte</u> eine vollständige Re-Operation mit anatomischer Rekonstruktion der perioralen und paranasalen Muskulatur erfolgen. Bei fehlender Vereinigung der Muskelstümpfe <u>sollte</u> diese Revision möglichst vor dem sechsten Lebensjahr erfolgen.</p> <p>Abstimmung: 17/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>Konsens</b></p>	<p>↑</p>
<p>Literatur: (Power und Matic 2017)</p>		
<p>Qualität der Evidenz:</p> <p>Endpunkt ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (46)</b> <b>Ästhetische Korrekturen der Oberlippe</b>		
<p>Die Wahl der Operationstechnik <u>sollte</u> individuell von der vorliegenden sekundären Deformität und den Prioritäten des Patienten abhängig gemacht werden.</p> <p>Abstimmung: 18/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	starker Konsens	↑
Literatur: (Schwaiger et al. 2020; Sittah et al. 2018; Perko 1977)		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p>Endpunkt ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe und Nase: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

<b>Konsensbasiertes Statement (47)</b> <b>Sekundäre Rhinoplastik</b>		
<p>Sekundäre Rhinoplastiken werden in intermediäre und definitive Rhinoplastiken unterschieden.</p> <p>Abstimmung: 18/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	starker Konsens	↑
Expertenkonsens		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (48)</b> <b>Intermediäre Rhinoplastik</b>		
<p>Intermediäre Rhinoplastiken <u>sollten</u> im Fall von signifikanter Nasenatmungsbeeinträchtigung, ausgeprägten Deformitäten oder stark verkürzter Collumella chirurgisch möglichst schonend und problemorientiert durchgeführt werden.</p> <p>Abstimmung: 17/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	starker Konsens	↑
Expertenkonsens		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (49)</b> <b>Dysgnathieoperation und Rhinoplastik</b>		
<b>Falls eine Dysgnathieoperation zur Korrektur einer maxillären Retrognathie geplant ist, <u>soll</u> diese vor der definitiven Rhinoplastik durchgeführt werden.</b> Abstimmung: 12/0/2 (ja, nein, Enthaltung)	<b>Konsens</b>	<b>↑↑</b>
<b>Expertenkonsens</b>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (50)</b> <b>Definitive Rhinoplastik</b>		
<b>Eine definitive Rhinoplastik <u>sollte</u> erst nach abgeschlossenem Wachstum von Nase und Mittelgesicht erfolgen.</b> Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
<b>Expertenkonsens</b>		

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (51)</b> <b>Synchronität von Korrekturingriffen</b>		
<b>Eine synchrone Durchführung von Korrekturingriffen <u>kann</u> in geeigneten Fällen erwogen werden.</b> Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↔</b>
<b>Literatur: (Pendem und Kumar Raja 2021; Power und Matic 2017)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Patientenzufriedenheit:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		
<b>Endpunkt ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe/Nase:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		

Die Entscheidung zu sekundären Korrekturingriffen ist häufig abhängig von Präferenzen des behandelnden Chirurgen, des Patienten oder der Familie. Aktuell existiert keine einheitliche Meinung bezüglich Indikation, Methodik oder Zeitpunkt von Korrekturingriffen (Garland und Matic 2019) – (Qualität der Evidenz Garland und Matic 2019: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖).

Persistierende Lippendeformitäten sind in hohem Maße abhängig von Voroperationen, Wachstum und Wachstumsstörungen, Geschlecht, Ethnie und weiteren Faktoren. Das Gesamtbild der Lippendysplasie und der Umfang des Korrekturbedarfes ist daher so variabel, dass die Operationsmethode fallabhängig ausgewählt werden muss. Sinnvoll scheint eine Einteilung in oberflächliche (z.B. auffällige Narben, Unregelmäßigkeiten der Lippenrot-/Lippenweiß-Grenze, überschüssiges Lippenrot, Unregelmäßigkeiten

im Bereich von feuchtem/trockenem Lippenrot und minimale Asymmetrien der Nasenflügelbasis) und den Muskel betreffende Deformitäten (z.B. vertikal verkürzte Lippe, sog. Pfeifenlochdeformität, Asymmetrie des Philtrums, lateraler Lippenwulst, abnormale Lippenbewegung, ausgeprägte Asymmetrie der Nasenflügelbasis) sinnvoll. Hieran orientiert sich das Ausmaß der notwendigen Korrektur (Sittah et al. 2018) – (Qualität der Evidenz Sittah et al. 2018: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖).

Trotz zahlreicher Veröffentlichungen zu verschiedenen Korrekturmethode existieren kaum Studien, die verschiedene Methoden miteinander vergleichen. Eine retrospektive Kohortenstudie hat verschiedene Techniken in Bezug speziell auf die Lippenprojektion untersucht. Hier führten bei bilateralen LKGF modifizierte Abbé-Lappen zur signifikantesten Verbesserung der labialen Projektion, gefolgt von PermaLip-Silikon-Implantaten und Hauttransplantaten. Nachteile der Abbé-Lappen-Plastik sind die möglichen Komplikationen und eine erhöhte Belastung durch die zweischrittige Korrektur und Narbenbildung in der Unterlippe. Bei unilateralen LKGF zeigte sich die größte Verbesserung durch die PermaLip-Implantate, gefolgt von Hauttransplantaten. Lippen-Re-Operationen erbrachten bei einseitigen Fehlbildungen hervorragende Ergebnisse in Bezug auf die Symmetrie der Oberlippe bei jedoch geringen Veränderungen der Lippenprojektion (Schwaiger et al. 2020) – (Qualität der Evidenz Schwaiger et al. 2020: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Ein aktuelles systematisches Review fasst die Bedeutung von Fetttransplantationen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten zusammen (Haas Junior et al. 2023) – (Qualität der Evidenz Haas Junior et al. 2023: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Diese werden als vielversprechende Option zur Verbesserung des Lippenvolumens und der Narbenästhetik zur ästhetischen Korrektur der Oberlippe betrachtet, jedoch ist die Transplantatstabilität unklar und ein Vergleich mit anderen Korrekturmethode steht noch aus.

Perko verglich 1977 die Techniken nach Millard, Tennison und Tennison-Trauner zur Korrektur der Lippendeformität mit verkürzter Oberlippe nach primärer Rekonstruktion nach Veau. Er schlussfolgerte, dass die chirurgische Technik an individuelle Gegebenheiten angepasst werden muss. Insgesamt führte die Millard-Technik zu besser ausgeformtem Naseneingang, Lippenform und Narbenrichtung waren hingegen nach Korrektur nach Tennison-Trauner günstiger (Perko 1977) – (Qualität der Evidenz Perko 1977: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖).

Zur Wahl des Zeitpunktes einer Lippenkorrektur existieren ebenfalls nur Expertenmeinungen. Kleinere, oberflächliche Korrekturen können auf Wunsch des Patienten oder der Familie im Wachstum erfolgen, während vollständige Revisionen häufig bis zum Wachstumsabschluss aufgeschoben werden (Garland und Matic 2019). Indikationen für größere Korrekturen im Wachstum stellen extreme Lippenverkürzungen mit fehlendem Vestibulum dar, wenn die Lautbildung behindert ist und beispielsweise eine kieferorthopädische Therapie mit festsitzenden Apparaturen geplant wird. Auch ein extremer Leidensdruck der Patienten kann eine vorzeitige Korrektur sinnvoll erscheinen lassen. In jedem Fall ist eine ausführliche Aufklärung über die Möglichkeiten, Komplikationen und zu erwartenden Ergebnisse entscheidend.

Die aus der Fehlbildung resultierende typische Nasendeformität ist in vielen Fällen nicht während der Primärrekonstruktion dauerhaft zu beheben (Guyuron 2008). Verschlechterungen der Symmetrie und Seitenabweichungen sind meistens bis zum Abschluss der Pubertät zu beobachten (Guyuron 2008). Ein Vergleich verschiedener Techniken der sekundären Rhinoplastik bei Patienten mit LKGF existiert trotz vieler veröffentlichter Studien zu dem Thema nicht.

Korrekturingriffe im Bereich der Nasendeformität werden in intermediäre und definitive Eingriffe unterteilt. Die intermediären Eingriffe erfolgen im Wachstum meist im Alter von circa 5 bis 11 Jahren und scheinen seltener notwendig zu sein, seit sich die primäre Rhinoplastik mehr und mehr etabliert hat. Indikationen bestehen in 1. einer ausgeprägten Nasenatmungsbehinderung durch Septumdeviation, 2. einer signifikanten Deformität, wenn keine primäre Rhinoplastik erfolgt ist und 3. bei bilateralen Fehlbildungen mit signifikant verkürzter oder fehlender Columella (Shih und Sykes 2002) – (Qualität der Evidenz Shih und Sykes 2022: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Reduktionen der Nasenmuscheln bei Beeinträchtigung der Nasenatmung sind prinzipiell in jedem Alter möglich. Generell sollen möglichst schonende chirurgische Techniken gewählt werden, um postoperative Narbenbildung und Wachstumsbeeinträchtigungen zu minimieren.

Nach Abschluss des Wachstums von Nase und Mittelgesicht kann die definitive Rhinoplastik erwogen werden. Als wichtige Voraussetzung wird die symmetrische, optimal positionierte Maxilla betrachtet. Falls dysgnathiechirurgische Maßnahmen, eine Kieferspaltosteoplastik oder maxilläre Augmentation notwendig und geplant sind, sollten diese im Vorhinein durchgeführt werden. Dies soll unter anderem die Position der Nasenflügelbasis korrigieren (Shih und Sykes 2002). Power et al. konnten nach alleiniger maxillärer Augmentation allerdings keine Positionsveränderung feststellen (Power und Matic 2017) – (Qualität der Evidenz Power und Matic 2017: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖).

In mehreren Expertenreviews wurde die vorhandene Literatur zusammengefasst und die wichtigsten Aspekte der definitiven Rhinoplastik hervorgehoben (Guyuron 2008; Shih und Sykes 2002; Kaufman et al. 2012; Fisher et al. 2014; Hsieh et al. 2017; Bonanthaya und Jalil 2020; Martin et al. 2023) – (Qualität der Evidenz Kaufman et al. 2012, Bonanthaya und Jalil 2020, Martin et al. 2023: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Von den meisten Chirurgen werden offene Techniken bevorzugt, um die bestmögliche Übersicht bei den zumeist extrem komplexen Fällen zu erreichen. Das Ausmaß der Operation ist stark abhängig von der vorliegenden Deformität und dem Grad der Asymmetrie. Bei den meisten Patienten muss das Septum begradigt und mittig positioniert werden. Gleichzeitig kann ein Knorpeltransplantat zur Kreation einer Columellastrebe gewonnen werden, die die Nasenspitze und den subnasalen Bereich stützt, die Columella verlängert und den nasolabialen Winkel vergrößert. Die Flügelknorpel müssen in unterschiedlichem Maß ausgelöst, separiert, reduziert und im Bereich des Doms neu fixiert werden. Teils wird eine laterale Strebe positioniert, um den Knorpel auf der betroffenen Seite zu stützen. Intra- und transdomale Nähte sowie Nähte im Bereich der Flügelknorpel werden zur Stabilisierung verwendet. Häufig muss das Volumen des Nasenflügels durch Exzision von übermäßigem Weichgewebe reduziert werden. In manchen Fällen sind zusätzliche Knorpeltransplantate zum Beispiel im Bereich der Nasenspitze notwendig. Gegebenenfalls sollten Höcker im Bereich des Nasenrückens abgetragen werden, eine Osteotomie zur Korrektur knöcherner Asymmetrien und eines verbreiterten, abgeflachten Nasenrückens ist ebenfalls bei vielen Patienten erforderlich. Eine Einengung von Naseneingang oder Haupthöhle durch Narbenkontrakturen oder die Plica vestibularis kann durch Z-Plastiken oder Rotationsplastiken, gegebenenfalls gefolgt von einer Einlagerung von Haut- oder Schleimhauttransplantaten gelöst werden. Dadurch wird außerdem der Zug auf den Flügelknorpel reduziert (Kehrer et al. 2018) – (Qualität der Evidenz Kehrer et al. 2018: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Die Reduktion und Lateralisierung der Nasenmuscheln kann zur Verbesserung der Nasenatmung beitragen.

Eine ausführliche präoperative Untersuchung, Identifikation der subjektiv gravierendsten Probleme und Aufklärung über Möglichkeiten und Limitationen der operativen Therapie sind auch in diesem Fall essenziell.

Bei der Planung einer maxillären Umstellungsosteotomie sollte die Möglichkeit einer erneuten Verschlechterung der Verständlichkeit durch die Vergrößerung des velopharyngealen Abstands bedacht werden. Diagnostisch sollte daher präoperativ der velopharyngeale Abstand in Beziehung zu einer möglichen Hypernasalität logopädisch und/oder phoniatriisch beurteilt und ein möglicherweise entstehendes Risiko weiter reduzierter Verständlichkeit durch die OP sorgfältig abgewogen werden.

Die synchrone Korrektur von Lippen- und Nasendeformitäten scheint zu vergleichbaren Ergebnissen und guter Symmetrie zu führen und kann in geeigneten Fällen in Betracht gezogen werden (Pendem und Kumar Raja 2021; Power und Matic 2017) – (Qualität der Evidenz Pendem und Kumar Raja 2021: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Einige praktische Überlegungen sollten dabei aber nicht außer Acht gelassen werden. Ist eine Verlängerung der Columella erforderlich, muss hierfür Gewebe aus der Oberlippe verlagert werden. Häufig wird bei ebenfalls indizierter Oberlippenkorrektur daher ein zweizeitiges Vorgehen bevorzugt, um das definitive Ergebnis der Rhinoplastik zuvor abschätzen zu können. Bei zweizeitigem Vorgehen sollte daher in diesen Fällen zuerst die Nase korrigiert werden, im Anschluss die Lippe. Ist eine simultane Korrektur geplant und gewünscht und eine Osteotomie im Rahmen der Rhinoplastik erforderlich, sollte die Lippenkorrektur nach Umschneiden des Collumellalappens als Erstes fertiggestellt werden, um im Anschluss nach der sekundären Rhinoplastik den Nasengips vor Eintreten der Schwellung adäquat modellieren zu können. Bei simultaner sekundärer Lippen-Nasen-Korrektur sollte daher zuerst die Lippe, im Anschluss die Nase operiert werden.

Nach Sichtung und Einordnung der Studienergebnisse zum Thema Korrekturingriffe wurden diese mit den klinischen Erfahrungen der Experten der Leitliniengruppe in der Diskussion in Verhältnis gesetzt. In Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses für (heranwachsende) Patienten und Patientenpräferenzen werden trotz niedriger Qualität der Evidenz Empfehlungen abgegeben, ohne eine spezifische Operationstechnik in den Vordergrund zu stellen.



## 7.3 Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Pädaudiologie

### 7.3.1 Einleitung

Auswirkungen bei Patienten mit einer LKGF können die Atmung und Nasenluftpassage, die Nahrungsaufnahme, das Sprechen, die Stellung der Zähne, die psychische Gesundheit sowie die Mittelohrbelüftung und das Hörvermögen betreffen.

Das universelle Neugeborenen-Hörscreening (NHS) incl. notwendiger Folgemaßnahmen wird nach der Kinderrichtlinie flächendeckend eingesetzt (Gemeinsamer Bundesausschuss "Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern" 2009). Es dient der Erkennung ein- und beidseitiger Hörstörungen ab einem Hörverlust von 35 dB HL und soll bleibende Kommunikationsstörungen vermeiden.

#### 7.3.1.1 Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfragen wurden in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 10:** *Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit LKGF mit auffälligem Hörscreening eine therapeutische Intervention erfolgen?*

**PICO Nr. 11:** *Hat die frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen bei Patienten mit LKGF einen Behandlungsvorteil?*

**PICO Nr. 12:** *Welche Art der Paukenröhrchen ist bei Patienten mit LKGF und entsprechender Indikation zu bevorzugen?*

**PICO Nr. 13:** *Soll, und wenn ja, wann soll eine pädaudiologische Untersuchung bei Patienten mit LKGF erfolgen?*

**PICO Nr. 14a:** *Welcher Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?*

**PICO Nr. 14b:** *Welche Technik des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?*

**PICO Nr. 15:** *Sollte bei Patienten mit LKGF und rezidivierenden Paukenergüssen eine Adenotomie erfolgen?*

### 7.3.2 Hörscreening und Paukenröhrchen

<b>Konsensbasierte Empfehlung (52)</b>		
<b>Zeitpunkt von Diagnostik und Therapieeinleitung bei auffälligem Neugeborenen-Hörscreening</b>		
<b>Bei auffälligem Neugeborenen-Hörscreening von Patienten mit LKGF <u>sollen</u> die Empfehlungen für eine Diagnostik der Schwerhörigkeit eingehalten werden.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑↑</b>
Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Expertenkonsens</b>		

<b>Evidenzbasiertes Statement (53)</b>	
<b>Paukenröhrchen bei Patienten mit LKGF</b>	
<p><b>Eine klare Empfehlung bezüglich Indikationsstellung und Zeitpunkt der Anlage von Paukenröhrchen bei Patienten mit LKGF ist auf Basis der aktuellen Datenlage nicht möglich.</b></p> <p>Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Stanton et al. 2023; Chang et al. 2022; Machado et al. 2023; Frisina et al. 2023; Iemura-Kashiwagi et al. 2022)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Hörvermögen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankungen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Sprachentwicklung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (54)</b>		
<b>Zeitpunkt der Anlage von Paukenröhrchen</b>		
<p><b>Bei Nachweis von Paukenergüssen <u>kann</u> bei Patienten mit LKGF die Anlage von Paukenröhrchen zum Zeitpunkt der primären Rekonstruktion erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↔</b></p>
<p><b>Literatur: (Stanton et al. 2023; Chang et al. 2022; Machado et al. 2023; Frisina et al. 2023; Iemura-Kashiwagi et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Hörvermögen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankungen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Sprachentwicklung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (55)</b>		
<b>Dauer-Paukenröhrchen</b>		
<p><b>Bei wiederholter Paukenröhrcheneinlage <u>sollte</u> die Verwendung von Dauer-Paukenröhrchen erwogen werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Expertenkonsens</b></p>		

Evidenzbasierte Empfehlung (56)		
Kontrolluntersuchungen		
<p><b>Bei Patienten mit LKGF und unauffälligem Neugeborenen-Hörscreening sollte eine audiologische Kontrolluntersuchung spätestens bis zum neunten Lebensmonat erfolgen.</b></p> <p><b>Bei pathologischem Neugeborenen-Hörscreening sollte das Procedere zunächst den allgemeinen Leitlinien folgen.</b></p> <p>(Verweis auf die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V., "Periphere Hörstörungen im Kindesalter", Version 2.0, 09/2013, AWMF-Registernummer: 049-010)</p> <p>Abstimmung: 18/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Ellis et al. 2023; Horn et al. 2021; Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie "Periphere Hörstörungen im Kindesalter" 2013)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt behandlungsbedürftiger Befund: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</b></p>		

Eine Metaanalyse von 2022 analysierte die Effizienz der Paukenröhrcheneinlage zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses mit dem Endpunkt der Otitis media/des Paukenergusses (Chang et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Chang et al. 2022: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Diese wird hier als effektiv im Vergleich zur Operation (Gaumenspaltverschluss) ohne Paukenröhrcheneinlage bewertet (signifikant längeres Otitis-media-freies Intervall als in der Kontrollgruppe). Als Komplikation wurde ausschließlich die Otorrhö betrachtet, Hörminderung oder Sprachentwicklung wurden nicht beurteilt.

Stanton et al. analysierten in ihrem systematischen Review in welchen Fällen eine Paukenröhrcheneinlage vor oder zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses erfolgen sollte (Stanton et al. 2023) – (Qualität der Evidenz Stanton et al. 2023: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Als Endpunkte wurden Hörfunktion und Sprachentwicklung, sowie Mittelohr-assoziierte Komplikationen betrachtet. Sowohl die Heterogenität der Ergebnisse als auch teils signifikante Mängel der Einzelstudien ließen keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu. Aktuelle retrospektive Einzelstudien befürworten die Einlage von Paukenröhrchen zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses (Frisina et al. 2023; Iemura-Kashiwagi et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Frisina et al. 2023, Iemura-Kashiwagi et al. 2022: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖).

Auch bei Vorliegen von chronischer Otitis media mit Paukenergüssen im weiteren Wachstumsverlauf ist auf Grundlage aktuell existierender Studien kein Vergleich zwischen der Einlage von Paukenröhrchen und einem konservativ-abwartendem Verhalten möglich (Maina et al. 2023).

Dennoch wird in der S2k-Leitlinie „Seromukotympanon“ bei Patienten mit orofazialer Spaltfehlbildung eine engmaschige Hals-Nasen-Ohren-ärztliche oder pädaudiologische Kontrolle empfohlen. Bei rezidivierenden oder persistierenden Paukenergüssen bei diesen Patienten ist eine frühzeitige operative Therapie mittels Parazentese und Einlage von Paukenröhrchen anzustreben. Ebenso gibt es die Mög-

lichkeit bei wiederholt notwendiger Paukenröhrcheneinlage Dauerpaukenröhrchen zu wählen (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, "Seromukotympanon" 2018).

Gemäß der S2k-Leitlinie „Periphere Hörstörungen im Kindesalter“ wird bei auffälligem Befund im NHS ein Rescreening spätestens bis zum 14. Lebenstag und bei erneut auffälliger Messung eine pädaudiologische Diagnostik bis zur 12. Lebenswoche empfohlen. Hierdurch soll die Einleitung einer interdisziplinären Therapie innerhalb der ersten sechs Lebensmonate gewährleistet werden (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie "Periphere Hörstörungen im Kindesalter" 2013).

In Anlehnung an die bestehende S2k-Leitlinie sowie nach Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer Kontrolluntersuchung wird trotz sehr niedriger Qualität der Evidenz eine Empfehlung ausgesprochen.

Dem gegenüber stellt sich die Nachuntersuchungssituation bei unauffälligem NHS und dem Fehlen von weiteren Risikofaktoren anders dar. Bei einer kranio-orofazialen Fehlbildung wird vom JCIH (Joint Committee on Infant Hearing) eine Kontrolluntersuchung im neunten Lebensmonat empfohlen (Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs 2019).

Evidenzbasiertes Statement (57)	
Frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen	
<p><b>Für die prophylaktische Anlage eines Paukenröhrchens vor der Gaumenrekonstruktion bei Patienten mit LKGF existiert keine hinreichende Evidenz.</b></p> <p>Abstimmung: 13/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Felton et al. 2018; Ponduri et al. 2009; Davis et al. 2020; Shaffer et al. 2017)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Hörvermögen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Häufigkeit Rezidive/ therapiebedürftige Folgeerkrankungen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Sprachentwicklung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

Evidenzbasierte Empfehlung (58)		
Anlage von Paukenröhrchen vor dem Gaumenspaltverschluss		
<p><b>Bei Neugeborenen mit LKGF <u>kann</u> bei Vorliegen von Paukenergüssen eine frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen vor dem Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 13/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↔</p>
<p><b>Literatur: (Felton et al. 2018; Ponduri et al. 2009; Davis et al. 2020; Shaffer et al. 2017)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Hörvermögen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Häufigkeit Rezidive/ therapiebedürftige Folgeerkrankungen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Sprachentwicklung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Patienten mit LKGF, die unter persistierenden Paukenergüssen leiden, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Sprach-, Sprech- und Lernschwierigkeiten. Die frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen im dritten bis sechsten Lebensmonat wird diskutiert, um das langfristige Outcome dieser Patienten zu verbessern. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2018 (Felton et al. 2018) – (Qualität der Evidenz Felton et al. 2018: niedrig ⊕⊕⊖⊖) fasst sechs Primärstudien mit unterschiedlichem Evidenzlevel zusammen. Durch die Heterogenität der Studiendesigns, der gemessenen Outcomes und Zeitpunkte der Follow-up-Untersuchungen war keine Meta-Analyse der Ergebnisse möglich. In drei der eingeschlossenen Studien wurde das Vorhandensein eines Paukenergusses zum Untersuchungszeitpunkt vor dem sechsten Lebensmonat angegeben und konnte auf 94% der untersuchten Ohren angegeben werden. Ebenfalls in drei der eingeschlossenen Studien wurden Hörminderungen und die Sprachentwicklung zu unterschiedlichen Zeitpunkten ausgewertet und zeigten zufriedenstellende Ergebnisse – vergleichbar mit Kindern ohne orofaziale Spaltbildung – nach früher Paukenröhrcheneinlage. Beschriebene Komplikationen umfassten primär Otorrhö, welche zumeist selbstlimitierend oder mit antibiotischer Lokaltherapie rückläufig waren, sowie persistierende Trommelfelldefekte.

Der Grad der Evidenz der Übersichtsarbeit wird insgesamt als niedrig eingestuft. Die eingeschlossenen Studien weisen eine hohe Heterogenität der Studiendesigns auf, prophylaktische Paukenröhrcheneinlagen werden weder benannt noch separat ausgewertet. Auch ein generelles Risiko für eine Intubationsnarkose kann im Alter von null bis sechs Monaten nicht tituiert werden (McCann et al. 2019)

In einem systematischen Review von 2009 wurde speziell die frühe Routine-Einlage von Paukenröhrchen thematisiert. Hier wurde die Evidenz der Einzelstudien als unzureichend eingestuft, um dieses Procedere zu rechtfertigen. Eine retrospektive Auswertung mit geringer Fallzahl vergleicht die rein prophylaktische Paukenröhrcheneinlage zu zwei verschiedenen Zeitpunkten: zum Zeitpunkt des Lippenpaltverschlusses und zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses (Davis et al. 2020) - (Qualität der Evidenz Davis et al. 2020: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Hier werden keine Nachteile der späteren Einlage

zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses festgestellt. Eine Bewertung der prophylaktischen Röhreneinlage an sich ist hierdurch natürlich nicht möglich, da keine Kontrollgruppe mit abwartendem Verhalten bei belüftetem Mittelohr vorhanden war.

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (59)</b>		
<b>Verzicht auf Anlage von Paukenröhrchen</b>		
<b>Bei Fehlen von Paukenergüssen oder einer Hörminderung bei Patienten mit LKGF sollte auf die Einlage von Paukenröhrchen verzichtet werden.</b> Abstimmung: 12/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
<b>Literatur: (Felton et al. 2018; Ponduri et al. 2009; Davis et al. 2020; Shaffer et al. 2017)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Hörvermögen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt Häufigkeit Rezidive/ therapiebedürftige Folgeerkrankungen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt Sprachentwicklung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		

Eine retrospektive Auswertung von 2020 kommt zu dem Schluss, dass eine prophylaktische Paukenröhreneinlage nicht gerechtfertigt sei, da in der beschriebenen Kohorte bei Patienten mit fehlendem Paukenerguss zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses auch während des 6-monatigen Follow-up zu keinem Zeitpunkt die Indikation für Paukenröhrchen gestellt wurde (Davis et al. 2020).

Zudem existieren keine randomisierten, kontrollierten Studien, die die Paukenröhreneinlage vor dem Gaumenspaltverschluss mit der Röhreneinlage zum Zeitpunkt des primären Gaumenspaltverschlusses vergleichen. Die retrospektive Kohortenstudie von Shaffer et al. 2017 (Qualität der Evidenz Shaffer et al. 2017: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖) vergleicht die Einlage von Paukenröhrchen vor und zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses (jeweils bei Vorliegen von Paukenergüssen). Diese retrospektive, unizentrische Studie konnte keinen signifikanten Unterschied auf die Sprachentwicklung zwischen zeitgleicher Einlage von Paukenröhrchen und frühzeitiger Einlage von Paukenröhrchen (vor dem Spaltverschluss) zeigen. Hierbei ist dann das Narkose-Risiko eines Säuglings von <12 Monaten mit in Betracht zu ziehen, so dass nur im Falle einer späteren primären Gaumenrekonstruktion über eine „frühzeitige“ Paukenröhrchen-OP nachgedacht werden sollte.

Es wird von Komplikationen und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Mehrfachanlage bei einer frühzeitigen Paukenröhrchenanlage berichtet (Shaffer et al. 2019).

Ein systematisches Review (Stanton et al. 2023) wurde nicht zur Bearbeitung dieser Frage eingeschlossen, da hier die frühzeitige Anlage zeitlich als vor oder während des Gaumenspaltverschlusses definiert wurde.

Nach Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses und der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag wird eine Empfehlung zum Verzicht von Paukenröhrchen bei fehlendem Paukenerguss oder Hörminderung geben trotz niedriger Qualität der Evidenz.

### 7.3.3 Gaumenrekonstruktion

<b>Evidenzbasiertes Statement (60)</b>		
<b>Audiologischen Outcome nach frühzeitigem Gaumenspaltverschluss</b>		
<b>Bei Patienten mit LKGF kann ein frühzeitiger Gaumenspaltverschluss vor Abschluss des ersten Lebensjahres zu einem besseren audiologischen Outcome beitragen.</b> Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↔</b>
<b>Literatur: (Mirashrafi et al. 2022; Azman und Manuel 2020; Yang et al. 2019; Lou et al. 2018)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Hörvermögen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		
<b>Endpunkt Mittelohrkomplikationen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		

Die Evidenzlage in dieser Fragestellung zeigt sich auf Basis weniger Einzelstudien relativ homogen. Aktuell existieren keine randomisierten kontrollierten Studien zum Thema, es handelt sich ausschließlich um Beobachtungsstudien.

Eine retrospektive Beobachtungsstudie aus dem Jahr 2020 untersuchte den Effekt des Alters bei Gaumenspaltverschluss auf die späteren audiologischen Ergebnisse (Azman und Manuel 2020). Die Ergebnisse zeigen einen positiven Einfluss des frühzeitigen Gaumenspaltverschlusses (Alter < 12 Monate) auf die Prävalenz von Mittelohrfunktionsstörungen und Hörverlusten. So ist ein Gaumenspaltverschluss im frühen Alter vorteilhaft, um eine bessere Mittelohrfunktion und ein besseres Hörvermögen bei Patienten mit Gaumenspalten zu erzielen. Eine Verzögerung des Gaumenspaltverschlusses führte mit hoher Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer chronischen Otitis media und einer Schallleitungsschwerhörigkeit (Azman und Manuel 2020). Einen hochsignifikanten Zusammenhang bei dieser Fragestellung fanden auch Yang et al. Ein späterer Gaumenspaltverschluss nach Abschluss des ersten Lebensjahres war einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für ein schlechtes Hörergebnis (Yang et al. 2019). Lou et al. bestätigten den Vorteil eines frühzeitigen Gaumenspaltverschlusses, untersuchten allerdings Patienten in höherem Alter (Vergleichsgruppen 0-3 Jahre, 4-7 Jahre, 8-11 Jahre, 12 Jahre und älter) (Lou et al. 2018).

Im Gegensatz dazu zeigte eine Kohortenstudie aus dem Jahr 2022, dass das Alter bei Gaumenspaltverschluss und die Häufigkeit der Paukenröhrcheneinlage (bei Verwendung der Sommerlad-Technik in allen Fällen) keine prognostischen Faktoren für das audiologische Outcome sind (Mirashrafi et al. 2022). Aufgrund sehr niedriger Patientenzahl und ungenauer Definition der Vergleichsgruppen wird die Evidenz dieser Studie als sehr gering eingestuft.

Evidenzbasierte Empfehlung (61)		
Rekonstruktionstechniken des Gaumens		
<p><b>Bei Patienten mit LKGF sollte zur Gaumenrekonstruktion in Bezug auf das audiologische Outcome bevorzugt eine Technik mit velarer Muskelrekonstruktion angewandt werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↑</p>
<p><b>Literatur: (Téblick et al. 2019; Pollet et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Hörvermögen:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Mittelohrkomplikationen:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Die Evidenzlage dieser Fragestellung zeigt sich in ihrer Aussage relativ homogen, wobei hochwertige prospektive, multizentrische Studien fehlen.

In einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2019 zeigte die Hälfte der Studien keinen relevanten Unterschied zwischen verschiedenen Operationstechniken des Gaumenspaltverschlusses bezüglich des audiologischen Outcomes. Auf der Grundlage von Studien, die einen Unterschied zwischen den Verschlussstechniken berichteten, zeigten die Sommerlad- und Furlow-Palatoplastiken die besten Auswirkungen auf die Mittelohrbelüftung. Im Vergleich zu den 2-Flap-, Veau-Wardill-Kilner-2-Flap- und von-Langenbeck-Palatoplastiken führten die Sommerlad- und Furlow-Technik zu weniger Otitis-media-Episoden, die eine Tympanostomie erforderlich machten. Speziell für die Furlow-Palatoplastik wird diese Aussage durch die audiometrischen Ergebnisse gestützt. Insgesamt wurden nach diesen Techniken niedrigere Schwellen im Reintonaudiogramm beschrieben als nach der 2-Flap-, Veau-Wardill-Kilner-2-Flap- und der von Langenbeck-Palatoplastik. Die Veau-Wardill-Kilner-2-Flap-Palatoplastik und von Langenbeck-Palatoplastik waren mit den höchsten Raten an Hörminderungen verbunden. Auch bezüglich der Sprachergebnisse zeigten sich die Sommerlad und Furlow-Technik vorteilhafter (Téblick et al. 2019).

Im Einklang mit diesen Ergebnissen steht außerdem eine Beobachtungsstudie des Jahres 2022, die weniger Mittelohrergüsse und weniger Röhreneinlagen sowie eine geringere Frequenz oronasaler Fisteln bei der Verwendung der Sommerlad-Palatoplastik im Vergleich zur modifiziertem Veau-Wardill-Kilner-Technik im Alter von drei Jahren zeigte (Pollet et al. 2022). Die Sommerlad-Technik erbrachte in einer retrospektiven Kohortenstudie von 2021 eine signifikante Verbesserung von Paukenergüssen und Hörfunktion auch ohne Einlage von Paukenröhrchen (Hoghoughi et al. 2021).

Aufgrund der homogenen Aussage und Direktheit der Studien, die sich mit der klinischen Erfahrung der Experten der Leitliniengruppe deckt, wird trotz niedriger Qualität der Evidenz eine Empfehlung zur Bevorzugung einer Technik mit velarer Muskelrekonstruktion abgegeben.



### 7.3.4 Adenotomie

Evidenzbasierte Empfehlung (62)		
Adenotomie bei Patienten mit LKGF		
<p><b>Bei Patienten mit LKGF und rezidivierenden Paukenergüssen mit konsekutiver Hörminderung <u>kann</u> in Ausnahmefällen eine schonende Adenotomie erwogen werden.</b></p> <p>Abstimmung: 19/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p>↔</p>
<p><b>Literatur: (Rosso et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Sprachentwicklung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Hörvermögen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

Trotz der hohen Frequenz rezidivierender Paukenergüsse und nachfolgender Schallleitungsschwerhörigkeit bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ist die Adenotomie als mögliche therapeutische Option in der aktuellen Literatur nicht abgebildet. Bestandteil des systematischen Reviews von Rosso et al. 2022 sind drei Einzelstudien (zwei Fallserien, eine retrospektive Kohortenstudie), die zwischen 1964 und 1972 veröffentlicht wurden (Rosso et al. 2022).

Diese ergaben übereinstimmend Verbesserungen der Schallleitungsschwerhörigkeit, verminderte Episoden von Mittelohrentzündungen und Paukenergüssen nach Adenotomie mit oder ohne Tonsillektomie. In den Folgejahren und auch seit Erscheinen des Reviews wurden keine Studien mit dieser Fragestellung in der Spaltpopulation veröffentlicht. Zu einem großen Teil ist dies sicherlich in der Befürchtung begründet, dass postoperativ eine schwer beherrschbare VPI auftritt.

Schonende, partielle Adenotomien werden jedoch erfolgreich auch bei Patienten mit voroperierter Gaumenspalte angewendet (Finkelstein et al. 2002; Stern et al. 2006; Waselchuk et al. 2018; Abdel-Aziz et al. 2016; Askar und Quriba 2014; Salna et al. 2019).

Da große Metaanalysen in der Allgemeinpopulation einen deutlichen Benefit zumindest für Kinder über vier Jahren mit rezidivierenden Paukenergüssen feststellen konnten (van den Aardweg, Maaik Ta et al. 2010; Boonacker et al. 2014), ist die Adenotomie bei Patienten mit voroperierter Gaumenspalte und rezidivierenden Paukenergüssen nach sorgfältiger Risikoabwägung und interdisziplinärer Abwägung sprechfunktioneller Befunde als therapeutische Option zu erwägen.

## 7.4 Sprachtherapie/Logopädie und velopharyngeale Insuffizienz

### 7.4.1 Einleitung

#### 7.4.1.1 Einordnung und Definitionen

Die Bezeichnung „Frühtherapie“, die in diesem Kapitel der Leitlinie verwendet wird, beschreibt rein linguistische, d.h., auf die frühe Phase des Spracherwerbs bezogene Interventionen.

Der Spracherwerb stellt im logopädischen/sprachtherapeutischen Handlungsfeld in der Frühtherapie jedoch nur einen Teilbereich dar. Die Logopädie/Sprachtherapie subsummiert unter dem Begriff „Frühtherapie“ bei LKGF noch weitere Aufgabenbereiche.

Die für diese Patientengruppe typischen orofazialen Anomalien können noch vor Beeinträchtigungen der Sprech- oder Sprachentwicklung ebenfalls das Saugen, das Schlucken und damit den gesamten Prozess der Ernährung betreffen.

Somit ergeben sich folgende logopädische/sprachtherapeutische Handlungsfelder, dies vor allem auf dem Hintergrund eventueller begleitender Syndrome:

1. Dysfunktionen des orofazialen Traktes
2. Störungen der Nahrungsaufnahme/Dysphagie
3. Fütterstörungen
4. Kommunikationsstörungen zwischen Mutter und Kind bei langen Krankenhaus-Aufenthalten
5. Primäre Störungen der Sprachentwicklung (rezeptiv und produktiv)
6. Sekundäre Störungen der Sprachentwicklung (rezeptiv und produktiv)
7. Störungen der Artikulation und der Resonanz (primäres Feld bei LKGF) (Sprechfunktion)

Die Logopädie/Sprachtherapie definiert die *frühe Therapie* (null bis drei Jahre) bei Kindern mit LKGF als Behandlung aller pathologisch ausgeprägten Bereiche, die die Kommunikation, das Saugen und Schlucken, das Sprechen, die Sprache und das Hören betreffen.

In diesem Sinne kommen neben der linguistischen Therapie zum Beispiel auch die orofaziale Regulationstherapie nach Castillo-Morales oder vergleichbare Methoden zum Einsatz, die vordringlich die Regulation und die Mobilisation der orofazialen Strukturen zum Ziel haben, um Funktionen wie das Schlucken, Saugen oder die Bildung bestimmter Laute (z.B. Lippenlaute) einzuleiten. Trotz nicht verschlossener Fehlbildung lässt sich das Gedeihen bereits präoperativ mit funktionellen Maßnahmen unterstützen. Die orofaziale Regulationstherapie oder vergleichbare Methoden werden dafür ggf. sowohl prä- als auch postoperativ eingesetzt.

Bei Kindern mit LKGF kann sowohl die Sprache als auch das Sprechen betroffen sein. Sprache definiert sich als ein auf kognitiven Prozessen beruhendes, hierarchisch gegliedertes System, das sich in verschiedene linguistische Strukturebenen unterteilen lässt (Eysholdt 2005). Hierzu gehören Bereiche wie suprasegmentale Sprachleistungen, linguistische Leistungen wie Lexikon, Semantik, Morphologie und Syntax sowie die Sprachpragmatik (Grimm 2012). Sprechen ist hingegen definiert als eine motorische Leistung, in der verschiedenen Komponenten wie Artikulation, Stimme, Resonanz, Atmung oder Prosodie unter der Zielsetzung einer guten Verständlichkeit effizient koordiniert werden müssen (Vogel

und Ziegler 2010). Sowohl bei Sprachstörungen als auch bei Sprechstörungen kann es zu Kommunikationsproblemen kommen. Im Heilmittelkatalog werden beide Begriffe durch unterschiedliche ICD-10-Codes unterschieden (Gemeinsamer Bundesausschuss "Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung" 19.01.2023). Die Differenzierung der Begriffe Sprache und Sprechen ist vor allem für die Forschung essenziell, da unterschiedliche Messpunkte angesteuert werden.

Durch die orofazialen Veränderungen bei LKGF ist vorwiegend die Sprechfunktion betroffen und dies hauptsächlich in den Teilbereichen Artikulation und Resonanz. Der interdisziplinären S3-Leitlinie „Therapie von Sprachentwicklungsstörungen“ zufolge fallen LKGF unter die Kategorie der „(umschriebenen) Sprachentwicklungsstörungen“ und hier unter die Ordnung „funktionelle Aussprachestörungen“. Therapierelevant sind Artikulationsort, Artikulationsart, Stimmhaftigkeit, die Bildung verschiedener Konsonanten und Vokale, sowie die Phonotaktik und die Prosodie (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie "Therapie von Sprachentwicklungsstörungen" 2022).

Die sprechmotorische Abweichung von Artikulation und Resonanz kann – auch nach erfolgter Primärchirurgie – in ein artikulatorisches Kompensationsverhalten und ggf. auch in eine sekundäre phonologische Sprachstörung münden. Ist dies der Fall, kann die Konstellation selbst nach sprechverbessernden Operationen zu einem aufrechterhaltenden Faktor für die sprechmotorische Störung werden.

#### 7.4.1.2 Schlüsselfragen

Nachfolgende Schlüsselfragen wurden in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 29:** *Was ist die effektivste objektive Methode zur Diagnostik einer velopharyngealen Insuffizienz bei Patienten mit LKGF?*

**PICO Nr. 30:** *Ist die Behandlung nach dem Castillo-Morales®-Konzept bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?*

**PICO Nr. 31:** *Ist elterngestütztes sprachliches Frühtraining eine effektive Methode zur positiven Beeinflussung der Sprachentwicklung von Patienten mit nicht-syndromalen LKGF?*

**PICO Nr. 32:** *Ist der phonetische oder der phonologische Therapieansatz in der Behandlung von Aussprache, Hypernasalität und velopharyngealer Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiver?*

**PICO Nr. 33:** *Ist die orofaziale Therapie bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?*

**PICO Nr. 34:** *Sind sprachtherapeutische Biofeedbackmethoden effektiv darin, Aussprache, Hypernasalität und velopharyngeale Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF zu verbessern?*

**PICO Nr. 35:** *Welche sprechverbessernden Operationen sind am effektivsten bezüglich Sprechergebnis und Verbesserung der velopharyngealen Insuffizienz?*

## 7.4.2 Diagnostik

Ausschlaggebend für die sprechmotorischen Beeinträchtigungen ist die Funktion des velopharyngealen Sphinkters, der von Gaumensegel und posterioren sowie lateralen Pharynxwänden gebildet wird und bei Aktivierung zur funktionellen Trennung von Oro- und Nasopharynx führt. Eine velopharyngeale Insuffizienz ist definiert als unzureichender Sphinkterschluss. Bei Patienten mit LKGF wird diese zumeist durch eine Verkürzung des Gaumensegels oder eine Fehlorientierung bzw. Fehlfunktion der palatinalen Muskelschlinge verursacht und führt zu nasaler Luftemission während der Phonation. Dies resultiert in einem hypernasalen Stimmklang, kompensatorischer Artikulation und nasalen Regurgitationen. Die Diagnosestellung einer VPI beruht zumeist auf einer auditiv-perzeptiven Einschätzung durch Logopäden/Sprachtherapeuten und unterstützend auf einer endoskopischen oder bildgebenden Untersuchung.

### 7.4.2.1 Diagnostische Methoden einer velopharyngealen Insuffizienz

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (63)</b>		
<b>Video-Nasopharyngoskopie</b>		
<b>Bei Patienten mit LKGF <u>sollte</u> neben einer auditiv-perzeptiven Stimmklangbeurteilung eine Video-Nasopharyngoskopie zur Diagnosesicherung einer velopharyngealen Insuffizienz erfolgen.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Paniagua et al. 2013; Rajan et al. 2014; Lam et al. 2006)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt (objektive) Diagnose einer velopharyngealen Insuffizienz: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</b>		

Es existieren keine qualitativ hochwertigen diagnostischen Studien, die die Index-Tests (fMRT, Videofluoroskopie, Video-Nasopharyngoskopie) miteinander und mit dem Goldstandard (auditiv-perzeptiv Analyse) vergleichen. Klare Entscheidungsgrenzen für die Indikation zur Sprachtherapie oder operativen Korrektur werden nicht definiert. Zwischen der auditiv-perzeptiven Beurteilung und der Video-Nasopharyngoskopie werden in der Literatur sehr hohe Korrelationen angegeben (Rajan et al. 2014; Ma et al. 2013). Ergänzend kann eine Multiview-Videofluoroskopie (MVf) erfolgen, die mit einer geringen Strahlenbelastung einhergeht (Ysunza et al. 2015; Ysunza et al. 2016). Die MVf wurde in einer retrospektiven Studie von 2006 mit der Nasopharyngoskopie verglichen, die Autoren kamen hier zu dem Schluss, dass beide Untersuchungsmethoden komplementäre Informationen bieten und mit der Schwere der VPI assoziiert sind. Bei ausgeprägten Einschränkungen der Verständlichkeit sowie präoperativ vor sprechverbessernden Eingriffen wird hier empfohlen, beide Untersuchungen durchzuführen (Lam et al. 2006).

Durch die Konsistenz der Studienaussagen und Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses bei weiterführender Diagnostik zur Diagnosesicherung wird trotz niedriger Evidenzqualität eine Empfehlung ausgesprochen.

7.4.2.3 *Verlaufsdagnostik der Sprachentwicklung durch HNO/Pädaudiologie und Logopädie/Sprachtherapie*

<b>Konsensbasierte Empfehlung (64)</b>		
<b>Kontrolle der Sprachentwicklung</b>		
<b>Kinder mit LKGF <u>sollten</u> in Bezug auf Schalleitungsstörungen unter Berücksichtigung sprachrelevanter Merkmale regelmäßig kontrolliert werden.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
Abstimmung: 20/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Expertenkonsens</b>		

Kinder mit LKGF gehören zur Risikogruppe für Tuben ventilationsstörungen (Rosenfeld et al. 2016). Mit der HNO-ärztlichen Untersuchung, die u.a. die Indikation von Paukenröhrchen bzw. deren korrekten Sitz überprüft, ergibt sich eine Aussage über das Hörvermögen des Kindes.

Die Symptomatik der rezidivierenden und/oder fluktuierenden Schalleitungsstörungen bei Kindern fällt überwiegend in die Zeit der sensiblen Hörbahnreifung (0-4 Jahre).

Die Hörbahnreifung kann durch rezidivierende und/oder fluktuierende Schalleitungsstörungen beeinträchtigt werden (Klinke 2008; Al-Salim et al. 2021; Borges et al. 2013; Colella-Santos et al. 2019). Dies kann sich auf die Sprachentwicklung auswirken (Balbani und Montovani 2003; Graydon et al. 2017), insbesondere auf die Mustererkennung und die Speicherfunktionen (Kral 2009; Klinke 2008).

Bereits mild ausgeprägte Schalleitungsstörungen können die Hör- und Sprachentwicklung beeinträchtigen. Im World-Hearing Report definiert die WHO milde Hörstörungen bereits bei einem Hörverlust von 20 - 35dB (World Health Organization 2021).

Daher sind bei LKGF regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch die HNO/Pädaudiologie notwendig, um die Hörfähigkeit und die Hör- und Sprachentwicklung bestmöglich zu garantieren (Rosenfeld et al. 2016).

Im Rahmen der interdisziplinären Evaluation von Hals-Nasen-Ohren-ärztlicher und/oder phoniatisch/pädaudiologischer Expertise in Kombination mit logopädischer Sprachentwicklungsdiagnostik wird auf die Bedeutung der Einhaltung der Jahreshörbilanzen hingewiesen.

### 7.4.3 Therapiemethoden

Therapeutisch kommen zunächst verschiedene logopädische und sprachtherapeutische Methoden zum Einsatz.

#### 7.4.3.1 Elterngestütztes sprachliches Frühtraining

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (65)</b>		
<b>Interventionen bei Auffälligkeiten der Sprachentwicklung</b>		
<p><b>Bei Auffälligkeiten der frühkindlichen Sprachentwicklung <u>sollten</u> dem Entwicklungsstand der Kinder entsprechende frühzeitige Interventionen eingeleitet werden.</b></p> <p>Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Meinusch und Romonath 2011; Scherer et al. 2020; Scherer et al. 2022; Sweeney et al. 2020; Lane et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Sprachentwicklung:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p><b>Endpunkt Hypernasalität:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p> <p><b>Endpunkt cleft type characteristics:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p>		

Obwohl die Literatur prinzipiell darauf hinweist, dass Frühinterventionen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Fehlbildungen bis zum Ende des vierten Lebensjahres sinnvoll und effektiv sind, sind die Aussagen teils heterogen und bei Fehlen standardisierter Messverfahren schlecht vergleichbar.

Meinusch und Romonath konnten 2011 in ein systematisches Review (Qualität der Evidenz Meinusch und Romonath 2011: niedrig ⊕⊕⊖⊖) zu dieser Fragestellung lediglich fünf Einzelstudien einschließen, hier wurde ein Zuwachs sprachlicher Fähigkeiten festgestellt (Meinusch und Romonath 2011). Ein systematisches Review von Lane et. al von 2022 (Qualität der Evidenz Lane et al. 2022: moderat ⊕⊕⊕⊖) konnte insgesamt sieben Einzelstudien inkludieren (Lane et al. 2022). Die Frühinterventionen können zu einer Vergrößerung des Phoneminventars führen und den Prozentsatz korrekter Konsonanten erhöhen. Bei schwacher Evidenz der Einzelstudien wird jedoch auf weiteren Forschungsbedarf bezüglich spezifischer Therapieinterventionen, Art der Durchführung und das optimale Behandlungsalter verwiesen.

Auch aktuellere Studien beschreiben Benefits der Frühinterventionen (Enhanced Milieu Teaching with Phonological Emphasis (Scherer et al. 2020; Philp et al. 2021; Scherer et al. 2022) – Qualität der Evidenz Scherer et al 2020, Scherer et al. 2022: niedrig ⊕⊕⊖⊖); Parent Led, Therapist Supervised, Articulation Therapy (PLAT) (Sweeney et al. 2020) – Qualität der Evidenz: moderat ⊕⊕⊕⊖). Elterninterventionen unterliegen möglicherweise Familiendynamiken und sind nicht in jedem Fall umsetzbar (Sugden et al. 2016), allgemein können jedoch geschulte Eltern die Sprachentwicklung von Kindern mit LKGF im

Alter von 0 bis 3 Jahren gezielt voranbringen und sogar eine Sprach- oder logopädische Therapie ersetzen, wenn diese nicht zur Verfügung steht (Sweeney et al. 2020; Lane et al. 2022). Alle hier dargestellten Studien beziehen sich in ihrer Fragestellung nur passager auf die Besonderheiten in der Qualität der Aussprachestörungen, die für diese Patientengruppe typisch sind.

Bei der Beurteilung von Interventionen während der frühkindlichen Sprachentwicklung (0-3 Jahre) sollte beachtet werden, dass im Vergleich zu Untersuchungen bei älteren Kindern Verzerrungen vorliegen können, da jüngere Kinder in der sensiblen Phase der Sprachentwicklung größere Fortschritte erzielen können, jüngere Kinder häufig längere Interventionsphasen haben und bei älteren Kinder seltener Studien zur Sprachentwicklung durchgeführt werden (Sand et al. 2022).

#### 7.4.3.2 Unterschiedliche Konzepte der phonetisch-phonologischen Therapie

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (66)</b>		
<b>Logopädische Therapie/Sprachtherapie</b>		
<p><b>Bei Patienten mit angeborener LKGF sollte bei Beeinträchtigung der Verständlichkeit bzw. bei relevanten Beeinträchtigungen der altersgerechten Sprachentwicklung eine logopädisch/sprachtherapeutische Therapie begonnen werden. Der linguistisch-phonologische und der motorisch-phonetische Ansatz sind hierbei auf Basis der aktuellen Literatur als gleichwertig zu betrachten und störungsspezifisch zu wählen.</b></p> <p>Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Sand et al. 2022; Lane et al. 2022; Bessell et al. 2013; Alighieri et al. 2020; Scherer et al. 2020; Scherer et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Aussprache:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖</p>		

Die meisten Personen mit angeborener LKGF und Beeinträchtigungen der Sprachentwicklung profitieren von einer logopädisch/sprachtherapeutischen Therapie (Sand et al. 2022; Lane et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Lane et al. 2022: moderat ⊕⊕⊕⊖). Durchschnittlich verbessert sich die Sprachproduktion durch die Therapie bei 61-87% der Patienten, wobei Patienten in jüngerem Lebensalter eine deutlichere Verbesserung zu zeigen scheinen (Sand et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Sand et al. 2022: moderat ⊕⊕⊕⊖). Die Gesamtqualität der Evidenz für diese Schlussfolgerungen ist aufgrund von Ungenauigkeiten und erheblichen Inkonsistenzen bei der Durchführung der Therapien in den eingeschlossenen Studien sowie Risk of Bias limitiert.

Sprachkompetenz, Verständlichkeit und Patient Reported Outcome Measures (PROMs) werden kaum evaluiert. Auch Empfehlungen zu Frequenz und Setting der Interventionen können nicht abgeleitet werden (Sand et al. 2022). Strengere und standardisierte Methoden zur Untersuchung von Veränderungen in den Messpunkten könnten dazu beitragen, präzisere Aussagen aus zukünftigen Studien extrahieren zu können.

Die Inkonsistenzen in der Therapiedurchführung führen auch dazu, dass keine klare Empfehlung für den linguistisch-phonologischen oder den motorisch-phonetischen Ansatz gegeben werden kann (Sand et al. 2022; Bessell et al. 2013) – (Qualität der Evidenz Bessell et al. 2013: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Aktuelle Studien könnten auf eine Überlegenheit des phonologischen Ansatzes hinweisen (Alighieri et al. 2020; Scherer et al. 2020; Scherer et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Alighieri et al. 2020, Scherer et al. 2020, Scherer et al. 2022: niedrig).

Im Rahmen der systematischen Evidenzrecherche wurde deutlich, dass in den letzten Jahren mehrheitlich zur Effektivität des phonologischen Ansatzes zur Behandlung von LKGF geforscht wurde. Mit einem multiple Baseline Design konnte unlängst anhand von vier Einzelfällen gezeigt werden, dass unter Anwendung der Prinzipien des Motorischen Lernens (PML) der motorisch-phonetische Ansatz bis zur Ebene der Generalisierung positive Effekte zeigte (Hanley et al. 2023). Weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet könnten das Ergebnis der aktuellen Recherche relativieren.

#### 7.4.3.3 Orofaziale Therapie und Behandlung nach dem Castillo-Morales®-Konzept

<b>Konsensbasierte Empfehlung (67)</b>		
<b>Orofaziale Therapie</b>		
<b>Bei Patienten mit LKGF kann zur Verbesserung orofazialer Funktionen eine Therapie nach dem Castillo-Morales®-Konzept oder einer anderen Methode erfolgen, die die orofaziale Regulation zum Ziel hat.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↔</b>
Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Expertenkonsens</b>		

Es existiert keine ausreichende Literaturgrundlage, die die Effizienz dieser Therapiemethoden untermauern könnte. Therapeutische Interventionen nach dem Castillo-Morales®-Konzept werden erfolgreich eingesetzt, um adäquate orofaziale Funktionen für diese Patientengruppe zu erreichen. Im Behandlungsalltag kommen neben der Castillo-Morales®-Therapie verschiedene andere Methoden (z.B. Kittel, F.O.T.T., Faceformer, Padovan u.a.) zur Regulation orofazialer Dysfunktionen zum Einsatz. Es konnte keine Literatur identifiziert werden, die die Überlegenheit einer orofazialen Therapiemethode gegenüber anderen vergleichbaren Methoden erforscht hat. Es sollten prospektive Studien geplant werden, um eine Überlegenheit in der Wirkweise abwägen zu können.



7.4.3.4 Sprachtherapeutische Biofeedbackmethoden

Evidenzbasierte Empfehlung (68)		
Nasopharyngoskopische Biofeedbackmethoden		
Bei Patienten mit LKGF können ab dem Schulalter bei Vorliegen einer velopharyngealen Insuffizienz und unzureichendem Erfolg der logopädischen/sprachtherapeutischen Therapie nasopharyngoskopische Biofeedbackmethoden zur Ergänzung der logopädischen/sprachtherapeutischen Therapie eingesetzt werden.  Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens	↔
Literatur: (Neumann und Romonath 2012; Bessell et al. 2013)		
Qualität der Evidenz: Endpunkt VPI/VPA in Artikulation: niedrig ⊕⊕⊖⊖ bis moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt Aussprache: moderat ⊕⊕⊕⊖		

Evidenzbasiertes Statement (69)	
Elektropalatographie	
Es gibt keine ausreichenden Daten, die die routinemäßige Anwendung der Elektropalatographie für die Behandlung von Artikulationsstörungen rechtfertigen.  Abstimmung: 14/0/1 (ja, nein, Enthaltung)	Konsens
Literatur: (Lee et al. 2009)	
Qualität der Evidenz: Endpunkt VPI/VPA in Artikulation: niedrig ⊕⊕⊖⊖	

Mit nasopharyngoskopischen Biofeedbackmethoden (NPB) gewinnen Patienten wichtige Erkenntnisse über den Zusammenhang von Artikulation und velopharyngealer Kompetenz. Ihre gewonnene Einsicht und die verbesserte sensorische Kontrolle können die Wirksamkeit der konventionellen Sprachtherapie erhöhen (Brunner et al. 2005). Daher ist NPB für Patienten zu erwägen, die auf die konventionelle Sprachtherapie/Logopädie nicht ansprechen oder nur sehr geringe Fortschritte zeigen (Ysunza et al. 1997).

Brunner et al. haben die folgenden Indikationen für NPB definiert, um gute Ergebnisse zu erzielen:

- 1) Kompensatorische Artikulation, aber allgemein ausreichende velopharyngeale Kompetenz;
- 2) Funktionelle, limitierte Muskelspannung nach Velopharynxplastik;
- 3) Partielle VPI, VPI nur in einigen Phonemen  
(Brunner et al. 1994)

Es scheint zudem möglich, die negativen Bewegungen der lateralen Pharynxwände (NMLPW, entspricht einer Auswärtsbewegung) mit NPB kurz vor einer geplanten Velopharynxplastik zu verändern, um die postoperative Prognose zu verbessern (Ysunza et al. 1997). Nach der Operation können die Patienten erfolgreich mit NPB behandelt werden, wodurch die Bewegung der lateralen Pharynxwände verbessert wird (Ysunza et al. 1997). Für kleinere Kinder ist diese invasive Methode nicht geeignet, da Motivation und Compliance der Patienten Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung sind.

Drei relevante systematische Übersichtsarbeiten konnten zur Fragestellung identifiziert werden. Seit April 2010 wurden keine zusätzlichen Studien zum Thema veröffentlicht.

Die Übersichtsarbeit von Bessel et al. (Qualität der Evidenz Bessell et al. 2013: niedrig  $\oplus\oplus\ominus\ominus$ ) beinhaltet eine Teilauswertung zu logopädischen/sprachtherapeutischen Feedbackmethoden, die separat analysiert wurden (Bessell et al. 2013). Sie enthielt zwei relevante RCTs, die Kinder mit unilateraler Lippen-Kiefer-Gaumenspalte einschloss. Die Gesamtzahl der Teilnehmer an diesen Studien betrug  $n=29$ . In diesen Studien wurde Elektropalatographie (EPG) mit konventioneller Therapie ohne visuelles Feedback und Nasopharyngoskopie mit Feedback mit Nasopharyngoskopie ohne Feedback verglichen. Die erfassten Ergebnisse bestanden in der Fähigkeit, "s" und "t" auszusprechen, sowie dem Grad der CAD (Compensatory articulation disorder), der die korrekte Aussprache widerspiegelt. Einer der RCTs wies darauf hin, dass die EPG die Aussprache von "s" (OR: 10,7 (95% CI: 0,4 bis 287,8)) und "t" (OR: 3,3 (0,2 bis 54,5)) im Vergleich zu keinem visuellen Feedback verbessern kann. Diese Ergebnisse müssen aufgrund der geringen Stichprobengröße von nur 12 Teilnehmern vorsichtig interpretiert werden. Das andere RCT deutete darauf hin, dass die Nasopharyngoskopie in Kombination mit Biofeedback den Grad der CAD reduziert (OR: 96,3 (3,4 bis 2715,3)) (im Vergleich zur Nasopharyngoskopie ohne Feedback). Auch hier handelte es sich um eine kleine Studie mit nur 17 Teilnehmern, wodurch sich das Konfidenzintervall vergrößerte, dennoch reichte das Ausmaß des Effekts aus, um eine statistisch signifikante Wirkung nachzuweisen.

Das systematische Review von Neumann und Romonath 2012 (Qualität der Evidenz Neumann und Romonath 2012: moderat  $\oplus\oplus\oplus\ominus$ ) beschäftigte sich explizit mit der Effektivität von NPB (Neumann und Romonath 2012). Hier konnten sechs Einzelstudien eingeschlossen werden (ein RCT, zwei Single-Case studies, drei Fallserien), die sich bezüglich Altersspanne der Probanden, Interventionsmethode und Messung der Outcome-Parameter sehr heterogen zeigten. Sämtliche analysierte Studien beschreiben NPB (meist unterstützt von zusätzlicher traditioneller Sprachtherapie) als wirksame Therapiemethode, um Patienten mit voroperierter Lippen-Kiefer-Gaumenspalte bei der Optimierung ihrer velopharyngealen Kompetenz während der Artikulation zu unterstützen. Es ist jedoch problematisch, die Therapieeffekte zu separieren (gleichzeitige-logopädisch/sprachtherapeutische Therapie). Auch über die Stabilität der Behandlungseffekte oder deren Übertragung in die Spontansprache kann keine Aussage getroffen werden. Zudem bleiben die Kenntnisse über die Eignung von NPB für verschiedene Arten von velopharyngealer Insuffizienz unzureichend. Insgesamt zeigen sich jedoch homogene Studienergebnisse, die auf die Effektivität der NPB in Kombination mit einer logopädisch/sprachtherapeutische Therapie hinweisen. Um diese Ergebnisse zu verifizieren und eine solidere Evidenzbasis zu schaffen, sind weitere gut konzipierte Einzelfall(-kontroll)studien und kontrollierte Fallserien mit größeren Patientengruppen erforderlich (Neumann und Romonath 2012).

Ein systematisches Review der Cochrane Database of Systematic Reviews untersuchte 2009 speziell die Elektropalatographie als Biofeedbackmethode. In die Übersichtsarbeit konnte nur eine einzelne

Studie eingeschlossen werden, weshalb die Autoren schlussfolgern, dass ausreichende Evidenz fehlt, um die Effektivität dieser Methode zu belegen. Bevor diese Technik routinemäßig in der Behandlung von Patienten mit LKGF eingesetzt werden kann, bedarf es hochqualitativer Studien mit größeren Untersuchungsgruppen (Lee et al. 2009) – (Qualität der Evidenz Lee et al. 2009: niedrig ⊕⊕⊖⊖).

#### 7.4.3.5 Sprechverbessernde Operationen

In Fällen mit ausgeprägten strukturellen Problemen, fehlender Beweglichkeit des Gaumensegels oder inadäquatem Ansprechen auf die logopädisch/sprachtherapeutische Therapie werden chirurgische Optionen in Betracht gezogen.

Evidenzbasiertes Statement (70)	
Sprechverbessernde Operationen	
<p><b>Es lässt sich keine operative sprechverbessernde Intervention als Goldstandard definieren.</b></p> <p>Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>
<p><b>Literatur: (Vale et al. 2022)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Sprechergebnis:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Persistenz VPI:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>	

Evidenzbasierte Empfehlung (71)		
Sprechverbessernde Operationen		
<p><b>Bei unverändert bestehendem auffälligen Sprechergebnis aufgrund einer persistierenden velopharyngealen Insuffizienz nach primärem Gaumenschluss (inadäquater Beweglichkeit und/oder Verkürzung) <u>sollte</u> eine Revisionsoperation mittels radikaler intravelarer Veloplastik oder Furlow-Plastik erwogen werden.</b></p> <p>Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Vale et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Sprechergebnis:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Persistenz VPI:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Evidenzbasierte Empfehlung (72)		
Sprechverbessernde Operationen		
Bei milder Ausprägung der velopharyngealen Insuffizienz <u>kann</u> eine Augmentation der posterioren Pharynxwand zur Korrektur vorgenommen werden. Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens	↔
Literatur: (Vale et al. 2022)		
Qualität der Evidenz: Endpunkt Sprechergebnis: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt Persistenz VPI: niedrig ⊕⊕⊖⊖		

Evidenzbasierte Empfehlung (73)		
Sprechverbessernde Operationen		
Bei schwerer, therapieresistenter velopharyngealer Insuffizienz und regelrecht rekonstruiertem Weichgaumen nach Primäreingriff <u>sollte</u> - nach sorgfältiger logopädisch-phoniatrischer Diagnostik - eine sprechverbessernde Operation im Sinne einer Velopharyngoplastik, einer Sphinkterpharyngoplastik oder der Einlagerung bukkaler myomuköser Lappen (ggf. in Kombination mit einer Furlow-Plastik) erfolgen. Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens	↑
Literatur: (Vale et al. 2022)		
Qualität der Evidenz: Endpunkt Sprechergebnis: niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt Persistenz VPI: niedrig ⊕⊕⊖⊖		

Konsensbasierte Empfehlung (74)		
Sprachtherapeutische Begleitung bei sprechverbessernder Operation		
Jede sprechverbessernde Operation <u>sollte</u> prä- und postoperativ engmaschig logopädisch/sprachtherapeutisch begleitet werden. Abstimmung: 13/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens	↑
Expertenkonsens		

Die chirurgischen Optionen zur Korrektur einer VPI sind zahlreich, ebenso umfangreich ist die zu dieser Thematik veröffentlichte Literatur. Es existieren jedoch auch in diesem Fall nur sehr wenige kontrollierte, prospektive Studien mit standardisierten Ergebnisberichten, was die Aussagekraft aller veröffentlichten Übersichtsarbeiten einschränkt.

Blacam et al. 2018 konnten in eine Übersichtsarbeit 83 relevante Einzelstudien mit insgesamt 4011 Patienten einschließen, die vier verschiedene Interventionen untersuchten: Velopharyngoplastiken, Sphinkterpharyngoplastiken, Revisionspalatoplastiken und Augmentationen der posterioren Pharynxwand (Blacam et al. 2018). Am besten etabliert schien hier die Velopharyngoplastik, die bei 64% aller Patienten durchgeführt wurde. 70,7% aller untersuchten Patienten erreichten postinterventionell normale Resonanz, 65,3% normale nasale Emissionen. Signifikante Unterschiede zwischen den Techniken bezüglich Sprechergebnis, Bedarf an Revisionsoperationen oder Auftreten von obstruktiver Schlafapnoe (0-5,1%) wurden hier nicht festgestellt.

Ein aktuelles Umbrella-Review schließt 13 systematische Übersichtsarbeiten ein (darunter Blacam et al. 2018 und Asar et al. 2023) und schlussfolgert, dass keine einzelne Technik als Goldstandard betrachtet werden kann (Vale et al. 2022). Die Autoren heben die Furlow Plastik und die Palatopharyngoplastik mit minimaler Inzision (wie ursprünglich von Mendoza et al. 1994 als Technik zur primären Gaumenrekonstruktion vorgeschlagen) hervor, wobei letzteres auf Basis der betrachteten Reviews nicht nachvollziehbar ist.

Letztlich müssen in jedem Fall individuelle Patientenfaktoren wie die Schwere der VPI, das velopharyngeale Schlussmuster, die Position des M. levator veli palatini, die Beweglichkeit und Vernarbung des Velums und das Patientenalter in die Entscheidungsfindung mit einbezogen werden. Zudem müssen mögliche Komplikationen wie das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) bedacht und aufgeklärt werden. In einem aktuellen Review konnte nach sekundärer Velumplastik eine gepoolte Inzidenz von OSA von 28% festgestellt werden, diese war jedoch noch signifikant geringer als nach Velopharyngoplastik (86%; 95% CI, 63–96%;  $p=0,0007$ ) (Kurnik et al. 2020). Diese Komplikation wurde allerdings nur in wenigen Einzelstudien mit kleiner Stichprobengröße berichtet, sodass diese Inzidenzen mit Vorsicht zu bewerten sind.

Eine enge Kooperation und Kommunikation von Logopäden/Sprachtherapeuten, Chirurgen und Phoniatern wird sowohl in der Entscheidungsfindung als auch in der Vor- und Nachbehandlung eines sprechverbessernden Eingriffs als essentiell betrachtet. Hierbei sollten zunächst sowohl Artikulation als auch Resonanz präzise auditiv-perzeptiv erfasst und dieser Befund sekundär durch objektive (apparative) Methoden gestützt werden (Asar et al. 2023). Speziell geschulte Logopäden/Sprachtherapeuten sollten eine präzise diagnostische Eingrenzung der artikulatorischen und resonatorischen Abweichungen vornehmen. Es wird empfohlen, die Abweichungen nicht nur qualitativ, sondern mithilfe standardisierter Verfahren auch quantitativ zu erfassen. Neben den klinischen Messpunkten werden essentiell auch die Zufriedenheit und die Lebensqualität des Patienten erfasst (Blacam et al. 2018).

Die allgemein standardisiert angewandten Techniken sind in der aktuellen Literatur konsistent beschrieben, ohne die eindeutige Überlegenheit einer Technik zu demonstrieren. Die Leitliniengruppe sieht die Studienergebnisse konsistent in ihrer Aussage und gibt nach Diskussion zur Umsetzbarkeit im klinischen Alltag sowie der Abwägung von Nutzen und Schaden trotz niedriger Qualität der Evidenz eine Empfehlung ab.

Der Zeitpunkt der sekundären Operation wird kontrovers diskutiert, genauso der Zeitpunkt der postoperativen Kontrollen. Als minimale Follow-up Zeit gelten sechs Monate. Durch längere Follow-up Zeiten werden die Auswirkungen der Operation auf die Leistungen in Artikulation und Resonanz der Patienten umfassender beurteilt (Asar et al. 2023). Asar et al. schlagen nach Augmentation und Velopharyngoplastik sechs Monate als Follow-Up-Intervall vor, für umfassendere operative Interventionen 12-15 Monate.

Der Begriff der „sprechverbessernden Operation“ ist allerdings insofern irreführend, dass durch die chirurgische Operation nicht automatisch eine bessere Verständlichkeit eintreten muss. Häufig muss ein präoperativ gewohntes Sprechmuster in ein neues Sprechmuster durch eine logopädische/sprachtherapeutische Behandlung umgebaut werden.

## 7.5 Anästhesiologische Aspekte

### 7.5.1 Einleitung

Die anästhesiologische Betreuung von Patienten mit LKGF ist anspruchsvoll. Dennoch lassen sich viele bereits in anderen Leitlinien getroffene Vereinbarungen auch auf die Patienten mit LKGF übertragen (auf diese wird entsprechend im Text und in den Empfehlungen verwiesen). Im folgenden Abschnitt sollen daher vor allem die Aspekte des anästhesiologischen Vorgehens behandelt werden, denen spezielle Fragestellungen im Bereich der Versorgung der LKGF zu Grunde liegen und die zudem den klinischen Alltag unmittelbar betreffen.

#### 7.5.1.1 Schlüsselfragen

Folgende Schlüsselfragen wurden in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 16:** *Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Atemwegssicherung mittels Intubation oder Larynxmaske erfolgen?*

**PICO Nr. 17:** *Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Intubation mittels Videolaryngoskop erfolgen?*

**PICO Nr. 18:** *Sollten bei Behandlung von Patienten mit LKGF perioperativ Regional- oder Lokalanästhesie zur Reduktion von postoperativen Schmerzen und Schmerzmittelbedarf eingesetzt werden?*

**PICO Nr. 19:** *Sollten Patienten mit LKGF nach primärer Rekonstruktionsoperation intensivmedizinisch betreut werden?*

**PICO Nr. 20:** *Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation perioperativ Tranexamsäure verabreicht werden?*

**PICO Nr. 21:** *Sollten Patienten mit LKGF postoperativ stationär behandelt werden?*

### 7.5.2 Atemwegssicherung

Evidenzbasierte Empfehlung (75)		
<b>Atemwegssicherung bei Patienten mit LKGF</b>		
Die Atemwegssicherung während einer Allgemeinanästhesie zur Korrektur einer LKGF <u>soll</u> primär mit einer endotrachealen Intubation erfolgen. Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens	↑↑
Literatur: (Kundra et al. 2009)		
Qualität der Evidenz: Endpunkt Atemwegskomplikationen: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		

Die externe systematische Literaturrecherche nach Meta-Analysen oder systematischen Übersichtsarbeiten lieferte kein Ergebnis zum direkten Vergleich zwischen Atemwegssicherung mit Intubation und Atemwegssicherung mittels Larynxmaske. In der eigenen Literaturrecherche fand sich eine einzige Studie zum Thema, in der jeweils 33 Patienten mit ITN (Intubationsnarkose) oder LMA (laryngeal mask airway) bezüglich des Auftretens einer Leckage oder einer Dislokation des Atemwegs-Hilfsmittels untersucht wurden und in der keinerlei klinisch relevante Unterschiede festgestellt werden konnten (Kundra et al. 2009). Obwohl es sich hierbei um ein RCT handelt, wurde die Qualität der Studie aufgrund von Mängeln hinsichtlich des Studien-Designs, der nur sehr kleinen Stichprobe sowie aufgrund der nur sehr niedrigen Anzahl an tatsächlich aufgetretenen Events als sehr niedrig eingestuft. Es ist also weiterhin unklar, ob die LMA für einen Einsatz während der Korrektur einer LKG-Spalte geeignet ist. Es wird daher nach Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses, der Umsetzbarkeit im klinischen Alltag sowie klinischer Relevanz der Endpunkte empfohlen, den Atemweg in diesem Fall standardmäßig mit einer endotrachealen Intubation zu sichern.

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (76)</b>		
<b>Videolaryngoskopie</b>		
<p><b>Die Laryngoskopie zur endotrachealen Intubation während einer Anästhesie zur primären Rekonstruktion einer LKGF sollte, wenn möglich – insbesondere bei Kindern unter einem Lebensjahr – primär unter Zuhilfenahme eines Videolaryngoskops erfolgen.</b></p> <p><b>Vor allem bei Neugeborenen und sehr kleinen Kindern erscheint der Einsatz der Videolaryngoskopie sinnvoll.</b></p> <p><b>Bei erwartet und unerwartet schwierigem Atemweg sei hier auf die bestehende S1-Leitlinie verwiesen.</b> (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V., "Management des erwartet schwierigen Atemwegs beim Kind", Version 1.0, 03/2021, AWMF-Registernummer: 001-036)</p> <p>Abstimmung: 13/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Literatur: (Abdelgadir et al. 2017; Hu et al. 2020; Carvalho et al. 2022)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Atemwegskomplikationen: niedrig ⊕⊕⊖⊖</b></p>		

Die Literatursuche nach Meta-Analysen oder systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews, SR) hinsichtlich DL (Direkte Laryngoskopie) versus VL (Videolaryngoskopie) bei Kindern mit LKGF erbrachte keine Treffer. Es wurde lediglich ein RCT identifiziert, bei dem jedoch die VL mit einer Spezialtechnik der DL (links paraglossale Intubation) verglichen wurde, sodass diese Studie, die zudem nur eine sehr kleine Stichprobe aufwies (n=60 insgesamt), nicht in die Bewertung miteinbezogen wurde (Ray et al. 2021).

Grundlage der oben genannten Empfehlung bilden daher Meta-Analysen und SR zum Thema DL versus VL bei Kindern im Allgemeinen, d. h. in diesem Falle unabhängig vom operativen Eingriff. Hier wurden drei aktuelle Publikationen als geeignet identifiziert und ausgewertet (Abdelgadir et al. 2017; Hu et al.



2020; Carvalho et al. 2022): In einer Cochrane-Analyse von 2017 wurden zwölf RCT mit teilweise niedrigem Evidenzgrad und insgesamt 798 Patienten analysiert. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der Einsatz der VL zu einer längeren Intubationszeit und höheren Raten an frustrierender Intubation führen kann, wenngleich die Evidenz hier aufgrund relevanter Limitationen (Risk of bias, Heterogenität, und weitere relevante durch die Autoren geäußerte Bedenken) als niedrig bis sehr niedrig einzustufen ist (Abdelgadir et al. 2017). Ein SR aus dem Jahr 2022 kommt zu dem Ergebnis, dass die VL das Risiko der frustrierenden Intubation im ersten Versuch sowie des Auftretens von Intubations-bedingten Komplikationen reduziert. Dieser Effekt ist umso größer, je kleiner oder jünger das Kind ist (Carvalho et al. 2022). Eine weitere Meta-Analyse wiederum kam zu dem Schluss, dass die DL gegenüber der VL keinen zusätzlichen Nutzen hinsichtlich Intubationszeit und Intubationserfolg im ersten Versuch bietet. Offensichtlich verbessert jedoch VL die Glottisöffnung bzw. deren Visualisierung und reduziert das Intubationstrauma (Hu et al. 2020). Eine 2023 publizierte Cochrane Meta-Analyse zeigte mögliche Vorteile der VL gegenüber der DL hinsichtlich Erfolgsrate und Atemwegskomplikationen bei Neugeborenen (Lingappan et al. 2023). Bei Patienten mit erwartet schwierigem Atemweg und LKGF, z.B. bei Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz und Franceschetti-Syndrom (Treacher-Collins), ist die fiberoptische Intubation über Larynx- oder Gesichtsmaske der Goldstandard (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Management des erwartet schwierigen Atemwegs beim Kind" 2021).

In Anlehnung an die bestehenden und bereits erwähnten Leitlinien sowie Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnis für die Patienten schlägt die Leitliniengruppe trotz niedriger Evidenz die Videolaryngoskopie bei der Atemwegssicherung mit endotrachealer Intubation bei primärer Rekonstruktion bei Patienten mit LKGF vor.

### 7.5.3 Perioperative Schmerztherapie

Operative Eingriffe zur chirurgischen Therapie von isolierten Lippenspalten oder LKGF führen in der Regel zu moderaten bis starken postoperativen Schmerzen (Augsornwan et al. 2011; Biazon und Peniche 2008). Die verfügbare Evidenz zur Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen ist in der S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ ausführlich zusammengefasst. Die daraus abgeleiteten und aktuell gültigen Empfehlungen zum perioperativen Vorgehen, der Wahl der Medikamente und deren Dosierungen etc. können dort eingesehen und entsprechend an die lokalen Gegebenheiten am eigenen Standort adaptiert werden. Daher wird auf eine erneute detaillierte Darstellung an dieser Stelle verzichtet.

Lokal- und Regionalanästhesie spielen – insbesondere bei Kindern und Jugendlichen – eine zentrale Rolle innerhalb einer modernen multimodalen Schmerztherapie (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" 2022). Aus diesem Grund sollen im folgenden Abschnitt die Möglichkeiten eines Einsatzes dieser Verfahren im Bereich der rekonstruktiven Operationen einer LKGF diskutiert werden.

Evidenzbasierte Empfehlung (77)		
Lokalanästhesie bei Korrektur von Lippen- oder Gaumenfehlbildungen		
<p><b>Eine Infiltration des Operationsgebietes mit Lokalanästhetika <u>sollte</u> bei der Korrektur von Lippen- oder Gaumenfehlbildungen zu Operationsbeginn erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 13/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	Konsens	↑
<p><b>Literatur: (Kalmar et al. 2022; Jha et al. 2013)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt Schmerzen:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Bedarf an Schmerzmedikation und Narkotika intra- und postoperativ:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖</p>		

Anhand der Literaturrecherche konnten eine prospektiv randomisierte klinische Studie und eine retrospektive Analyse zum Thema ermittelt werden. In der klinischen Studie wurden die Effekte einer Infiltration mit Ketamin oder/und Bupivacain hinsichtlich der postoperativen Schmerzsymptomatik, Dysphagien oder Schlafstörungen nach Gaumenspaltverschluss untersucht (Jha et al. 2013) – (Qualität der Evidenz Jha et al. 2013: niedrig ⊕⊕⊖⊖). Eine Kontrollgruppe war nicht Bestandteil des Studiendesigns. Die Gabe beider Anästhetika führte zu positiven Effekten, jedoch wurden bei Infiltration mit Ketamin signifikant niedrigere Schmerz-Scores sowie weniger Dysphagiesymptome und Schlafstörungen beobachtet als nach Infiltration mit Bupivacain.

In der retrospektiven Untersuchung wurde der Einfluss des Einsatzes von Lidocain und Bupivacain zur Wundinfiltration bei der chirurgischen Korrektur von isolierten Lippenspalten untersucht (Kalmar et al. 2022) – (Qualität der Evidenz Kalmar et al. 2022: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Der primäre Outcome-Parameter war hier die Notwendigkeit einer postoperativen Opioid-Gabe. Beim kombinierten Einsatz der beiden Lokalanästhetika (LA) wurden signifikant weniger Opiode verabreicht als bei isolierter Verwendung eines der beiden LA, wenngleich auch hier keine Kontrollgruppe untersucht wurde.

Gemäß der bereits vorgestellten S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ soll eine Wundrandinfiltration mit langwirksamen LA bei geeigneten Eingriffen durchgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen bestehen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" 2022). In Anlehnung an die bestehende Leitlinie und der klinischen Relevanz der Endpunkte der Studien schlägt die Leitliniengruppe trotz niedriger Evidenzqualität die Infiltration des Operationsgebietes mit Lokalanästhesie bei geeigneten Eingriffen zu Operationsbeginn bei Korrektur von LKGF vor.

Einschränkend zum perioperativen Einsatz von Infiltrationsanästhesien bei der Rekonstruktion von Lippenspalten stellten die Autoren einer klinischen Untersuchung aus 1999 bereits fest, dass Infiltrationsanästhesien im OP-Bereich zu einer negativen Beeinflussung des ästhetischen Behandlungsergebnis-

ses führen können (Prabhu et al. 1999). Aus diesem Grund und aus Gründen einer verlängerten Wirksamkeit der Anästhesiewirkung empfehlen die Autoren der gleichen Studie eher den Einsatz von infraorbitalen Nervenblockaden (Prabhu et al. 1999).

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (78)</b>		
<b>Blockade des N. infraorbitalis bei Lippenspaltverschluss</b>		
<b>Bei der Operation zur Korrektur einer Lippenspalte <u>sollte</u> der zusätzliche Einsatz einer Blockade des N. infraorbitalis erfolgen.</b> Abstimmung: 14/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
<b>Literatur: (Feriani et al. 2016; Pfaff et al. 2022; Morzycki et al. 2022)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Schmerzen:</b> moderat ⊕⊕⊕⊖		
<b>Endpunkt Bedarf an Schmerzmedikation und Narkotika:</b> moderat ⊕⊕⊕⊖		

Mittels einer Blockade im Bereich des Foramen infraorbitale (INB) werden das gesamte Hautareal zwischen dem unteren Augenlid und der Oberlippe sowie Teile des Alveolarfortsatzes und des Gaumens anästhesiert (Mesnil et al. 2010).

Bezüglich der alleinigen INB existiert eine Cochrane Analyse aus dem Jahr 2016, in der insgesamt acht Studien mit 353 Patienten untersucht wurden: Es zeigte sich, dass die Durchführung einer INB bei Korrektur einer Lippenspalte zu einer verlängerten Analgesie, niedrigeren Schmerzscores sowie einem geringeren postoperativen Bedarf an Analgetika führte (Feriani et al. 2016). Insgesamt wiesen die eingeschlossenen Studien jedoch nicht nur einen geringen Stichprobenumfang und eine große methodische Heterogenität auf, sondern enthielten zudem in den meisten Fällen keine Angaben zur Randomisierung.

In einer Meta-Analyse von Pfaff und Kollegen wiederum wurde die Wirksamkeit einer INB bzw. verschiedener anderer Nervenblockaden beim Verschluss von Lippen- oder Gaumenfehlbildungen hinsichtlich der perioperative Schmerzreduktion untersucht (Pfaff et al. 2022). Beim Verschluss isolierter Lippenspalten konnten mittels INB signifikant geringere Schmerz-Scores und eine längere Analgesie im Vergleich zu einer Placebo-Gabe ermittelt werden. Bei der operativen Korrektur von Gaumenfehlbildungen wiederum wurde unter maxillären oder palatinalen Nervenblockaden eine längere Analgesie beobachtet (Pfaff et al. 2022).

In einer weiteren Meta-Analyse wurde ebenfalls die Effektivität einer INB bei der Korrektur von Lippenspalte oder anderer Nervenblockaden bei chirurgischer palatinaler und velarer Rekonstruktion untersucht (Morzycki et al. 2022). Hier konnte ebenfalls eine höhere postoperative Analgesiedauer bei der INB zum Verschluss von isolierten Lippenspalten sowie bei maxillären/palatinalen Nervenblockaden bei der chirurgischen Korrektur im Gaumenbereich ermittelt werden. Die Notwendigkeit einer postoperativen Opioid-Gabe war bei der INB signifikant reduziert, während dieser Effekt bei palatinalen Nervenblockaden nicht beobachtet wurde. In allen analysierten Studien wurden keine unerwünschten Nebeneffekte beobachtet.

Beim Vergleich der Wirksamkeit der INB mit Bupivacain als LA oder der intravenösen Gabe von Fentanyl konnten in einer Placebo-kontrollierten Studie bei der INB signifikant reduzierte Schmerz-Scores, schnellere Aufwachzeiten und eine Reduktion der Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme beobachtet werden (Rajamani et al. 2007). Eine zweite Studie zum Thema konnte jedoch keinen Unterschied in Bezug auf die postoperativen Schmerz-Scores und die Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme identifizieren (Simion et al. 2008). Der Zusatz von Clonidin als Adjuvans zur Regionalanästhesie scheint auch bei dieser Art von Blockade die Wirkung zu verlängern (Jindal et al. 2011). Im Vergleich mit einer suprazygomatischen Nervenblockade (sNB, siehe folgender Abschnitt) (Mesnil et al. 2010) ist die INB hinsichtlich der Analgesie bei der Korrektur einer kombinierten LKGF bzw. isolierter Gaumenfehlbildungen jedoch unterlegen (Echaniz et al. 2019).

Die Qualität der Evidenz zum Einsatz einer INB bei der chirurgischen Korrektur einer LKGF ist als insgesamt niedrig einzustufen. Auch ist aufgrund der Studienlage davon auszugehen, dass die INB keine ausreichende Wirktiefe bei der chirurgischen Intervention in den posterioren Anteilen des Gaumens entfaltet (Echaniz et al. 2019). Dennoch scheint die INB sich insbesondere bei Korrektur einer isolierten Lippenspalte positiv auf das postoperative Schmerzniveau auszuwirken. Bei einer isolierten Lippenpalatkorrektur sollte diese daher durchgeführt werden.

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (79)</b>		
<b>Bilaterale suprazygomatische Nervenblockade</b>		
<b>Eine bilaterale suprazygomatische Nervenblockade <u>kann</u> bei der chirurgischen Korrektur von kombinierten LKGF und insbesondere bei Rekonstruktionseingriffen im Bereich des Gaumens erfolgen.</b>	<b>Konsens</b>	<b>↔</b>
Abstimmung: 13/0/1 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Chiono et al. 2014; Mostafa et al. 2018; Oberhofer et al. 2021)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Schmerzen:</b> moderat ⊕⊕⊕⊖		
<b>Endpunkt Bedarf an Schmerzmedikation und Narkotika:</b> moderat ⊕⊕⊕⊖		

Ziel einer suprazygomatischen Nervenblockade (sNB) ist die sensorische Reizblockade des N. maxillaris, des zweiten Astes des Nervus trigeminus (Mesnil et al. 2010). Er tritt durch das Foramen rotundum aus der Schädelbasis aus, verläuft nach ventro-lateral durch die Fossa pterygopalatina und verlässt den knöchernen Schädel durch das Foramen infraorbitale, um dort sensibel das gesamte Hautareal zwischen dem unteren Augenlid und der Oberlippe sowie Teile des Alveolarfortsatzes und des Gaumens zu versorgen (Mesnil et al. 2010). Während die INB aufgrund des Versorgungsgebietes des N. infraorbitalis für eine ausreichende Analgesie bei der chirurgischen Korrektur von Lippenfehlbildungen sorgen kann, eignet sie sich nicht zur Anästhesie der posterioren Anteile des Gaumens (Molliex et al. 1996). Dort scheint der Einsatz einer maxillären Nervenblockade bei Erwachsenen und Kindern eher eine effektivere Methode bei chirurgischen Eingriffen bei der Rekonstruktion von Gaumenfehlbildungen darzustellen, der Zugang für die Nervenblockade kann sowohl unterhalb (infrazygomatisch), als auch oberhalb des Jochbogens (suprazygomatisch) erfolgen (Mesnil et al. 2010; Chiono et al. 2014).

Der infrazygomatische Zugang wird regelhaft im Rahmen der symptomatischen Behandlung von Trigeminalneuralgien bei Erwachsenen eingesetzt, ist aber mit Komplikationen wie der Penetration der Orbita oder einer akzidentellen Punktion der Arteria maxillaris verbunden (Molliex et al. 1996; Singh et al. 2001). Da zudem der zweite Molar eine anatomische Orientierung beim infrazygomatischen Zugang darstellt und dieser bei pädiatrischen Patienten in der Regel noch nicht in die Mundhöhle durchgebrochen ist, scheint die sNB die Methode der Wahl bei operativen Eingriffen im Gaumenbereich von Kindern zu sein (Chiono et al. 2014).

Insgesamt konnten bzgl. der Wirkung des sNB im Bereich der LKGF-Korrektur vier klinische Studien identifiziert werden (Chiono et al. 2014; Abu Elyazed und Mostafa 2018; Mostafa et al. 2018; Mostafa et al. 2020): Eine beidseitige sNB (mit und ohne zusätzliche palatinale Nervenblockaden) führte bei der chirurgischen Korrektur einer LKGF bei Kindern zu niedrigeren Schmerz-Scores, einer schnelleren Nahrungsaufnahme sowie zu einem geringeren Analgetika-Bedarf im Vergleich zur alleinigen Allgemeinanästhesie ohne zusätzliche Regionalanästhesie (Abu Elyazed und Mostafa 2018). In einer Placebo-kontrollierten Studie konnte zudem gezeigt werden, dass eine sNB mit Ropivacain den zusätzlichen postoperativen Opioid-Bedarf senkt (Chiono et al. 2014), zudem konnte ein ebenfalls günstiger Effekt der Kombination von Ropivacain und Dexmedetomidin nachgewiesen werden (Mostafa et al. 2020). Ein Vergleich verschiedener langwirksamer LA vom Amid-Typ (Levobupivacain vs. Bupivacain) hatte in einer weiteren Studie keinen Einfluss auf postoperative Schmerz-Scores, führte aber auch nicht zu ernsthaften Komplikationen (Mostafa et al. 2018).

Die Ergebnisse des systematisches Reviews von Oberhofer und Kollegen bestätigen die guten und zudem langanhaltenden postoperativen analgetischen Effekte durch eine sNB (Oberhofer et al. 2021). Aufgrund der Tatsache, dass die Durchführung einer bilateralen suprazygomatischen Nervenblockade im deutschsprachigen Raum bisher nur einen sehr geringen Stellenwert aufweist, wurde jedoch entsprechend nur eine schwache Empfehlung hierfür ausgesprochen.

#### 7.5.4 Postoperative Überwachung

Evidenzbasierte Empfehlung (80)		
Postoperative Überwachung		
<b>Dauer und Modalität der postoperativen Überwachung, wie beispielsweise eine geplante Aufnahme auf eine pädiatrische Intensivstation, <u>soll</u> von individuellen Faktoren des zu operierenden Kindes, dem Operationsverlauf und dem Risiko des Auftretens von potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen abhängig gemacht werden.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑↑</b>
Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Scott et al. 2023)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Komplikationen:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		

Zur Frage der Modalität einer postoperativen Verlegung nach Korrektur einer LKGF findet sich nur eine retrospektive Analyse von Daten von insgesamt 464 Kindern zur Operation einer Gaumenfehlbildung. Die Häufigkeit von geplanten (7,4%) und ungeplanten (1,8%) Aufnahmen auf eine pädiatrische Intensivstation (engl. pediatric intensive care unit, PICU) war insgesamt niedrig. Jedoch zeigten Kinder mit syndromalen Fehlbildungen eine höhere Rate an PICU-Aufnahmen (Scott et al. 2023). Im Vergleich mit einer gemischten Population von Kindern nach einem Eingriff in Allgemeinanästhesie scheint der Wert bei Kindern nach Korrektur einer LKGF bzgl. einer ungeplanten PICU-Aufnahme etwas höher zu liegen (Mitchell et al. 2016; Gibson et al. 2014). Insbesondere das Auftreten von respiratorischen Störungen und Verlegungen des Atemwegs sind gefürchtete, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen nach Korrektur einer LKGF (Paine et al. 2016). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer individuellen Planung anhand der Patienten-eigenen Risikofaktoren sowie unter Berücksichtigung der institutionellen Rahmenbedingungen und Ressourcen, wie beispielsweise dem Vorhandensein einer Kinderklinik mit pädiatrischer Intensivstation oder der personellen Ausstattung. Die S1-Leitlinie „Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit und ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management“ hat bereits verschiedene relevante Komorbiditäten identifiziert, die Kinder ggf. für eine intensivierete Überwachung qualifizieren und die aufgrund des vergleichbaren Komplikations-Portfolios sicherlich auch eine gewisse Übertragbarkeit auf die operative Rekonstruktion von LKGF zulassen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management" 2020). Hierunter fallen insbesondere das Vorhandensein von Atemantriebsstörungen, einer Chiari-2-Malformation, einer chronischen Lungenerkrankung, eines Herzfehlers, einer Mukopolysaccharidose, einer muskuloskelettalen oder neuromuskulären Erkrankung, eines Prader-Willi-Syndroms, einer Sichelzellanämie oder einer Trisomie 21 (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management" 2020).

Abgesehen von der bereits vorgestellten retrospektiven Analyse der Daten von Scott und Kollegen (Scott et al. 2023) existieren jedoch keine Daten, die spezifisch für Kinder sind, die sich der Korrektur einer LKGF unterziehen mussten.

Unter der Maßgabe der präzisen Einschätzung von individuellen Faktoren des zu operierenden Kindes, dem Operationsverlauf und dem Risiko des Auftretens von potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen sowie der Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses wird von der Leitliniengruppe trotz sehr niedriger Evidenz eine starke Empfehlung zur individuellen Handhabung von Dauer und Modalität der postoperativen Überwachung gegeben.

### 7.5.5 Perioperative Anwendung von Tranexamsäure

<b>Evidenzbasiertes Statement (81)</b>	
<b>Einsatz von Tranexamsäure</b>	
<p><b>Eine Empfehlung zum Einsatz von Tranexamsäure zur operativen Rekonstruktion einer LKGF kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht abgegeben werden.</b></p> <p>Abstimmung: 14/0/1 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<b>Konsens</b>
<p><b>Literatur: (Arantes et al. 2017; Durga et al. 2015; Shafa et al. 2021; Kim et al. 2023; Jamshaid et al. 2023; Lourijsen et al. 2023)</b></p>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt (postoperative) Komplikationen: niedrig ⊕⊕⊖⊖</b></p>	

Der intra- und perioperative Einsatz von Tranexamsäure (TXA) ist auch im Bereich der Chirurgie im Kopf- und Halsbereich weit verbreitet (Alsubaie et al. 2022). Hinsichtlich des Einsatzes des Medikaments bei Korrektur einer LKGF sind bisher jedoch nur sehr wenige Daten verfügbar. So konnte in zwei Studien mit jeweils 66 bzw. 65 Patienten kein signifikanter Einfluss der Gabe von TXA auf den intraoperativen Blutverlust gezeigt werden (Arantes et al. 2017; Durga et al. 2015). In einer dritten Studie, die wiederum innerhalb einer Grundgesamtheit von 80 Patienten vier verschiedene Behandlungsgemeinschaften verglich (Placebo, TXA 5 mg/kgKG, 7,5 mg/kgKG, 10 mg/kgKG, n=20 pro Gruppe), wurde ein signifikanter Unterschied des intraoperativen Blutverlustes zwischen der Kontrollgruppe und den Interventionsgruppen (die bzgl. des Endpunktes wiederum keine Unterschiede untereinander aufwiesen) beobachtet (Shafa et al. 2021). Insgesamt war die Qualität der Evidenz der drei genannten Studien aber aufgrund zahlreicher methodologischer Auffälligkeiten und Limitationen als niedrig bis sehr niedrig einzustufen.

Ferner liegen zum Einsatz von TXA im Bereich der Kopf- und Hals-Chirurgie vor allem Daten zu Erwachsenen vor, die zwar größtenteils sehr gut im Sinne eines SR oder einer Meta-Analyse aufbereitet sind (Alsubaie et al. 2022; Kim et al. 2023; Jamshaid et al. 2023; Lourijsen et al. 2023), jedoch aufgrund der Heterogenität der Eingriffe und Anwendungs-Modalitäten der TXA (oral, intravenös oder topisch) nur wenig Möglichkeiten zur Übertragung der Ergebnisse auf den Einsatz im Bereich der Korrektur einer LKGF im Säuglings- und Kindesalter erlauben.

### 7.5.7 Operation in spezialisiertem Zentrum

<b>Konsensbasierte Empfehlung (82)</b>		
<b>Korrektur von LKGF in spezialisierten Zentren</b>		
<p><b>Aufgrund der zu erwartenden Atemwegskomplikationen und erwartbar schwierigen Atemwegen <u>sollte</u> die Korrektur einer LKGF nur in einem „Zentrum mit adäquater kinderanästhesiologischer Expertise und altersentsprechender organisatorischer, personeller und apparativer Ausstattung und Infrastruktur“ erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 15/0/0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<p><b>starker Konsens</b></p>	<p><b>↑</b></p>
<p><b>Weiterführende Literatur: (Park et al. 2022; Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Management des erwarteten schwierigen Atemwegs beim Kind" 2021)</b></p>		
<p><b>Expertenkonsens</b></p>		

Die Versorgungsstufe der operierenden Klinik ist sicherlich auch in Bezug auf die Korrektur einer LKGF relevant. Die Literatur-Recherche zu dieser Fragestellung ergab als einen einzigen Treffer eine retrospektive Untersuchung bei Operationen einer isolierten kindlichen Lippenspalte. Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich postoperativer Komplikationen unabhängig davon, ob der Eingriff stationär oder ambulant erfolgte (Park et al. 2022). Bei der durchführenden Klinik wiederum handelte es sich um eine US-amerikanische Universitätsklinik. Daten zur Versorgungsqualität von nicht-universitären Kliniken existieren bisher nicht (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management" 2020).

Problematisch ist bei Kindern zur primären Rekonstruktion einer LKGF – wie bereits bei der Frage nach der Modalität der postoperativen Versorgung (siehe oben) dargestellt – neben dem Atemwegsmanagement vor allem die postoperative Phase, in der potenziell lebensbedrohliche Komplikationen im Bereich des Atemwegs auftreten können (Paine et al. 2016). Daher wird bezugnehmend auf die zentralen Aussagen der bereits vorgestellten S1-Leitlinien „Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management“ sowie „Management des erwarteten schwierigen Atemwegs beim Kind“ empfohlen, dass aufgrund möglicher Atemwegskomplikationen die Korrektur einer LKGF nur in einem „Zentrum mit adäquater kinderanästhesiologischer Expertise und altersentsprechender organisatorischer, personeller und apparativer Ausstattung und Infrastruktur erfolgen“ sollte (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Management des erwarteten schwierigen Atemwegs beim Kind" 2021).



## 7.6 Zahnärztliche Versorgung

### 7.6.1 Einleitung

Obwohl negative Auswirkungen einer LKGF auf die gesundheits- und mundgesundheitsbezogene Lebensqualität von Kindern und Erwachsenen wiederholt belegt wurden (Queiroz Herkrath et al. 2015; Antonarakis et al. 2013) werden im Kindesalter keine über die regelmäßige halbjährliche Untersuchung hinausgehenden zahnärztlichen Kontrollen als erforderlich eingeschätzt. Ziel ist es, durch regelmäßige interdisziplinäre Kontrollen, unter anderem durch Zahnärzte und Fachzahnärzte für Kieferorthopädie und der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, die Mund- und Zahngesundheit betreffende Probleme frühzeitig zu identifizieren.

Auch im Erwachsenenalter besteht bei Patienten mit LKGF jedoch häufig eine komplexe Ausgangssituation für eine prothetische Versorgung im rekonstruierten Spaltbereich.

#### 7.6.1.1 Schlüsselfragen

In diesem Kapitel wurde daher die folgende Schlüsselfrage bearbeitet:

**PICO Nr. 42:** *Ist eine festsitzende prothetische Versorgung für erwachsene Patienten mit LKGF effektiver als eine herausnehmbare Versorgung?*

### 7.6.2 Prothetische Versorgung

Evidenzbasierte Empfehlung (83)		
Prothetische Lückenversorgung im Spaltbereich		
Bei erwachsenen Patienten mit LKGF <u>sollte</u> eine festsitzende prothetische Versorgung der Lücke im Spaltbereich erfolgen.	Konsens	↑
Abstimmung: 13 / 1 / 1 (ja, nein, Enthaltung)		
Literatur: (Sales et al. 2019; Papi et al. 2015)		
Qualität der Evidenz:		
Endpunkt Survival der Restaurationen: niedrig ⊕⊕⊖⊖		
Endpunkt Oral Health Quality of Life: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		

<b>Evidenzbasiertes Statement (84)</b> <b>Implantatprothetische Versorgung im Kieferspaltbereich</b>	
<p><b>Implantatprothetische Versorgungen im rekonstruierten Kieferspaltbereich haben eine gute Survivalrate (93% nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 60,5 Monaten) und erzielen eine hohe Patientenzufriedenheit.</b></p> <p>Abstimmung: 16 / 0 / 0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<b>starker Konsens</b>
<b>Literatur: (Sales et al. 2019; Papi et al. 2015)</b>	
<p><b>Qualität der Evidenz:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt:</b> Survival der Restaurationen</p> <p><b>Qualität der Evidenz:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt:</b> Oral Health Quality of Life</p>	

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (85)</b> <b>Implantatprothetische Versorgung im Kieferspaltbereich</b>		
<p><b>Die Implantation <u>sollte</u> vier bis sechs Monate nach einer eventuellen Knochen transplantation erfolgen.</b></p> <p>Abstimmung: 16 / 0 / 0 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
<b>Literatur: (Sales et al. 2019; Papi et al. 2015)</b>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b> niedrig ⊕⊕⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt:</b> Survival der Restaurationen</p>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (86)</b> <b>Adhäsivbrücken zum Lückenschluss als Alternative</b>		
<p><b>Ist bei erwachsenen Patienten mit LKGF eine implantatprothetische Versorgung nicht gewünscht oder möglich, <u>sollten</u> bevorzugt minimal invasive einflügelige Adhäsivbrücken zum Lückenschluss verwendet werden.</b></p> <p>Abstimmung: 15/1/3 (ja, nein, Enthaltung)</p>	<b>Konsens</b>	<b>↑</b>
<b>Expertenkonsens</b>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (87)</b>		
<b>Versorgung mit Adhäsivbrücken</b>		
Zum Ersatz fehlender Zähne im Spaltbereich <u>kann</u> die minimal invasive Versorgung mit Adhäsivbrücken empfohlen werden. Einflügelige Adhäsivbrücken haben im Vergleich zu zweiflügeligen Adhäsivbrücken eine signifikant höhere Überlebensrate.  Abstimmung: 15/0/3 (ja, nein, Enthaltung)	Konsens	↔
<b>Expertenkonsens</b>		

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (88)</b>		
<b>Herausnehmbare prothetische Versorgung</b>		
Eine herausnehmbare prothetische Versorgung <u>kann</u> als Interimslösung vor Abschluss des Wachstums oder Abschluss der chirurgischen Behandlung eingesetzt werden. Weitere Indikationen <u>können</u> sich unter anderem bei ausgeprägten Weichgewebedefiziten, multiplen oronasalen Fisteln oder ausdrücklichem Patientenwunsch ergeben.  Abstimmung: 16/0/0 (ja, nein, Enthaltung)	starker Konsens	↔
<b>Literatur: (Papi et al. 2015)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		
<b>Endpunkt:</b> Oral Health Quality of Life		

Sowohl die adhäsiv- als auch die implantatprothetische Versorgung des Spaltbereichs zur oralen Rehabilitation von Patienten mit LKGF sind seit vielen Jahren etablierte und erfolgreiche Konzepte. Multiple Studien zeigen gute Überlebensraten für Adhäsivbrücken (Clerc et al. 2023) und Zahnimplantate in dieser Patientengruppe. Zuletzt wurde 2019 eine systematische Übersichtsarbeit veröffentlicht, die eine Implantatüberlebensrate von 93 % nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 60,5 Monaten postulierte (Sales et al. 2019). Es wird hier jedoch weiterhin eine mangelnde Anzahl von qualitativ hochwertigen Studien mit geringem Verzerrungsrisiko angegeben (Sales et al. 2019; Wermker et al. 2014). Aufgrund der homogenen und konsistenten Aussagen der vorliegenden Studien, der seit vielen Jahren erfolgreich etablierten Konzepte des festsitzenden Zahnersatzes und Patientenpräferenzen wird trotz niedriger Qualität der Evidenz von der Leitliniengruppe eine Empfehlung abgegeben.

Das ästhetische Ergebnis der periimplantären Weichgewebe ist zumeist zufriedenstellend, wenn auch noch nicht gleichwertig zu dem Ergebnis von Patienten ohne LKGF (Landes et al. 2012; Alberga et al. 2020). Um die postoperativen Ergebnisse zu verbessern, wurde zuletzt ein kombinierter Score vorgeschlagen, der Knochenniveau, Qualität der Weichgewebe und Kooperation der Patienten integriert und eine gezielte Selektion von Patienten mit LKGF zur Implantation erlauben soll (Savoldelli et al. 2022). Eine Validierung an einem größeren Patientenkollektiv steht noch aus.

Einflügelige Adhäsivbrücken zum Ersatz von einzelnen nicht angelegten Zähnen können schon im frühen Wechselgebiss verwendet werden, da hierbei die permanenten Zähne nicht oder nur minimal abgeschliffen werden müssen und aufgrund einer fehlenden Verblockung auch keine Wachstumshemmung verursachen. Ein weiterer Vorteil von adhäsiv befestigtem Zahnersatz ist die einfache Reversibilität im Gegensatz zu anderen Verfahrensweisen (Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich "Zahnimplantatversorgungen bei multiplen Zahnnichtanlagen und Syndromen" 2016).

In einem Systematic Review von Terheyden und Wüsthoff fand sich für die konventionelle prothetische Versorgung bei Nichtanlagen eine deutlich schlechtere Überlebensrate der Restaurationen (SR 60,2%, Annual failure rate 5,144%) bei reduzierter Zufriedenheit der Patienten im Vergleich zu implantatgetragenen Lösungen, Autotransplantationen oder Milchzahnerhalt (Terheyden und Wüsthoff 2015).

Das auf dem Literaturstand von Anfang 2015 basierende Review von Terheyden und Wüsthoff differenziert zwischen implantatprothetischer und konventioneller prothetischer Therapie, ohne diese in herausnehmbare oder festsitzende bzw. invasive und minimal invasive Verfahren zu differenzieren (Terheyden und Wüsthoff 2015). Neuere Arbeiten zu einflügeligen Adhäsivbrücken zum Schneidezahnersatz zeigen sowohl bei Verwendung von Metallkeramik (Botelho et al. 2014; Botelho et al. 2016) als auch von Zirkonoxidkeramik (Kern et al. 2017) exzellente Überlebensraten von deutlich über 90% nach 10 Jahren, die die von Kronen auf Implantaten übertreffen (Jung et al. 2012). In einer Arbeit mit über 100 Restaurationen wurden Adhäsivbrücken zum Ersatz von nichtangelegten Schneidezähnen und solche zum Ersatz von aus anderen Gründen verlorengegangenen Zähnen verglichen (Kern et al. 2017). Adhäsivbrücken zum Ersatz von nichtangelegten Schneidezähnen wiesen mit 98,5 % nach 10 Jahren die höchsten Erfolgsraten auf. In dieser Studie wurde allerdings nicht zwischen Nichtanlagen im Frontzahnbereich bei Patienten mit und ohne LKGF differenziert.

Eine Einzelstudie von Papi et al. vergleicht die Auswirkungen verschiedener prothetischer Versorgungsmöglichkeiten (herausnehmbare prothetische Versorgung, festsitzende prothetische Versorgung, implantatgetragene Prothetik) auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit LKGF (Papi et al. 2015). Diese wurde anhand des Oral Health Impact Profile (OHIP-49) und des Cleft Evaluation Profile (CEP) bestimmt. Hier zeigte sich in allen Items die höchste Zufriedenheit nach Implantatversorgung, gefolgt von festsitzenden prothetischen Versorgungen. Bei herausnehmbarer prothetischer Versorgung ergab sich eine statistisch signifikant geringere mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. Exemplarisch wird für die Subgruppe „Functional Limitations“ im OHIP-49 für herausnehmbare Versorgungen ein Durchschnittswert von 17,5 bestimmt, für festsitzende Versorgungen von 7,36 und für implantatgetragene Versorgungen ein Wert von 4,28. Im CEP wird für das Item „Appearance of the teeth“ für herausnehmbare Versorgungen ein Durchschnittswert von 4,1 auf der Likertskala, für festsitzende Versorgungen ein Wert von 2,5 und für implantatgetragene Versorgungen ein Wert von 1,76 bestimmt. Ähnliche Konstellationen zeigen sich in allen Subkategorien.

Die Autoren beschreiben jedoch nicht, wie die Einteilung der Gruppen zustande kam. Da davon auszugehen ist, dass herausnehmbare Lösungen eher bei Patienten mit komplexerer Ausgangssituation und größeren Gewebedefekten gewählt wurden, besteht an dieser Stelle ein gewisses Verzerrungspotential (Papi et al. 2015).

## 8 Psychosoziale Unterstützung und Organisation der Therapie

### 8.1.1 Einleitung

Die Geburt eines Kindes mit Lippen-, Kiefer- oder Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung stellt betroffene Familien vor enorme Herausforderungen: Sie müssen sich an die neue Situation adaptieren, einen Überblick über die Behandlung verschaffen, das Kind ausreichend ernähren und sich über die ihnen zustehenden Unterstützungsmöglichkeiten informieren. Dabei ist eine möglichst rasche Akzeptanz der Situation durch die Eltern oder nächsten Bezugsperson(en) entscheidend für die spätere Selbstwahrnehmung des Kindes. Nur ein Kind, welches sich von seinen Eltern geliebt und so akzeptiert fühlt, wie es ist, kann sich normal entwickeln (Schuster et al. 2003).

Dass die psychische Gesundheit, das Selbstempfinden und mögliche Schwierigkeiten von Eltern von Kindern mit LKGF eine herausragende Stellung einnimmt, zeigt die Quantität der durchgeführten Studien zum Thema. Gefühle von Schock, Wut, Angst, Schuld, Trauer und Sorge der Eltern, aber auch der Wunsch von Eltern, Gefühle zu teilen und professionelle Hilfe im Umgang mit ihren Emotionen zu erhalten, wird in vielen Studien als zentrales Ergebnis herausgestellt (Nelson et al. 2012). Aufgrund der komplexen Thematik und komplizierten Quantifizierbarkeit gibt es wenig methodisch hochwertige und randomisierte Untersuchungen, sodass sich das Aussprechen von klinischen Empfehlungen als schwierig erweist.

In Deutschland verfolgt die Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. (Wolfgang-Rosenthal-Gesellschaft) das Ziel, durch Information, Unterstützung und Beratung während der Schwangerschaft und nach der Geburt eine optimale Betreuung im medizinischen und psychosozialen Bereich sowie ein besseres Miteinander von Eltern mit therapeutischen Fachkräften und die Aufklärung der Öffentlichkeit zu bewirken (<https://www.lkg-selbsthilfe.de/>).

Um eine adäquate und ressourcenorientierte Unterstützung der Eltern und der Betroffenen gewährleisten zu können, stellt sich die Frage nach einer zentralisierten Behandlung. Dabei sind Kriterien für die multidisziplinäre Zusammensetzung der Teams, die Qualifikationen der Teammitglieder, die Durchführung von Qualitätskontrollen und die einheitliche Datenerfassung zu diskutieren. Eine bestmögliche Betreuung von Kindern mit LKGF und deren Eltern wird durch Frederick et al. beschrieben (Frederick et al. 2022).

Abhängig von der Behandlungsphase und der individuellen Situation des Patienten und der Eltern sind folgende Fachbereiche beteiligt, wobei es nicht erforderlich ist, dass alle Teammitglieder zu jedem Zeitpunkt der Behandlung anwesend sind. Die Hauptaufgabe der multidisziplinären Teams besteht darin, eine umfassende und individuelle Behandlung zu gewährleisten. Ziel ist für jeden betreuten Patienten einen ganzheitlichen und effektiven Behandlungsplan zu erstellen.

*Tabelle 2 Auflistung der Fachbereiche eines multidisziplinären Teams zur Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung*

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	Humangenetik
Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde	Still-/Laktationsberatung
Phoniatrie und Pädaudiologie	Ernährungswissenschaft
Audiologie	Hebammenwissenschaft
Logopädie/Sprachtherapie	Sozialdienst
Kieferorthopädie	Psychologie
(Kinder-)Zahnheilkunde	Spezialisierte Krankenpflege
Pädiatrie/Neonatologie	Anästhesie
Gynäkologie	Radiologie

#### *8.1.1.1 Schlüsselfragen*

Folgende Schlüsselfragen wurden in diesem Kapitel bearbeitet:

**PICO Nr. 3:** *Sollte Eltern von Kindern mit LKGF regelhaft psychologische Unterstützung angeboten werden?*

**PICO Nr. 4:** *Sollte Patienten mit LKGF psychologische Unterstützung angeboten werden?*

**PICO Nr. 5:** *Sollten Patienten mit LKGF an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden?*

### 8.1.3 Empfehlungen

<b>Evidenzbasiertes Statement (89)</b>	
<b>Psychische Belastung der Eltern von Kindern mit LKGF</b>	
<b>Die aktuelle Literatur deutet auf eine erhöhte psychische Belastung und Wahrscheinlichkeit des Auftretens von psychischen Problemen bei den Eltern sowohl pränatal als auch im ersten Jahr postpartal hin. Eine pränatale Diagnose scheint die Belastung zu verringern und eine Anpassung zu unterstützen.</b>	<b>Konsens</b>
Abstimmung: 13 / 0 / 1 (ja, nein, Enthaltung)	
<b>Literatur: (Sreejith et al. 2018; Srivastav et al. 2021; Stock et al. 2020; Kumar et al. 2020; Grollemund et al. 2020)</b>	
<b>Qualität der Evidenz:</b>	
<b>Endpunkt Bedarf an psychologischer Beratung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖	
<b>Endpunkt Zufriedenheit Eltern mit Angebot/Beratung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖	
<b>Endpunkt Zeitpunkt des Angebots:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖	

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (90)</b>		
<b>Psychische Belastung der Eltern von Kindern mit LKGF</b>		
<b>Bei Eltern von Kindern mit LKGF <u>solte</u> ein regelmäßiges Screening auf psychische Probleme und konsekutiv Bedarf an Interventionen erfolgen, gerade wenn eine Diagnosestellung postnatal erfolgt.</b>	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
Abstimmung: 15 / 0 / 0 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Srivastav et al. 2021; Stock et al. 2020; Kumar et al. 2020; Grollemund et al. 2020; Sreejith et al. 2018)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt Bedarf an psychologischer Beratung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt Zufriedenheit Eltern mit Angebot/Beratung:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ bis niedrig ⊕⊕⊖⊖		
<b>Endpunkt Zeitpunkt des Angebots:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		

In den letzten Jahren zeigt sich eine Zunahme an Studienergebnissen zum Thema der psychischen Gesundheit und Belastungen von Eltern mit Kindern mit LKGF. In Zusammenschau zeigt sich die Datenlage sehr konsistent. Eine pränatale Diagnosestellung ermöglicht eine adäquate Aufklärung, Beratung und Information bezüglich des medizinischen Vorgehens inklusive Stillberatung. Studien zeigen, dass gerade Details zum Behandlungskonzept, Fütterungsmöglichkeiten, Informationen zum interdisziplinären Behandlungsteam, zur Notwendigkeit einer genetischen Beratung und zu späteren Hör- oder Sprachproblemen erforderlich sind (Young et al. 2001; Greives et al. 2017; Nelson et al. 2012) – (Qualität der Evidenz Young et al. 2001, Greives et al. 2017, Nelson et al. 2012: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Um

diesem vielseitigen Beratungsbedarf nachzukommen, erweist sich ein interdisziplinäres Team, das über schriftliche Standards verfügt, als Vorteil (Crerand et al. 2022). Um den Kontakt zu weiteren betroffenen Eltern herzustellen, sei außerdem auf Selbsthilfegruppen, beispielsweise die Wolfgang-Rosenthal-Gesellschaft (Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V.) verwiesen.

Zeitgleich besteht die Notwendigkeit eines psychosozialen Betreuungsangebots. Studien zeigen einen deutlichen Anstieg des Stresslevels und der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Depressionen und Angst bei Eltern von Kindern mit LKGF im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vom Zeitpunkt der (prä-natalen) Diagnosestellung bis ein Jahr postnatal (Srivastav et al. 2021; Stock et al. 2020; Grollemund et al. 2020; Kumar et al. 2020; Sato et al. 2021) – (Qualität der Evidenz Srivastav 2021: niedrig ⊕⊕⊖⊖; Qualität der Evidenz Stock et al. 2020, Grollemund et al. 2020, Kumar et al. 2020, Sato et al. 2021: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖). Probleme bei der Ernährung des Kindes werden als grundlegender Faktor für die psychische Belastung der Eltern herausgestellt (Srivastav et al. 2021). Eine pränatale Diagnosestellung ermöglicht dabei eine adäquate psychologische Anpassung (Grollemund et al. 2020; Scheller et al. 2020; Sreejith et al. 2018) – (Qualität der Evidenz Scheller et al. 2020, Sreejith et al. 2018: sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖) und zeigt eine höhere Zufriedenheit der Eltern. Im Konsens der Literatur deuten die Ergebnisse darauf hin, dass nach einer LKGF-Diagnose ein angemessenes psychologisches Screening beider Elternteile erforderlich ist. Zudem wird die Bedeutung einer koordinierten multidisziplinären Betreuung für die psychische Gesundheit hervorgehoben.

Des Weiteren sind für Eltern eines Kindes mit LKGF Informationen zu langfristigen Perspektiven von Bedeutung. Studien zeigen keinen Unterschied zwischen Kindern mit und ohne LKGF (Berg et al. 2016). Insgesamt können Daten zu den langfristigen Lebensperspektiven von Kindern mit LKGF für die Eltern von Betroffenen beruhigend wirken.

Aufgrund der Konsistenz der Studienergebnisse, der Abwägung von Nutzen-Schaden-Verhältnissen und klinischen Relevanz der Endpunkte schlägt die Leitliniengruppe trotz niedriger Evidenzqualität ein regelmäßiges Screening auf psychische Probleme und konsekutiven Bedarf an Interventionen vor.

<b>Evidenzbasierte Empfehlung (91)</b>		
<b>Prävention von physischen und psychischen Problemen bei Patienten mit LKGF</b>		
<b>Patienten mit LKGF <u>sollten</u> früh und kontinuierlich durch ein multidisziplinäres Team behandelt und betreut werden, um physische und psychische Probleme früh zu erkennen und zu beheben und hiermit schwerwiegenden Einschränkungen der Lebensqualität und der psychosozialen Gesundheit vorzubeugen.</b>	<b>Konsens</b>	<b>↑</b>
Abstimmung: 12 / 0 / 2 (ja, nein, Enthaltung)		
<b>Literatur: (Branson et al. 2022; Acum et al. 2020; Al-Namankany und Alhubaishi 2018; Norman et al. 2015; Klassen et al. 2012; Hunt et al. 2005; Yusof und Mohd Ibrahim 2023; Alighieri et al. 2022; Payer et al. 2022; Mohaideen et al. 2023)</b>		
<b>Qualität der Evidenz:</b>		
<b>Endpunkt psychosoziale Probleme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		
<b>Endpunkt psychologische Probleme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		
<b>Endpunkt Lebensqualität:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖		



Evidenzbasierte Empfehlung (92)		
Erfassung der psychischen Gesundheit von Patienten mit LKGF		
<p><b>Die psychische Gesundheit von Patienten mit LKGF <u>kann</u> regelmäßig quantifizierbar und vergleichbar erfasst werden, um psychologischen Interventionsbedarf zu detektieren.</b></p> <p>Abstimmung: 13 / 0 / 2 (ja, nein, Enthaltung)</p>	Konsens	↔
<p><b>Literatur: (Branson et al. 2022; Acum et al. 2020; Al-Namankany und Alhubaishi 2018; Norman et al. 2015; Klassen et al. 2012; Hunt et al. 2005; Yusof und Mohd Ibrahim 2023; Alighieri et al. 2022; Payer et al. 2022; Mohaideen et al. 2023)</b></p>		
<p><b>Qualität der Evidenz:</b></p> <p><b>Endpunkt psychosoziale Probleme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt psychologische Probleme:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p><b>Endpunkt Lebensqualität:</b> sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p>		

Basierend auf der aktuellen Literatur kann nicht festgestellt werden, ob Patienten mit LKGF ein erhöhtes Risiko für psychosoziale oder psychologische Probleme haben und entsprechende Interventionen benötigen. Auch zur Art der Intervention oder zum Zeitpunkt ebendieser lässt sich keine evidenzbasierte Empfehlung aussprechen. Trotz der großen Anzahl von Veröffentlichungen zur psychischen Gesundheit und Lebensqualität von Patienten mit LKGF gibt es nur wenig Daten von hoher Qualität. Vereinzelt gibt es Hinweise darauf, dass Patienten mit LKGF in Bezug auf psychosoziale Gesundheit und Lebensqualität durch die Fehlbildung eingeschränkter sein könnten als nicht Betroffene (Payer et al. 2022; Alighieri et al. 2022; Hunt et al. 2005).

Die Relevanz einer standardisierten, validen und langfristigen Erfassung der psychischen Gesundheit von Patienten mit LKGF wird deutlich in Anbetracht der großen Varianz der Methoden und Ergebnisse in der bisherigen Literatur. Mittlerweile gibt es verschiedene validierte Fragebögen für den klinischen Einsatz, u.a. den CLEFT-Q (Miroshnychenko et al. 2023). Der CLEFT-Q umfasst 12 unabhängige Funktionsskalen, die das Aussehen (Gesicht, Nase, Nasenlöcher, Zähne, Lippen, Kiefer), die gesundheitsbezogene Lebensqualität (psychische, soziale, schulische und sprachliche Probleme) und die Sprachfunktion messen, sowie eine Checkliste bezüglich der Nahrungsaufnahme. Allerdings fehlen weiterhin longitudinale Studien zur Erfassung der psychischen Gesundheit von Patienten mit LKGF.

Der Schwerpunkt der aktuellen Literatur liegt auf der Erfassung und Quantifizierung von psychosozialen Problemen von Patienten mit LKGF. Weniger werden Art, Zeitpunkt und Outcome von psychologischen Interventionen untersucht. Sinnvoll scheint die Betreuung durch einen klinischen Psychologen im Rahmen der multidisziplinären Behandlung von Patienten mit LKGF, der je nach Alter und Behandlungsphase der Patienten Hilfestellung anbieten und intervenieren kann (Mohaideen et al. 2023; Hottot et al. 2023). Wie diese Betreuung sowohl medizinisch als auch wirtschaftlich effizient gestaltet werden kann, gilt es weiter zu untersuchen.

Es gibt Hinweise darauf, dass vor allem funktionelle und ästhetische Einschränkungen durch die LKGF Einfluss auf die psychische Gesundheit und Lebensqualität der Patienten haben. Ebenso wird das häufige Fehlen in der Schule aufgrund von ambulanter und stationärer Behandlung als Auslöser für soziale Probleme gewertet (Payer et al. 2022; Mohaideen et al. 2023). Da der Leidensdruck je nach Lebenssituation und biografischem Hintergrund unterschiedlich ausgeprägt sein kann, bietet sich ein regelmäßiges Screening im Rahmen der multidisziplinären Betreuung an, um etwaig erforderliche Interventionen frühzeitig zu erkennen und einleiten zu können. Die Minimierung von Komplikationen, Liegedauer, Krankheitstagen, Kontrollterminen, etc. kann demnach psychischen Problemen bei Patienten mit LKGF vorbeugen. In Zusammenschau aller Hinweise in der Literatur, der Abwägung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses und der klinischen Relevanz der Endpunkte wird eine Empfehlung zur multidisziplinären Betreuung zur Prävention von psychosozialen Problemen trotz niedriger Qualität der Evidenz ausgesprochen.

<b>Konsensbasierte Empfehlung (93)</b>		
<b>Multidisziplinäre Behandlung</b>		
<b>Patienten mit LKGF <u>sollten</u> an einem auf die Versorgung von LKGF spezialisierten Standort von einem multidisziplinären Team behandelt und über den gesamten Behandlungszeitraum betreut werden.</b>  Abstimmung: 13 / 0 / 0 (ja, nein, Enthaltung)	<b>starker Konsens</b>	<b>↑</b>
<b>Expertenkonsens</b>		

<b>Konsensbasierte Empfehlung (94)</b>		
<b>Dokumentation und Datenerfassung</b>		
<b>Die Dokumentation über den gesamten Behandlungsverlauf und die Datenerfassung <u>sollten</u> aus wissenschaftlichen und Qualitätssicherungsgründen einheitlich und zentral erfolgen.</b>  Abstimmung: 11 / 1 / 4 (ja, nein, Enthaltung)	<b>Mehrheitliche Zustimmung</b>	<b>↑</b>
<b>Expertenkonsens</b>		

Die Behandlung von Patienten mit LKGF ist komplex, langwierig und lässt sich durch die große Variabilität der Fehlbildungen schwer standardisieren. Außerdem ist die Fallzahl in Deutschland bei einer Inzidenz von 15:10 000 in Europa (European Platform on Rare Disease Registration 2023) und einer Geburtenrate von ca. 740 000 in Deutschland im Jahr 2022 (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023) mit 1110 Patienten mit LKGF/Jahr relativ gering. Die Versorgung von Patienten mit LKGF erfolgt in Deutschland an verschiedenen Standorten, die sich unter anderem stark in der Patientenzahl und im Umfang der multidisziplinären Behandlung unterscheiden. Aktuell gibt es keine zentral festgelegten Kriterien für die Bezeichnung als spezialisiertes Zentrum für die Behandlung von Patienten mit LKGF. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit mit niedergelassenen Praxen gewinnt durch Zentralisierung und konsequent längeren Anfahrtswegen für Patienten und Eltern an Bedeutung und sollte ermöglicht werden.

Sowohl in Großbritannien als auch in den Niederlanden fand über die letzten Jahrzehnte eine Zentralisierung der Versorgung von Patienten mit LKGF statt, um eine optimale Versorgung sicherzustellen. Den Anstoß hierfür gaben in Großbritannien die Ergebnisse der Eurocleft-Studie und später der CSAG-Studie (Clinical Standards Advisory Group), die suboptimale Behandlungsergebnisse bei einer dezentralisierten und niederfrequenten Versorgung zeigten (Bearn et al. 2001; Shaw et al. 1992). Durch die Gründung nationaler Gesellschaften für LKGF (Nederlandse Vereniging voor Schisis en craniofaciale afwijkingen (NVSCA), Cleft Lip and Palate Association (CLAPA)) und durch die Einführung von obligaten Standards für die Behandlung von Patienten LKGF wurde in beiden Ländern die Anzahl der Behandlungsstandorte stark reduziert (Mink van der Molen, Aebele B et al. 2021; Prahl-Andersen und Kowalski 1973). Zusätzlich wurden nationale Register für Patienten mit LKGF eingerichtet, um wichtige epidemiologische Daten zu erheben (Luijsterburg und Vermeij-Keers 2011). In Großbritannien untersuchte eine Follow-up-Studie der nationalen Gesellschaft für LKGF (Cleft Care UK (CCUK)) 15 Jahre später die Veränderungen in der Versorgung von Patienten mit LKGF. Neben einer geringeren Variabilität der angewandten chirurgischen Techniken, zeigte sich insbesondere eine Verbesserung in Bezug auf die Kieferrelation und Sprachentwicklung. In anderen Bereichen, beispielsweise bei der Prävalenz von Karies und von Hörverlust, zeigte sich durch die Zentralisierung keine Veränderung. Insgesamt hat die Zentralisierung der Versorgung von Patienten mit LKGF in Großbritannien zu einer Verbesserung der Qualität der Behandlung geführt, sodass dieses Konzept auch andernorts in Erwägung gezogen werden sollte (Ness et al. 2015).

Für eine optimale Versorgung aller Patienten ist die regelmäßige und aktuelle Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit LKGF für alle Mitglieder des multidisziplinären Behandlungsteams relevant. Ein quantifizierbarer Parameter zur Bestimmung der Erfahrung wäre die Fallzahl am jeweiligen Standort. Eine Mindestfallzahl pro Behandlungsteam könnte die Qualität und Aktualität der Versorgung sichern. Ebenso kann Erfahrung über das Erlangen von Wissen durch Teilnahme an Konferenzen und Fortbildungen sowie Hospitationen, etc. definiert werden.

Eine einheitliche, flächendeckende und langfristige Datenerfassung sowohl der klinischen als auch ambulanten Betreuung ist wünschenswert, aber aktuell noch nicht umgesetzt. Diese kann zur Qualitätssicherung, auch im internationalen Vergleich, beitragen. Eine mögliche Vorlage bieten die von der International Consortium for Health Outcome Measurement (ICHOM) erstellten Dokumentationsempfehlungen, die aktuell weltweit, aber nicht in Deutschland, in verschiedenen Kliniken Anwendung finden (Allori et al. 2017). Wichtig ist die Aufklärung von Eltern und Betroffenen über Sinn und Zweck der Dokumentation, um die Bereitschaft und Adhärenz zu gewährleisten.

## 9 Wichtige Forschungsfragen

Bei der Auswertung der systematisch recherchierten Literatur fanden die Mitglieder der Leitlinien-gruppe in vielen Bereichen Evidenzlücken, die zukünftig durch qualitativ hochwertige Studien geschlos-sen werden könnten.

Da zu vielen Fragestellungen RCTs voraussichtlich nicht sinnvoll und zeitnah umsetzbar sind, scheinen teilweise alternativ prospektive Kohorten- bzw. Registerstudien angezeigt. Eine einheitliche, langfris-tige Datenerfassung (siehe Kapitel 8) könnte dazu beitragen, anhand größerer Kollektive die Aussage-kraft der Studienergebnisse zu erhöhen.

### 9.1 Humangenetik

Die genetischen Ursachen der Entstehung von orofazialen Spaltbildungen sind Thema großer For-schungsprojekte, sind jedoch im Detail und den Wechselwirkungen noch unvollständig bekannt.

**Welche konkrete genetische Labordiagnostik sollte bei Patienten mit nichtsyndromaler orofazialer Spaltbildung angewendet werden?**

**Welche konkrete genetische Labordiagnostik sollte bei Patienten mit orofazialer Spaltbildung im syndromalen Kontext angewendet werden?**

### 9.2 Operative Rekonstruktion

**Welche Techniken sollten zur primären Lippen-/Gaumen-/Nasenrekonstruktion eingesetzt werden?**

**Zu welchem Zeitpunkt sollte(n) die Operation(en) zur primären Rekonstruktion erfolgen?**

**In welcher Reihenfolge/Kombination sollte die Rekonstruktion der anatomischen Untereinheiten er-folgen?**

**Besteht ein langfristiger Benefit durch die Gingivoperiostplastik?**

**Welches Material (autolog, allogon oder xenogen) sollte als Augmentat bei der Kieferspaltosteoplastik verwendet werden?**

**Welche Technik sollte zur sekundären Rhinoplastik verwendet werden?**

### 9.3 Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und Pädaudiologie

**Trägt eine frühzeitige Rekonstruktion des Weichgaumens vor Abschluss des ersten Lebensjahres zu einem besseren audiologischen Outcome bei?**

Aktuell existieren keine randomisierten kontrollierten Studien zum Thema, es handelt sich ausschließ-lich um Beobachtungsstudien.

**Inwieweit ist eine chronische Hörminderung bei Patienten mit LKGF im Kindes-, Jugend- und Erwach-senenalter auf chronische Tubenventilationsstörungen zurückzuführen und zu welchem Anteil han-delt es sich um eine Innenohrschwerhörigkeit?**

Patienten mit LKGF benötigen häufiger eine Hörgeräteversorgung. Die zu Grunde liegende Pathologie ist entscheidend für die langfristige Prognose, die Frequenz notwendiger HNO-ärztlicher Kontrolluntersuchungen und für eventuell erforderliche operative Interventionen.

**Sind Patienten mit LKGF trotz zur üblichen Zeit erfolgter (Septo-)Rhinoplastik anfälliger für Nasennebenhöhlenerkrankungen?**

#### 9.4 Sprachtherapie/Logopädie und velopharyngeale Insuffizienz

**Welche standardisierten Assessments der auditiv-perzeptiven Analyse stehen in der Diagnostik von LKGF zur Verfügung?**

**Welchen Untersuchungsbedingungen sind für die auditiv-perzeptive Analyse bei LKGF einzuhalten, damit die Aussagen generalisierbar sind?**

**Welche Möglichkeiten zur Beurteilung der velopharyngealen Insuffizienz gibt es für Logopäden und Sprachtherapeuten im praktischen Alltag?**

**Inwieweit beeinflussen fluktuierende Schallleitungsstörungen das sprachtherapeutische Vorgehen in der Therapie?**

**Welche diagnostischen Methoden zur Untersuchung des Saug- und Schluckverhaltens gibt es in Abgrenzung zu Fütter- oder Schluckstörungen?**

**Inwiefern kann das orofaziale Narbengewebe therapeutisch beeinflusst werden? Ergeben sich messbare funktionelle Veränderungen daraus?**

**Welche logopädisch/sprachtherapeutischen Kriterien entscheiden über den Einsatz des linguistisch-phonologischen bzw. den motor-phonetischen Ansatz?**

#### 9.5 Psychosoziale Unterstützung

**Haben Patienten mit LKGF ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Probleme und benötigen entsprechende Interventionen?**

Basierend auf der aktuellen Literatur kann nicht festgestellt werden, ob Patienten mit LKGF ein erhöhtes Risiko für psychosoziale Probleme haben und entsprechende Interventionen benötigen. Auch zur Art der Intervention oder zum Zeitpunkt ebendieser lässt sich keine evidenzbasierte Empfehlung aussprechen. Allerdings fehlen weiterhin longitudinale Studien zur Erfassung der psychischen Gesundheit von Patienten mit LKGF.

## 10 Informationen zu dieser Leitlinie

### 10.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

#### 10.1.1 Koordination und Kontaktadresse

**Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Bernd Lethaus**

Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Tübingen, Osianderstr. 2-8, 72076 Tübingen

Telefon: 07071 29-86174

Faxnummer: 07071 29-3481

#### 10.1.2 Autoren

**Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus

Dr. Dr. Anna Katharina Sander

**Co-Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Alexandra Blöck

Dr. Annemarie Fritz

Prof. Dr. Dr. Michael Krimmel

PD Dr. Elisabeth Mangold

Prof. Dr. Tobias Piegeler

Prof. Dr. Christian Poets

Svenja Werle

#### 10.1.3 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

*Tabelle 3 Beteiligte Fachgesellschaften mit mandatierten Mitgliedern der Leitliniengruppe*

Fachgesellschaft	Abkürzung	Mandatstragende	IE liegt vor
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus	Ja
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	DGZMK	Prof. Dr. med. dent. Bert Braumann	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie	DGKFO	Prof. Dr. med. dent. Bert Braumann	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie	DGHNO-KHC	Prof. Dr. Dirk Beutner	Ja

Fachgesellschaft	Abkürzung	Mandatstragende	IE liegt vor
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie	DGPP	Dr. med. Jana-Christiane Koseki	Ja
Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin	DGAI	Prof. Dr. Tobias Piegeler	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin	DGKiZ	Prof. Dr. Christian Hirsch	Ja
Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen	DGPRÄC	Prof. Dr. Stefan Langer	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	PD Dr. Ingo Gottschalk	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	DGKJ	Prof. Dr. Christian Poets	Ja
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	GfH	PD Dr. Elisabeth Mangold	Ja
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.	dbs	Prof. Dr. Sandra Neumann	Ja
		Bernd Frittrang	Ja
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	dbl	Alexandra Blöck	Ja
		Dr. Ulrike Wohlleben	Ja
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin	AKOPOM	Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter	Ja
Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK	AfG	Prof. Dr. Michael Wolf	Ja
Verband medizinischer Fachberufe	VMF	Sylvia Gabel	Ja
		Marion Schellmann	Ja
Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin	DGPZM	Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni	Ja
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin	DGÄZ	Prof. Dr. mult. Robert Sader	Ja

Fachgesellschaft	Abkürzung	Mandatstragende	IE liegt vor
Mecklenburg-Vorpommersche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	ZMKMV	Prof. Dr. Dr. Andrea Rau	Ja
Bundesverband der Zahnärztinnen und Zahnärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes	BZÖG	Dr. Pantelis Petrakakis	Ja
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie	DGZI	Dr. Dr. Wiebke Schupp	Ja
		PD Dr. Tobias Fretwurst	Ja
Berufsverband deutscher Oralchirurgen	BDO	Prof. Dr. Christian Mertens	Ja
Freier Verband Deutscher Zahnärzte	FVDZ	Prof. Dr. Dr. Felix P. Koch	Ja
NEUE GRUPPE (Neue Gruppe – wissenschaftliche zahnärztliche Vereinigung)		Prof. Dr. Stefan Kopp	Ja
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKi	Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer	Ja
		Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck-Broichsitter	Ja
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa	BDIZ EDI	Professor Dr. Dr. Joachim E. Zöller	Ja
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden	BDK	Dr. Michael K. Thomas	Ja
		Sabine Steding	Ja
Arbeitskreis für Psychologie und Psychosomatik	AKPP	Dr. Thomas Eger	Ja
Deutsche Gesellschaft für Implantologie in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	DGI	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert	Ja
Bundesverband der Kinderzahnärzte	BuKiZ	Dr. Monika Prinz-Kattinger	Ja
	DGPro	Prof. Dr. Matthias Kern	Ja



Fachgesellschaft	Abkürzung	Mandatstragende	IE liegt vor
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien		Dr. Jaana-Sophia Kern	Ja
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung	DGZ	Prof. Dr. Jan Kühnisch	Ja
Deutsche Gesellschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf in der DGZMKM	DBZMB (vormals AGZMB)	Dr. Peter Schmidt	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	DGHWi	Ulrike Giebel	Ja
Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft		Barbara Dreibold	Ja
		Andrea Siems	Ja
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V	IFUS	Daniela Rochlitzer	Ja
		Marko Tanz	Ja
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Dr. Rugzan Jameel Hussein	Ja
		Dr. Jörg Beck	Ja
Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien	AK LKG	Prof. Dr. Dr. Michael Krimmel	Ja
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V.	DGPGM	Prof. Dr. med. Christian Enzensberger	Ja
Friedrich-Louis-Hesse-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Universität Leipzig e.V.		Prof. Dr. Dr. Till Köhne	Ja

#### 10.1.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patienten erstellt. Die unten genannten Patientenvertreter waren voll stimmberechtigt.

Tabelle 4 Bei der Leitlinienerstellung beteiligte Patientenvertreter

Fachgesellschaft/Organisation	Abkürzung	Mandatsträger	IE liegt vor
Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft		Barbara Dreibholz	ja
		Andrea Siems	ja
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V	IFUS	Daniela Rochlitzer	ja

### 10.1.5 Methodik

- Dr. Cathleen Muche-Borowski, MPH (AWMF)
- Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)
- Dr. Anke Weber (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

## 10.2 Methodik

### 10.2.1 Literaturrecherche und Evidenzbewertung

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche und Evidenzbewertung finden Sie im Leitlinienreport sowie dem Evidenzbericht dieser Leitlinie und dem externen Evidenzreport (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”).

### 10.2.2 Strukturierte Konsensfindung

Eine ausführliche Beschreibung zur strukturierten Konsensfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

### 10.2.3 Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

#### 10.2.3.1 Festlegung des Empfehlungsgrades

Tabelle 5 Schema zur Graduierung von Empfehlungen, modifiziert nach GRADE

Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung	Symbol
soll/ wir empfehlen	soll nicht / wir empfehlen nicht	starke Empfehlung	↑↑ bzw. ↓↓
sollte/ wir schlagen vor	sollte nicht/ wir schlagen nicht vor	Empfehlung	↑ bzw. ↓
kann/ kann erwogen werden	kann verzichtet werden	Empfehlung offen	↔

#### 10.2.3.2 Feststellung der Konsensstärke

Tabelle 6 Klassifikation der AWMF zur Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
<b>Starker Konsens</b>	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
<b>Konsens</b>	Zustimmung von > 75 bis 95% der Teilnehmer
<b>Mehrheitliche Zustimmung</b>	Zustimmung von > 50 bis 75% der Teilnehmer
<b>Kein Konsens</b>	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

## 11 Redaktionelle Unabhängigkeit

### 11.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde als Projekt „LILLIKIG – Leitlinie für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten“ unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 aus Mitteln des Innovationsfonds zur Förderung von Versorgungsforschung (§ 92a Abs. 2 Satz 1 SGB V) unterstützt.

### 11.2 Darlegung von und Umgang mit sekundären Interessen

[https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20180117\\_AWMF-Regel Interessenkonflikte\\_V2.4.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20180117_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.4.pdf)

## 12 Verabschiedung

### 12.1 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften stimmten der Leitlinie vom 25.05.2024 bis zum 28.06.2024 zu. Abschließend stimmten die Vorstände der federführenden Fachgesellschaften bis zum 20.08.24 den Dokumenten der Leitlinie zu.

## 13 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Erstellungsdatum: 31.05.2024

Nächste geplante Überarbeitung: 30.05.2029

Ansprechpartner für die Aktualisierung:

**Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus**

Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Tübingen, Osianderstr. 2-8, 72076 Tübingen

Email:bernd.lethaus@med.uni-tuebingen.de

Telefon: 07071 29-86174

Faxnummer: 07071 29-3481

Die Leitlinie ist ab dem Zeitpunkt ihrer abgeschlossenen Erstellung 5 Jahre lang, also bis 30.05.2029, gültig. Dennoch werden kontinuierlich die aktuellen Entwicklungen beobachtet und bewertet. Im Falle bedeutender Änderungen der Sachverhalte, z.B. neue relevante Evidenz, wird eine Anpassung (ggf. Amendment) oder Aktualisierung der Leitlinie einschließlich einer möglichen Änderung der Empfehlungen veranlasst.

Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an den o.g. Ansprechpartner gerichtet werden.

## 14 Implementierung

Die Leitlinie sowie die Zusatzdokumente sind über die folgenden Quellen zugänglich:

- Publikation auf der Homepage der DGMKG und DGZMK
- Publikation im Leitlinienregister der AWMF <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-038>
- Zur Verfügungstellung der Leitlinie für alle Kliniken für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie deutschlandweit
- Publikation in Ärzte- und Zahnärztezeitschriften sowie Publikationsorganen der Bundes- und Landesärztekammern im ärztlichen als auch zahnärztlichen Bereich
- Präsentation im Rahmen von Kongressen und Fortbildungsveranstaltungen

## 15 Verwendete Abkürzungen

Tabelle 7 Verwendete Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

Abkürzung	Erläuterung
Alt-RAMEC	Alternate Rapid Maxillary Expansion and Constriction
CAD	Compensatory Articulation Disorder
CCUK	Cleft Care United Kingdom
CEP	Cleft Evaluation Profile
CLAPA	Cleft Lip and Palate Association
DL	Direkte Laryngoskopie
EPG	Elektropalatographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GdB	Grad der Behinderung
HNO	Hals-, Nasen-, Ohren-Heilkunde
ICHOM	International Consortium for Health Outcome Measurement
INB	Infraorbitale Nervblockade
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITN	Intubationsnarkose
JCIH	Joint Committee on Infant Hearing
LA	Lokalanästhesie
LKGF	Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung(en)
LMA	Laryngeal Mask Airway
M.	Musculus
MKG	Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTHSM	Mandible Transection Head-Side Shifting Method
MVF	Multiview-Videofluoroskopie
N.	Nervus

Abkürzung	Erläuterung
NAM	Nasoalveoläres Molding
NPB	Nasopharyngoskopische Biofeedbackmethoden
NHS	Neugeborenen-Hörscreening
NMLPW	Negative Bewegungen der lateralen Pharynxwände
NVSCA	Nederlandse Vereniging voor Schisis en craniofaciale afwijkingen
OHIP-49	Oral Health Impact Profile
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PLAT	Parent Led Therapist Supervised Articulation Therapy
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PML	Prinzipien des Motorischen Lernens
PROMs	Patient Reported Outcome Measures
PSIO	Presurgical Infant Orthopedics
RCT	Randomized Controlled Trial
RME	Rapid Maxillary Expansion
SME	Slow Maxillary Expansion
SNA	Sella-Nasion-A
sNB	Suprazygomatische Nervblockade
SNB	Sella-Nasion-B
SR	Systematic Review
TXA	Tranexamsäure
VL	Videolaryngoskopie
VPI	Velopharyngeale Insuffizienz
WHO	World Health Organisation





## 16 Literaturverzeichnis

- Abdel-Aziz, Mosaad; Khalifa, Badawy; Shawky, Ahmed; Rashed, Mohammed; Naguib, Nader; Abdel-Hameed, Asmaa (2016): Trans-oral endoscopic partial adenoidectomy does not worsen the speech after cleft palate repair. In: *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 82 (4), S. 422–426. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.08.025.
- Abdelgadir, Ibtihal S.; Phillips, Robert S.; Singh, Davinder; Moncreiff, Michael P.; Lumsden, Joanne L. (2017): Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in children (excluding neonates). In: *The Cochrane database of systematic reviews* 5 (5), CD011413. DOI: 10.1002/14651858.CD011413.pub2.
- Abdulrauf, Badr M. I.; Mater, Mohammed E. (2022): Single Stage Cleft Lip and Palate Repair In Toddlers: Retrospective Review of Feasibility and Operative Experience. In: *The Journal of craniofacial surgery* 33 (2), S. 413–417. DOI: 10.1097/SCS.00000000000008108.
- Abu Elyazed, Mohamed M.; Mostafa, Shaimaa F. (2018): Bilateral suprazygomatic maxillary nerve block versus palatal block for cleft palate repair in children: A randomized controlled trial. In: *Egyptian Journal of Anaesthesia* 34 (3), S. 83–88. DOI: 10.1016/j.egja.2018.05.003.
- Acum, Michelle; Mastroyannopoulou, Kiki; O'Curry, Sara; Young, Judith (2020): The Psychosocial Patient-Reported Outcomes of End of Pathway Cleft Surgery: A Systematic Review. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (8), S. 990–1007. DOI: 10.1177/1055665620911328.
- Adetayo, Adekunle Moses; Adetayo, Modupe Olushola; Adeyemo, Wasiu Lanre; James, Olutayo O.; Adeyemi, Michael O. (2019): Unilateral cleft lip: evaluation and comparison of treatment outcome with two surgical techniques based on qualitative (subject/guardian and professional) assessment. In: *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 45 (3), S. 141–151. DOI: 10.5125/jkaoms.2019.45.3.141.
- Alberga, J. M.; Stellingsma, K.; Meijer, H. J. A.; Oostenbrink, H. A.; Vissink, A.; Raghoobar, G. M. (2020): Dental implant placement in alveolar cleft patients: a retrospective comparative study on clinical and aesthetic outcomes. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 49 (7), S. 952–959. DOI: 10.1016/j.ijom.2020.02.007.
- ALBRAY, R. A. (1947): An obturator for use in feeding cleft palate cases. In: *Plastic and reconstructive surgery (1946)* 2 (3), S. 281. DOI: 10.1097/00006534-194705000-00010.
- Alfonso, Allyson R.; Ramly, Elie P.; Kantar, Rami S.; Wang, Maxime M.; Eisemann, Bradley S.; Staffenberg, David A. et al. (2020): What Is the Burden of Care of Nasoalveolar Molding? In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (9), S. 1078–1092. DOI: 10.1177/1055665620929224.
- Alighieri, Cassandra; Bettens, Kim; Bruneel, Laura; D'haeseleer, Evelien; van Gaever, Ellen; van Lierde, Kristiane (2020): Effectiveness of Speech Intervention in Patients With a Cleft Palate: Comparison of Motor-Phonetic Versus Linguistic-Phonological Speech Approaches. In: *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* 63 (12), S. 3909–3933. DOI: 10.1044/2020\_JSLHR-20-00129.

- Alighieri, Cassandra; D'haeseleer, Evelien; Bettens, Kim; Bonte, Katrien; Vermeersch, Hubert; Vermeire, Nele et al. (2022): Sociodemographics and Quality of Life in Dutch-Speaking Adolescents and Adults With and Without a Cleft Lip and/or Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 59 (4\_suppl2), S65-S73. DOI: 10.1177/10556656211024513.
- Allareddy, Veerasathpurush; Bruun, Richard; MacLaine, James; Markiewicz, Michael R.; Ruiz, Ramon; Miller, Mark A. (2020): Orthodontic Preparation for Secondary Alveolar Bone Grafting in Patients with Complete Cleft Lip and Palate. In: *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 32 (2), S. 205–217. DOI: 10.1016/j.coms.2020.01.003.
- Allori, Alexander C.; Kelley, Thomas; Meara, John G.; Albert, Asteria; Bonanthaya, Krishnamurthy; Chapman, Kathy et al. (2017): A Standard Set of Outcome Measures for the Comprehensive Appraisal of Cleft Care. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 54 (5), S. 540–554. DOI: 10.1597/15-292.
- Al-Namankany, Abeer; Alhubaishi, Abrar (2018): Effects of cleft lip and palate on children's psychological health: A systematic review. In: *Journal of Taibah University Medical Sciences* 13 (4), S. 311–318. DOI: 10.1016/j.jtumed.2018.04.007.
- Alqahtani, Nasser D. (2021): Successful treatment modalities for missing lateral incisors- A systematic review. In: *The Saudi dental journal* 33 (6), S. 308–315. DOI: 10.1016/j.sdentj.2021.07.002.
- Al-Salim, Sarah; Tempero, Richard M.; Johnson, Hannah; Merchant, Gabrielle R. (2021): Audiologic Profiles of Children With Otitis Media With Effusion. In: *Ear and hearing* 42 (5), S. 1195–1207. DOI: 10.1097/AUD.0000000000001038.
- Alsubaie, Hemail M.; Abu-Zaid, Ahmed; Sayed, Suhail I.; Pathak, K. Alok; Almayouf, Mohammed A.; Albarrak, Majed et al. (2022): Tranexamic acid in head and neck procedures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 279 (5), S. 2231–2238. DOI: 10.1007/s00405-021-07132-6.
- Amaratunga, N. A. (1988): A comparison of Millard's and LeMesurier's methods of repair of the complete unilateral cleft lip using a new symmetry index. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 46 (5), S. 353–356. DOI: 10.1016/0278-2391(88)90217-0.
- Aniansson, Gustaf; Svensson, Henry; Becker, Magnus; Ingvarsson, Leif (2002): Otitis media and feeding with breast milk of children with cleft palate. In: *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery* 36 (1), S. 9–15. DOI: 10.1080/028443102753478318.
- Antonarakis, G. S.; Patel, R. N.; Tompson, B. (2013): Oral health-related quality of life in non-syndromic cleft lip and/or palate patients: a systematic review. In: *Community dental health* 30 (3), S. 189–195.
- Arantes, Guilherme C.; Pereira, Rui Manoel R.; Melo, Daniela B. de; Alonso, Nivaldo; Duarte, Maria do Carmo M. B. (2017): Effectiveness of tranexamic acid for reducing intraoperative bleeding in palatoplasties: A randomized clinical trial. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication*

*of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 45 (5), S. 642–648. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.12.021.

Asar, Aseel; Gaber, Ramy; Yehia, Mahmoud; El-Kassaby, Marwa A. W. (2023): Treatment algorithm for velopharyngeal dysfunction in patients with cleft palate: a systematic review. In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 61 (4), S. 259–266. DOI: 10.1016/j.bjoms.2023.03.002.

Askar, Sherif M.; Quriba, Amal S. (2014): Powered instrumentation for transnasal endoscopic partial adenoidectomy in children with submucosal cleft palate. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 78 (2), S. 317–322. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.11.033.

Augsornwan, Darawan; Pattangtanang, Pantamanas; Pikhunthod, Kritsana; Surakunprapha, Palakorn (2011): Postoperative pain in patients with cleft lip and palate in Srinagarind Hospital. In: *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 94 Suppl 6, S118-23.

Augsornwan, Darawan; Surakunprapha, Palakorn; Pattangtanang, Pantamanas; Pongpagatip, Sumalee; Jenwitheesuk, Kamonwan; Chowchuen, Bowornsilp (2013): Comparison of wound dehiscence and parent's satisfaction between spoon/syringe feeding and breast/bottle feeding in patients with cleft lip repair. In: *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 96 Suppl 4, S61-70. Online verfügbar unter <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24386744/>.

Azman, Ali; Manuel, Anura Michelle (2020): Otological outcome in cleft lip and palate children with middle ear effusion. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 138, S. 110274. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110274.

Balbani, Aracy P. S.; Montovani, Jair C. (2003): Impact of otitis media on language acquisition in children. In: *Jornal de pediatria* 79 (5), S. 391–396. DOI: 10.2223/JPED.1068.

Barone, C. M.; Tallman, L. L. (1998): Modification of Playtex nurser for cleft palate patients. In: *The Journal of craniofacial surgery* 9 (3), S. 271–274. DOI: 10.1097/00001665-199805000-00018.

Basha, Mirta; Demeer, Bénédicte; Revencu, Nicole; Helaers, Raphael; Theys, Stephanie; Bou Saba, Sami et al. (2018): Whole exome sequencing identifies mutations in 10% of patients with familial non-syndromic cleft lip and/or palate in genes mutated in well-known syndromes. In: *Journal of medical genetics* 55 (7), S. 449–458. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-105110.

Baylis, Adriane L.; Pearson, Gregory D.; Hall, Courtney; Madhoun, Lauren L.; Cummings, Caitlin; Neal, Nancy et al. (2018): A Quality Improvement Initiative to Improve Feeding and Growth of Infants With Cleft Lip and/or Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 55 (9), S. 1218–1224. DOI: 10.1177/1055665618766058.

Bearn, D.; Mildinhal, S.; Murphy, T.; Murray, J. J.; Sell, D.; Shaw, W. C. et al. (2001): Cleft lip and palate care in the United Kingdom--the Clinical Standards Advisory Group (CSAG) Study. Part 4: outcome comparisons, training, and conclusions. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 38 (1), S. 38–43. DOI: 10.1597/1545-1569\_2001\_038\_0038\_clapci\_2.0.co\_2.

Bekisz, Jonathan M.; Fryml, Elise; Flores, Roberto L. (2018): A Review of Randomized Controlled Trials in Cleft and Craniofacial Surgery. In: *The Journal of craniofacial surgery* 29 (2), S. 293–301. DOI: 10.1097/SCS.00000000000004100.

Berg, Erik; Sivertsen, Åse; Ariansen, Anja Maria Steinsland; Filip, Charles; Vindenes, Halvard A.; Feragen, Kristin B. et al. (2016): Socio-Economic Status and Reproduction among Adults Born with an Oral Cleft: A Population-Based Cohort Study in Norway. In: *PloS one* 11 (9), e0162196. DOI: 10.1371/journal.pone.0162196.

Berkowitz, Samuel; Mejia, Marta; Bystrick, Anna (2004): A comparison of the effects of the Latham-Millard procedure with those of a conservative treatment approach for dental occlusion and facial aesthetics in unilateral and bilateral complete cleft lip and palate: part I. Dental occlusion. In: *Plastic and reconstructive surgery* 113 (1), S. 1–18. DOI: 10.1097/01.PRS.0000096710.08123.93.

Bessell, Alyson; Hooper, Lee; Shaw, William C.; Reilly, Sheena; Reid, Julie; Glenny, Anne-Marie (2011): Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2011 (2), CD003315. DOI: 10.1002/14651858.CD003315.pub3.

Bessell, Alyson; Sell, Debbie; Whiting, Penny; Roulstone, Sue; Albery, Liz; Persson, Martin et al. (2013): Speech and language therapy interventions for children with cleft palate: a systematic review. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 50 (1), e1-e17. DOI: 10.1597/11-202.

Bhutiani, Neha; Tripathi, Tulika; Verma, Mahesh; Bhandari, Padam Singh; Rai, Priyank (2020): Assessment of Treatment Outcome of Presurgical Nasoalveolar Molding in Patients With Cleft Lip and Palate and Its Postsurgical Stability. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (6), S. 700–706. DOI: 10.1177/1055665620906293.

Biazon, Janir; Peniche, Aparecida Cássia Giani (2008): Estudo retrospectivo das complicações pós-operatórias em cirurgia primária de lábio e palato. In: *Revista da Escola de Enfermagem da U S P* 42 (3), S. 519–525. DOI: 10.1590/s0080-62342008000300015.

Bishara, S. E.; Olin, W. H. (1972): Surgical repositioning of the premaxilla in complete bilateral cleft lip and palate. In: *The Angle orthodontist* 42 (2), S. 139–147. DOI: 10.1043/0003-3219(1972)042<0139:SROTPI>2.0.CO;2.

Bittermann, Gerhard K. P.; Ruiters, Ad P. de; Janssen, Nard G.; Bittermann, Arnold J. N.; van der Molen, Aebele M; van Es, Robert J J et al. (2016): Management of the premaxilla in the treatment of bilateral cleft of lip and palate: what can the literature tell us? In: *Clinical oral investigations* 20 (2), S. 207–217. DOI: 10.1007/s00784-015-1589-y.

Blacam, Catherine de; Smith, Susan; Orr, David (2018): Surgery for Velopharyngeal Dysfunction: A Systematic Review of Interventions and Outcomes. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 55 (3), S. 405–422. DOI: 10.1177/1055665617735102.

Bonanthaya, Krishnamurthy; Jalil, Jazna (2020): Management of the Nasal Deformity in the Unilateral Cleft of the Lip and Nose. In: *Journal of maxillofacial and oral surgery* 19 (3), S. 332–341. DOI: 10.1007/s12663-020-01412-0.

Boonacker, Chantal W. B.; Rovers, Maroeska M.; Browning, George G.; Hoes, Arno W.; Schilder, Anne G. M.; Burton, Martin J. (2014): Adenoidectomy with or without grommets for children with otitis media: an individual patient data meta-analysis. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 18 (5), S. 1–118. DOI: 10.3310/hta18050.

- Borges, Leticia Reis; Paschoal, Jorge Rizzato; Colella-Santos, Maria Francisca (2013): (Central) auditory processing: the impact of otitis media. In: *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 68 (7), S. 954–959. DOI: 10.6061/clinics/2013(07)11.
- Botelho, Michael G.; Chan, Alex W. K.; Leung, Nic C. H.; Lam, Walter Y. H. (2016): Long-term evaluation of cantilevered versus fixed-fixed resin-bonded fixed partial dentures for missing maxillary incisors. In: *Journal of dentistry* 45, S. 59–66. DOI: 10.1016/j.jdent.2015.12.006.
- Botelho, Michael George; Ma, Xiaomin; Cheung, George Jun Kiet; Law, Raymond Kai Sun; Tai, Meier Tsin Cheung; Lam, Walter Yu Hang (2014): Long-term clinical evaluation of 211 two-unit cantilevered resin-bonded fixed partial dentures. In: *Journal of dentistry* 42 (7), S. 778–784. DOI: 10.1016/j.jdent.2014.02.004.
- Boyce, Jessica O.; Reilly, Sheena; Skeat, Jemma; Cahir, Petrea (2019): ABM Clinical Protocol #17: Guidelines for Breastfeeding Infants with Cleft Lip, Cleft Palate, or Cleft Lip and Palate-Revised 2019. In: *Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 14 (7), S. 437–444. DOI: 10.1089/bfm.2019.29132.job.
- Branson, Emma K.; Branson, Victoria M.; McGrath, Roisin; Rausa, Vanessa C.; Kilpatrick, Nicky; Crowe, Louise M. (2022): Psychological and Peer Difficulties of Children with Cleft Lip and/or Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656221125377. DOI: 10.1177/10556656221125377.
- Britton, K. F. M.; McDonald, S. H.; Welbury, R. R. (2011): An investigation into infant feeding in children born with a cleft lip and/or palate in the West of Scotland. In: *European archives of paediatric dentistry : official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry* 12 (5), S. 250–255. DOI: 10.1007/BF03262817.
- Brudnicki, Andrzej; Sawicka, Ewa; Brudnicka, Renata; Fudalej, Piotr Stanisław (2020): Effects of Different Timing of Alveolar Bone Graft on Craniofacial Morphology in Unilateral Cleft Lip and Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (1), S. 105–113. DOI: 10.1177/1055665619866363.
- Brunner, M.; Stellzig, A.; Decker, W.; Strate, B.; Komposch, G.; Wirth, G.; Verres, R. (1994): Video-Feedback-Therapie mit dem flexiblen Nasopharyngoskop. Einflussmöglichkeiten auf den velopharyngealen Verschluss und Lautbildungsfehler bei Spaltpatienten. In: *Fortschritte der Kieferorthopädie* 55 (4), S. 197–201. DOI: 10.1007/BF02285412.
- Brunner, Monika; Stellzig-Eisenhauer, Angelika; Pröschel, Ute; Verres, Rolf; Komposch, Gerda (2005): The effect of nasopharyngoscopic biofeedback in patients with cleft palate and velopharyngeal dysfunction. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 42 (6), S. 649–657. DOI: 10.1597/03-044.1.
- Budreau, G.; Kleiber, C. (1987): Nursing management of the infant with an intraoral appliance. In: *JOGN nursing; journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing* 16 (1), S. 23–25. DOI: 10.1111/j.1552-6909.1987.tb01433.x.
- Burianova, Iva; Kulihova, Katarina; Vitkova, Veronika; Janota, Jan (2017): Breastfeeding After Early Repair of Cleft Lip in Newborns With Cleft Lip or Cleft Lip and Palate in a Baby-Friendly Designated

Hospital. In: *Journal of human lactation : official journal of International Lactation Consultant Association* 33 (3), S. 504–508. DOI: 10.1177/0890334417706062.

Byrd, H. Steve; Ha, Richard Y.; Khosla, Rohit K.; Gosman, Amanda A. (2008): Bilateral cleft lip and nasal repair. In: *Plastic and reconstructive surgery* 122 (4), S. 1181–1190. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181858f33.

Carvalho, Clístenes C. de; Rgueira, Stéphanie L. P. A.; Souza, Ana Beatriz S.; Medeiros, Lucas M. L. F.; Manoel, Marielle B. S.; Da Silva, Danielle M. et al. (2022): Videolaryngoscopes versus direct laryngoscopes in children: Ranking systematic review with network meta-analyses of randomized clinical trials. In: *Paediatric anaesthesia* 32 (9), S. 1000–1014. DOI: 10.1111/pan.14521.

Celik, O. Y.; Bucak, M.; Saglam, E.; Kahraman, N. C.; Kaymak, A. O.; Arat, O. et al. (2023): Diagnostic performance of two ultrasound techniques for the detection of cleft palate without cleft lip: axial-transverse and equal sign. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 27 (5), S. 1971–1979. DOI: 10.26355/eurrev\_202303\_31561.

Chang, Feng-Liang; Chen, Chih-Hao; Cheng, Hsiu-Lien; Chang, Chun-Yu; Leong, Jing-Li; Chang, Yen-Ting et al. (2022): Efficacy of Ventilation Tube Insertion with Palatal Repair for Otitis Media in Cleft Palate: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. In: *Journal of personalized medicine* 12 (2). DOI: 10.3390/jpm12020255.

Chiono, Julien; Raux, Olivier; Bringuier, Sophie; Sola, Chrystelle; Bigorre, Michèle; Capdevila, Xavier; Dadure, Christophe (2014): Bilateral suprazygomatic maxillary nerve block for cleft palate repair in children: a prospective, randomized, double-blind study versus placebo. In: *Anesthesiology* 120 (6), S. 1362–1369. DOI: 10.1097/ALN.000000000000171.

Chow, Ian; Purnell, Chad A.; Hanwright, Philip J.; Gosain, Arun K. (2016): Evaluating the Rule of 10s in Cleft Lip Repair: Do Data Support Dogma? In: *Plastic and reconstructive surgery* 138 (3), S. 670–679. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002476.

Clerc, Melodie M.; Detzen, Laurent; Vi-Fane, Brigitte; Kerner, Alexandra S.; Garrec, Pascal; Rignon-Bret, Christophe et al. (2023): Replacement of missing lateral incisors for patients with cleft lip and palate: A decision-making tree based on a systematic review of the literature. In: *The Journal of prosthetic dentistry*. DOI: 10.1016/j.prosdent.2023.07.023.

Cohen, M.; Marschall, M. A.; Schafer, M. E. (1992): Immediate unrestricted feeding of infants following cleft lip and palate repair. In: *The Journal of craniofacial surgery* 3 (1), S. 30–32. DOI: 10.1097/00001665-199207000-00011.

Colella-Santos, Maria Francisca; Donadon, Caroline; Sanfins, Milaine Dominici; Borges, Leticia Reis (2019): Otitis Media: Long-Term Effect on Central Auditory Nervous System. In: *BioMed research international* 2019, S. 8930904. DOI: 10.1155/2019/8930904.

Coste, Marie-Camille; Huby, Marine; Neiva-Vaz, Cécilia; Soupre, Véronique; Picard, Arnaud; Kadlub, Natacha (2022): Evaluation of prenatal breastfeeding workshop to inform and support mother with antenatal diagnosis of cleft lip/palate. In: *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery* 123 (6), e1002-e1006. DOI: 10.1016/j.jormas.2022.06.021.

Crerand, Canice E.; O'Brien, Meghan; Kapa, Hillary M.; Rabkin, Ari N.; Smith, Amanda; Kirschner, Richard E. et al. (2022): Improving Psychosocial Risk Assessment and Service Provision for Craniofacial

Team Patients: A Quality Improvement Project. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 59 (4\_suppl2), S18-S27. DOI: 10.1177/10556656211043006.

Davidson, Andrew J.; Disma, Nicola; Graaff, Jurgen C. de; Withington, Davinia E.; Dorris, Liam; Bell, Graham et al. (2016): Neurodevelopmental outcome at 2 years of age after general anaesthesia and awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international multicentre, randomised controlled trial. In: *Lancet (London, England)* 387 (10015), S. 239–250. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00608-X.

Davila, Armando A.; Holzmer, Stephanie W.; Kubiak, Jeremy; Martin, Mark C. (2021): Anesthetic Exposure in Staged Versus Single-Stage Cleft Lip and Palate Repair: Can We Reduce Risk of Anesthesia-Induced Developmental Neurotoxicity? In: *The Journal of craniofacial surgery* 32 (2), S. 521–524. DOI: 10.1097/SCS.00000000000007156.

Davis, William; Cohen, Marilyn A.; Matthews, Martha S. (2020): Change in Initial Tympanostomy Tube Placement Timing Yields Decreased Burden of Care Without Increased Complications in Patients With Cleft Lip and Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (12), S. 1417–1421. DOI: 10.1177/1055665620944759.

Deshmukh, Mazin; Vaidya, Sushrut; Deshpande, Gaurav; Galinde, Jyotsna; Natarajan, Srivalli (2019): Comparative Evaluation of Esthetic Outcomes in Unilateral Cleft Lip Repair Between the Mohler and Fisher Repair Techniques: A Prospective, Randomized, Observer-Blind Study. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 77 (1), 182.e1-182.e8. DOI: 10.1016/j.joms.2018.08.029.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen" (2022): Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Langfassung. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (AWMF-Registernummer: 001-025). Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-025|\\_S3\\_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen\\_2022-11.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-025|_S3_Behandlung-akuter-perioperativer-posttraumatischer-Schmerzen_2022-11.pdf), zuletzt geprüft am 22.07.2023.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Management des erwartet schwierigen Atemwegs beim Kind" (2021): Management des erwartet schwierigen Atemwegs beim Kind. Langfassung. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (AWMF-Registernummer: 001-036). Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-036|\\_S1\\_Management-des-erwartet-schwierigen-Atemwegs-beim-Kind\\_2021-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-036|_S1_Management-des-erwartet-schwierigen-Atemwegs-beim-Kind_2021-05.pdf), zuletzt geprüft am 20.07.2023.

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin "Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management" (2020): Obstruktive Schlafapnoe im Rahmen von Tonsillen Chirurgie mit oder ohne Adenotomie bei Kindern – perioperatives Management. Langfassung. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (AWMF-Registernummer: 001-041). Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-041|\\_S1\\_Obstruktive-Schlafapnoe-Tonsillen-Chirurgie-Adenotomie\\_Kinder-perioperatives-Management\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/001-041|_S1_Obstruktive-Schlafapnoe-Tonsillen-Chirurgie-Adenotomie_Kinder-perioperatives-Management_2021-01.pdf), zuletzt geprüft am 23.07.2023.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, "Seromukotympanon" (2018): Seromukotympanon. Langfassung. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (AWMF-Registernummer: 017-004). Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-004I\\_S2k\\_Seromukotympanum\\_2018-12.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/017-004I_S2k_Seromukotympanum_2018-12.pdf).

Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich "Zahnimplantatversorgungen bei multiplen Zahnnichtanlagen und Syndromen" (2016): Zahnimplantatversorgungen bei multiplen Zahnnichtanlagen und Syndromen. Langfassung. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (AWMF-Registernummer: 083-024). Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-024I\\_S3\\_Implantate\\_bei\\_Zahnnichtanlagen\\_2018-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-024I_S3_Implantate_bei_Zahnnichtanlagen_2018-02.pdf), zuletzt geprüft am 05.03.2024.

Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie "Ideale Behandlungszeitpunkte kieferorthopädischer Anomalien" (2021): Ideale Behandlungszeitpunkte kieferorthopädischer Anomalien. Langfassung. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (AWMF-Registernummer: 083-038). Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-038I\\_S3\\_Ideale-Behandlungszeitpunkte-kieferorthopaedischer-Anomalien\\_2022-01\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/083-038I_S3_Ideale-Behandlungszeitpunkte-kieferorthopaedischer-Anomalien_2022-01_01.pdf), zuletzt geprüft am 23.03.2024.

Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie "Periphere Hörstörungen im Kindesalter" (2013): Periphere Hörstörungen im Kindesalter. Langfassung. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e.V. (AWMF-Registernummer 049/010). Online verfügbar unter [https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-010k\\_S2k\\_Periphere\\_Hörstörungen\\_im\\_Kindesalter\\_2013-09\\_abgelaufen.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/049-010k_S2k_Periphere_Hörstörungen_im_Kindesalter_2013-09_abgelaufen.pdf).

Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie "Therapie von Sprachentwicklungsstörungen" (2022): Therapie von Sprachentwicklungsstörungen. Langfassung. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (AWMF-Registernummer: 049-015). Online verfügbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/049-015>, zuletzt aktualisiert am 21.12.2022, zuletzt geprüft am 20.07.2023.

Devi, E. Sree; Sai Sankar, A. J.; Manoj Kumar, M. G.; Sujatha, B. (2012): Maiden morsel - feeding in cleft lip and palate infants. In: *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry* 2 (2), S. 31–37. DOI: 10.4103/2231-0762.109350.

Di Chiaro, Bianca; Santiago, Gaia; Santiago, Chiara; Zelko, Ian; Choudhary, Akriti; Purnell, Chad A. (2022): A Systematic Review of Primary Rhinoplasty in Patients With Bilateral Cleft Lip. In: *The Journal of craniofacial surgery* 33 (8), S. 2406–2410. DOI: 10.1097/SCS.00000000000008797.

Dinh, Thao Thi Nhu; van Nguyen, Dau; Dien, Vu Hoa Anh; Dong, Tham Khac (2022): Effectiveness of Presurgical Nasoalveolar Molding Appliance in Infants With Complete Unilateral Cleft Lip and Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 59 (8), S. 995–1000. DOI: 10.1177/10556656211026493.

Dogan, Ege; Seckin, Ozlem (2020): Maxillary protraction in patients with unilateral cleft lip and palate : Evaluation of soft and hard tissues using the Alt-RAMEC protocol. In: *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopädie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie* 81 (3), S. 209–219. DOI: 10.1007/s00056-020-00220-y.



Duarte, Giesse Albeche; Ramos, Ramon Bossardi; Cardoso, Maria Cristina de Almeida Freitas (2016): Feeding methods for children with cleft lip and/or palate: a systematic review. In: *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 82 (5), S. 602–609. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.10.020.

Durga, Padmaja; Raavula, Parvathi; Gurajala, Indira; Gunnam, Poojita; Veerabathula, Prardhana; Reddy, Mukund et al. (2015): Evaluation of the Efficacy of Tranexamic Acid on the Surgical Field in Primary Cleft Palate Surgery on Children-A Prospective, Randomized Clinical Study. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 52 (5), e183-7. DOI: 10.1597/14-263.

Echaniz, Gaston; Miguel, Marcos de; Merritt, Glenn; Sierra, Plinio; Bora, Pranjal; Borah, Nabamallika et al. (2019): Bilateral suprazygomatic maxillary nerve blocks vs. infraorbital and palatine nerve blocks in cleft lip and palate repair: A double-blind, randomised study. In: *European journal of anaesthesiology* 36 (1), S. 40–47. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000900.

Ellis, Elizabeth West; Smetak, Miriam R.; Alving-Trinh, Alexandra; Golinko, Michael; Phillips, James D.; Belcher, Ryan H. (2023): An Enhanced Audiologic Protocol for Early Identification of Conductive Hearing Loss in Patients with Cleft Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656231178437. DOI: 10.1177/10556656231178437.

ElMaghraby, Mohamed F.; Ghozlan, Nasser A.; Ashry, Mona H.; Abouarab, Mohamed H.; Farouk, Adham (2021): Comparative study between fisher anatomical subunit approximation technique and millard rotation- advancement technique in unilateral cleft lip repair. In: *Alexandria Journal of Medicine* 57 (1), S. 92–102. DOI: 10.1080/20905068.2021.1885954.

European Guideline Robin Sequence An Initiative From the European Reference Network for Rare Craniofacial Anomalies and Ear, Nose and Throat Disorders (ERN-CRANIO) (2024). In: *The Journal of craniofacial surgery* 35 (1), S. 279–361.

European Platform on Rare Disease Registration (2023): EUROCAT. EUROCAT data. Hg. v. European Commission. Online. Online verfügbar unter [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence\\_en](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en), zuletzt aktualisiert am 06/2023, zuletzt geprüft am 30.08.2023.

Eysholdt, Ulrich (2005): Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie. 4., völlig überarbeitete Auflage. s.l.: THIEME. Online verfügbar unter <http://ebooks.thieme.de/9783131022943/1>.

Façanha, Anna Júlia de Oliveira; Lara, Tulio Silva; Garib, Daniela Gamba; da Silva Filho, Omar Gabriel (2014): Transverse effect of Haas and Hyrax appliances on the upper dental arch in patients with unilateral complete cleft lip and palate: a comparative study. In: *Dental press journal of orthodontics* 19 (2), S. 39–45. DOI: 10.1590/2176-9451.19.2.039-045.oar.

Fahradyan, Artur; Tsuha, Michaela; Wolfswinkel, Erik M.; Mitchell, Kerry-Ann S.; Hammoudeh, Jeffrey A.; Magee, William (2019): Optimal Timing of Secondary Alveolar Bone Grafting: A Literature Review. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 77 (4), S. 843–849. DOI: 10.1016/j.joms.2018.11.019.

Farronato, Giampietro; Kairyte, Laima; Giannini, Lucia; Galbiati, Guido; Maspero, Cinzia (2014): How various surgical protocols of the unilateral cleft lip and palate influence the facial growth and possible orthodontic problems? Which is the best timing of lip, palate and alveolus repair? literature review. In: *Stomatologija* 16 (2), S. 53–60.

- Felton, Mark; Lee, Jong Wook; Balumuka, Darius D.; Arneja, Jugpal S.; Chadha, Neil K. (2018): Early Placement of Ventilation Tubes in Infants with Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 158 (3), S. 459–464. DOI: 10.1177/0194599817742840.
- Feriani, Gustavo; Hatanaka, Eric; Torloni, Maria R.; Da Silva, Edina M. K. (2016): Infraorbital nerve block for postoperative pain following cleft lip repair in children. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 4 (4), CD011131. DOI: 10.1002/14651858.CD011131.pub2.
- Figueiredo, Daniel Santos Fonseca; Bartolomeo, Flávia Uchôa Costa; Romualdo, Camila Rodrigues; Palomo, Juan Martin; Horta, Martinho Campolina Rebello; Andrade, Ildeu, JR; Oliveira, Dauro Douglas (2014): Dentoskeletal effects of 3 maxillary expanders in patients with clefts: A cone-beam computed tomography study. In: *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 146 (1), S. 73–81. DOI: 10.1016/j.ajodo.2014.04.013.
- Finkelstein, Yehuda; Wexler, David B.; Nachmani, Ariela; Ophir, Dov (2002): Endoscopic partial adenoidectomy for children with submucous cleft palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 39 (5), S. 479–486. DOI: 10.1597/1545-1569\_2002\_039\_0479\_epafcw\_2.0.co\_2.
- Fisher, Mark D.; Fisher, David M.; Marcus, Jeffrey R. (2014): Correction of the cleft nasal deformity: from infancy to maturity. In: *Clinics in plastic surgery* 41 (2), S. 283–299. DOI: 10.1016/j.cps.2014.01.002.
- Francisco, Inês; Paula, Anabela Baptista; Oliveiros, Bárbara; Fernandes, Maria Helena; Carrilho, Eunice; Marto, Carlos Miguel; Vale, Francisco (2021): Regenerative Strategies in Cleft Palate: An Umbrella Review. In: *Bioengineering (Basel, Switzerland)* 8 (6). DOI: 10.3390/bioengineering8060076.
- Frederick, Robert; Hogan, Amy Claire; Seabolt, Natalie; Stocks, Rose Mary S. (2022): An Ideal Multidisciplinary Cleft Lip and Cleft Palate Care Team. In: *Oral diseases* 28 (5), S. 1412–1417. DOI: 10.1111/odi.14213.
- Frisina, Antonio; Piacentile, Katherine; Frosolini, Andrea; Saetti, Roberto; Baciliero, Ugo; Lovato, Andrea (2023): Hearing Status and Ventilation Tube at Time of Palatoplasty in Cleft Lip and Palate Patients: A Retrospective Study. In: *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 59 (3). DOI: 10.3390/medicina59030513.
- Fudalej, Piotr S.; Urbanova, Wanda; Klimova, Irena; Dubovska, Ivana; Brudnicki, Andrzej; Polackova, Petra et al. (2019): The Slavcleft: A three-center study of the outcome of treatment of cleft lip and palate. Part 2: Dental arch relationships. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 47 (7), S. 1092–1095. DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.023.
- Gadre, P.; Borle R.; Rudagi, B. M.; Bholra, N.; Yadav, A. (2016): Comparison between Millard's Rotational Advancement Flap and Tennison-Randall Flap Techniques for Surgical Correction of Unilateral Cleft Lip Deformity. In: *Austin J Otolaryngol* 3 (3), S. 1081.
- Gai, Shuangshuang; Wang, Lixiu; Zheng, Weizeng (2022): Comparison of prenatal ultrasound with MRI in the evaluation and prediction of fetal orofacial clefts. In: *BMC medical imaging* 22 (1), S. 213. DOI: 10.1186/s12880-022-00929-9.

- Garcez, Letícia W.; Giugliani, Elsa R. J. (2005): Population-based study on the practice of breastfeeding in children born with cleft lip and palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 42 (6), S. 687–693. DOI: 10.1597/04-108r1.1.
- Garib, Daniela; Lauris, Rita De Cássia Moura Carvalho; Calil, Louise Resti; Alves, Arthur César de Medeiros; Janson, Guilherme; Almeida, Araci Malagodi de et al. (2016): Dentoskeletal outcomes of a rapid maxillary expander with differential opening in patients with bilateral cleft lip and palate: A prospective clinical trial. In: *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 150 (4), S. 564–574. DOI: 10.1016/j.ajodo.2016.05.006.
- Garland, Katie; Matic, Damir (2019): Current approaches to cleft lip revision. In: *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 27 (4), S. 287–293. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000556.
- Gemeinsamer Bundesausschuss "Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung" (19.01.2023): Richtlinie über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung, (HeilM-RL), vom 19.05.2011. In: Bundesanzeiger (BAnz AT 11.04.2023 B1). Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3109/HeilM-RL\\_2023-01-19\\_iK-2023-04-12.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3109/HeilM-RL_2023-01-19_iK-2023-04-12.pdf), zuletzt geprüft am 28.07.2023.
- Gemeinsamer Bundesausschuss "Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern" (2009): Richtlinie zur Früherkennung von Krankheiten bei Kindern. Kinder-Richtlinie. Hg. v. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL\\_2023-05-12\\_iK-2023-07-13.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3190/Kinder-RL_2023-05-12_iK-2023-07-13.pdf), zuletzt aktualisiert am 12.05.2023 BAnz AT 12.07.2023 B2.
- Ghali, G. E.; Ringeman, Jason L. (2009): Primary bilateral cleft lip/nose repair using a modified Millard technique. In: *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 17 (2), S. 117–124. DOI: 10.1016/j.cxom.2009.05.002.
- Gibson, Alexander R.; Limb, James; Bell, Graham (2014): Retrospective audit of unplanned admissions to pediatric high dependency and intensive care after surgery. In: *Paediatric anaesthesia* 24 (4), S. 372–376. DOI: 10.1111/pan.12343.
- Glade, Robert S.; Deal, Randolph (2016): Diagnosis and Management of Velopharyngeal Dysfunction. In: *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 28 (2), S. 181–188. DOI: 10.1016/j.coms.2015.12.004.
- Goodacre, T. E.; Hentges, Françoise; Moss, Tony L. H.; Short, Vicky; Murray, Lynne (2004): Does Repairing a Cleft Lip Neonatally Have Any Effect on the Longer-Term Attractiveness of the Repair? In: *Cleft palate-Craniofacial Journal* 41 (6).
- Graydon, Kelley; Rance, Gary; Dowell, Richard; van Dun, Bram (2017): Consequences of Early Conductive Hearing Loss on Long-Term Binaural Processing. In: *Ear and hearing* 38 (5), S. 621–627. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000431.
- Greives, Matthew R.; Anderson, Casey L.; Dean, Riley A.; Scerbo, Michelle L.; Doringo, Irene L.; Bebbington, Michael W.; Teichgraeber, John F. (2017): Survey of Parent Experiences in Prenatal Visits for Infants With Cleft Lip and Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 54 (6), S. 668–673. DOI: 10.1597/16-036.

- Grimm, Hannelore (2012): Störungen der Sprachentwicklung. Grundlagen, Ursachen, Diagnose, Intervention, Prävention. 3., überarbeitete Auflage. Göttingen, Bern, Wien, Paris, Oxford, Prag: Hogrefe.
- Grollemund, Bruno; Dissaux, Caroline; Gavelle, Pascale; Martínez, Carla Pérez; Mullaert, Jimmy; Alfaiate, Toni; Guedeney, Antoine (2020): The impact of having a baby with cleft lip and palate on parents and on parent-baby relationship: the first French prospective multicentre study. In: *BMC pediatrics* 20 (1), S. 230. DOI: 10.1186/s12887-020-02118-5.
- Guyuron, Bahman (2008): Late cleft lip nasal deformity. In: *Plastic and reconstructive surgery* 121 (4 Suppl), S. 1–11. DOI: 10.1097/01.prs.0000305955.67554.40.
- Haas Junior, Orion L.; Rosa, Bibiana M.; Pourtaheri, Navid; Guijarro-Martínez, Raquel; Valls-Ontañón, Adaia; Hernández-Alfaro, Federico et al. (2023): Fat grafting in patients with cleft lip and palate: A systematic review. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 51 (3), S. 178–187. DOI: 10.1016/j.jcms.2023.01.019.
- Haberman, M. (1988): A mother of invention. In: *Nursing times* 84 (2), S. 52–53.
- Hagen A; Gorennoi V, Tavassol F, Krauth C, Mertz M, Kahrass H, Strech D, Beck S, Seidel G (2019): Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen? Hg. v. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).
- Hanley, Leah; Ballard, Kirrie J.; Dickson, Alicia; Purcell, Alison (2023): Speech Intervention for Children With Cleft Palate Using Principles of Motor Learning. In: *American journal of speech-language pathology* 32 (1), S. 169–189. DOI: 10.1044/2022\_AJSLP-22-00007.
- Hedmo, Cecilia; Lindsten, Rune; Josefsson, Eva (2022): Laypeople and dental professionals' perception of the aesthetic outcome of two treatments for missing lateral incisors. In: *Clinical and experimental dental research* 8 (1), S. 262–269. DOI: 10.1002/cre2.504.
- Hodges, Andrew M. (2010): Combined early cleft lip and palate repair in children under 10 months--a series of 106 patients. In: *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 63 (11), S. 1813–1819. DOI: 10.1016/j.bjps.2009.10.033.
- Hoghoughi, Mohammad Ali; Kazemi, Tayebeh; Khojasteh, Ali; Habibagahi, Raha; Kalkate, Zahra; Zarei, Zeynab et al. (2021): The effect of intervelar veloplasty under magnification (Sommerlad's Technique) without tympanostomy on middle ear effusion in cleft palate patients. In: *BMC pediatrics* 21 (1), S. 377. DOI: 10.1186/s12887-021-02856-0.
- Holtmann, B.; Wray, R. C. (1983): A randomized comparison of triangular and rotation-advancement unilateral cleft lip repairs. In: *Plastic and reconstructive surgery* 71 (2), S. 172–179. DOI: 10.1097/00006534-198302000-00003.
- Horn, Philippa; Driscoll, Carlie; Fitzgibbons, Jane; Beswick, Rachael (2021): Detecting Hearing Loss in Infants With a Syndrome or Craniofacial Abnormalities Following the Newborn Hearing Screen. In: *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* 64 (9), S. 3594–3602. DOI: 10.1044/2021\_JSLHR-20-00699.
- Hotton, Matthew; Cropper, Jenny; Rundle, Jen; Crawford, Rebecca (2023): The role of the clinical psychologist within a cleft service. In: *British dental journal* 234 (12), S. 887–891. DOI: 10.1038/s41415-023-5952-0.

- Hotz, M. M. (1969): Pre- and early postoperative growth-guidance in cleft lip and palate cases by maxillary orthopedics (an alternative procedure to primary bone-grafting). In: *The Cleft palate journal* 6, S. 368–372.
- Hotz, M. M. (1983): Orofacial development under adverse conditions. In: *European journal of orthodontics* 5 (2), S. 91–103. DOI: 10.1093/ejo/5.2.91.
- Hsieh, Tsung-Yen; Dedhia, Raj; Del Toro, Drew; Tollefson, Travis T. (2017): Cleft Septorhinoplasty: Form and Function. In: *Facial plastic surgery clinics of North America* 25 (2), S. 223–238. DOI: 10.1016/j.fsc.2016.12.011.
- Hu, Xiaoxue; Jin, Yi; Li, Jiansong; Xin, Jiechen; Yang, Zeyong (2020): Efficacy and safety of videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy in paediatric intubation: A meta-analysis of 27 randomized controlled trials. In: *Journal of clinical anaesthesia* 66, S. 109968. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.109968.
- Hughes, Julie; Lindup, Melanie; Wright, Sally; Naik, Monica; Dhesi, Rosepal; Howard, Richard et al. (2013): Does nasogastric feeding reduce distress after cleft palate repair in infants? In: *Nursing children and young people* 25 (9), S. 26–30. DOI: 10.7748/ncyp2013.11.25.9.26.e324.
- Hunt, Orlagh; Burden, Donald; Hepper, Peter; Johnston, Chris (2005): The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. In: *European journal of orthodontics* 27 (3), S. 274–285. DOI: 10.1093/ejo/cji004.
- Iemura-Kashiwagi, Maho; Okano, Takayuki; Iwai, Noriko; Taniguchi, Mirei; Omori, Koichi (2022): Prognosis of otitis media with effusion in pediatric patients with cleft palate during language-acquisition period treated by simultaneous tympanostomy tube placement with palatoplasty. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 155, S. 111071. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111071.
- Innis, C. O. (1961): Repositioning of the premaxilla and simultaneous closure of bilateral cleft lips. In: *British journal of plastic surgery* 14, S. 153–156. DOI: 10.1016/s0007-1226(61)80026-x.
- Ize-Iyamu, I. N.; Saheeb, B. D. (2011): Feeding intervention in cleft lip and palate babies: a practical approach to feeding efficiency and weight gain. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 40 (9), S. 916–919. DOI: 10.1016/j.ijom.2011.04.017.
- Jamshaid, Warda; Jamshaid, Maryam; Coulson, Chris; Sharma, Neil; Muzaffar, Jameel; Nieto, Hannah (2023): A systematic review on the efficacy of tranexamic acid in head and neck surgery. In: *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* 48 (4), S. 527–539. DOI: 10.1111/coa.14059.
- Jayarajan, Rajshree; Natarajan, Anantharajan; Nagamuttu, Ravindranathan (2019): Outcomes of Closed Versus Open Technique of Rhinoplasty During Primary Repair of Unilateral Cleft Lip: A Systematic Review. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 56 (1), S. 74–83. DOI: 10.1177/1055665618787689.
- Jha, Ajay Kumar; Bhardwaj, Neerja; Yaddanapudi, Sandhya; Sharma, Ramesh Kumar; Mahajan, Jai Kumar (2013): A randomized study of surgical site infiltration with bupivacaine or ketamine for pain relief in children following cleft palate repair. In: *Paediatric anaesthesia* 23 (5), S. 401–406. DOI: 10.1111/pan.12124.

Ji, Chunya; Yang, Zhong; Yin, Linliang; Deng, Xuedong; Pan, Qi; Lu, Bing et al. (2021): The application of three-dimensional ultrasound with reformatting technique in the diagnosis of fetal cleft lip/palate. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 49 (4), S. 307–314. DOI: 10.1002/jcu.22994.

Ji, Qiang; Tang, Jun; Hu, Hua; Chen, Junjie; Cen, Ying (2022): Botulinum toxin type A for preventing and treating cleft lip scarring-A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of cosmetic dermatology* 21 (6), S. 2331–2337. DOI: 10.1111/jocd.14941.

Jindal, Parul; Khurana, Gurjeet; Dvivedi, Sanjay; Sharma, J. P. (2011): Intra and postoperative outcome of adding clonidine to bupivacaine in infraorbital nerve block for young children undergoing cleft lip surgery. In: *Saudi journal of anaesthesia* 5 (3), S. 289–294. DOI: 10.4103/1658-354X.84104.

Jonnavithula, N.; Durga, P.; Kulkarni, D. K.; Ramachandran, G. (2007): Bilateral intra-oral, infra-orbital nerve block for postoperative analgesia following cleft lip repair in paediatric patients: comparison of bupivacaine vs bupivacaine-pethidine combination. In: *Anaesthesia* 62 (6), S. 581–585. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05028.x.

Jung, Ronald E.; Zembic, Anja; Pjetursson, Bjarni E.; Zwahlen, Marcel; Thoma, Daniel S. (2012): Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. In: *Clinical oral implants research* 23 Suppl 6, S. 2–21. DOI: 10.1111/j.1600-0501.2012.02547.x.

Kalmar, Christopher L.; Zapatero, Zachary D.; Kosyk, Mychajlo S.; Swanson, Jordan W.; Taylor, Jesse A. (2022): Narcotic Utilization After Cleft Lip Repair: Does Local Anesthetic Choice Matter? In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656221093945. DOI: 10.1177/10556656221093945.

Kantar, Rami S.; Rifkin, William J.; Cammarata, Michael J.; Maliha, Samantha G.; Diaz-Siso, J. Rodrigo; Farber, Scott J.; Flores, Roberto L. (2018): Single-Stage Primary Cleft Lip and Palate Repair: A Review of the Literature. In: *Annals of plastic surgery* 81 (5), S. 619–623. DOI: 10.1097/SAP.0000000000001543.

Kantar, Rami S.; Rifkin, William J.; Cammarata, Michael J.; Maliha, Samantha G.; Diaz-Siso, J. Rodrigo; Farber, Scott J.; Flores, Roberto L. (2019): Combined Primary Cleft Lip and Palate Repair: Is It Safe? In: *The Journal of craniofacial surgery* 30 (2), S. 384–389. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005039.

Kaufman, Yoav; Buchanan, Edward P.; Wolfswinkel, Erik M.; Weathers, William M.; Stal, Samuel (2012): Cleft nasal deformity and rhinoplasty. In: *Seminars in plastic surgery* 26 (4), S. 184–190. DOI: 10.1055/s-0033-1333886.

Kaura, Arminder S.; Srinivasa, Dhivya R.; Kasten, Steven J. (2018): Optimal Timing of Alveolar Cleft Bone Grafting for Maxillary Clefts in the Cleft Palate Population. In: *The Journal of craniofacial surgery* 29 (6), S. 1551–1557. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004680.

Kehrer, Andreas; Nijhuis, Tim H. J.; Pesthy, Pál; Willemsen, Sten; Poublon, René; van der Meulen, Jacques J J N M (2018): Rotational Advancement in Cleft Nose Rhinoplasty - Buccal Mucosal Grafts Serve as a Powerful Tool. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 55 (6), S. 856–864. DOI: 10.1597/16-092.

- Kent, Ranjidam; Martin, Vanessa (2009): Nasogastric feeding for infants who have undergone palatoplasty for a cleft palate. In: *Paediatric nursing* 21 (10), S. 24–29. DOI: 10.7748/paed2009.12.21.10.24.c7401.
- Kern, Matthias; Passia, Nicole; Sasse, Martin; Yazigi, Christine (2017): Ten-year outcome of zirconia ceramic cantilever resin-bonded fixed dental prostheses and the influence of the reasons for missing incisors. In: *Journal of dentistry* 65, S. 51–55. DOI: 10.1016/j.jdent.2017.07.003.
- Khojasteh, Arash; Kheiri, Lida; Motamedian, Saeed Reza; Khoshkam, Vahid (2017): Guided Bone Regeneration for the Reconstruction of Alveolar Bone Defects. In: *Annals of maxillofacial surgery* 7 (2), S. 263–277. DOI: 10.4103/ams.ams\_76\_17.
- Kiliaridis, Stavros; Sidira, Margarita; Kirmanidou, Yvoni; Michalakis, Konstantinos (2016): Treatment options for congenitally missing lateral incisors. In: *European journal of oral implantology* 9 Suppl 1, S5-24.
- Kim, Do Hyun; Kim, Sung Won; Basurrah, Mohammed A.; Hwang, Se Hwan (2023): The Efficacy of Tranexamic Acid on the Postoperative Bleeding in Patients Receiving Head-and-Neck Surgery: A Meta-Analysis. In: *Ear, nose, & throat journal*, 1455613231155855. DOI: 10.1177/01455613231155855.
- Kinouchi, Nao; Horiuchi, Shinya; Yasue, Akihiro; Kuroda, Yuko; Kawai, Nobuhiko; Watanabe, Keiichiro et al. (2018): Effectiveness of presurgical nasoalveolar molding therapy on unilateral cleft lip nasal deformity. In: *Saudi medical journal* 39 (2), S. 169–178. DOI: 10.15537/smj.2018.2.21020.
- Klassen, Anne F.; Tsangaris, Elena; Forrest, Christopher R.; Wong, Karen W. Y.; Pusic, Andrea L.; Cano, Stefan J. et al. (2012): Quality of life of children treated for cleft lip and/or palate: a systematic review. In: *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 65 (5), S. 547–557. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.11.004.
- Klinke, R. (2008): Hören lernen - die Bedeutung der ersten Lebensjahre. In: *Sprache Stimme Gehör* 32 (1), S. 6–11. DOI: 10.1055/s-2007-993137.
- Knechtel, Petra; Weismann, Christina; Poets, Christian F. (2023): Caring for Infants with Robin Sequence Treated with the Tübingen Palatal Plate: A Review of Personal Practice. In: *Children (Basel, Switzerland)* 10 (10). DOI: 10.3390/children10101628.
- Kornbluth, Michelle; Campbell, Richard E.; Daskalogiannakis, John; Ross, Elizabeth J.; Glick, Patricia H.; Russell, Kathleen A. et al. (2018): Active Presurgical Infant Orthopedics for Unilateral Cleft Lip and Palate: Intercenter Outcome Comparison of Latham, Modified McNeil, and Nasoalveolar Molding. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 55 (5), S. 639–648. DOI: 10.1177/1055665618757367.
- Kral, A. (2009): Frühe Hörerfahrung und sensible Entwicklungsphasen. In: *HNO* 57 (1), S. 9–16. DOI: 10.1007/s00106-008-1877-9.
- Kumar, Kapila; Kumar, Sumit; Mehrotra, Divya; Gupta, Saurabh; Khandpur, Sukhanshi; Mishra, Raj Kumar (2020): A Psychologic Assessment of the Parents of Patients With Cleft Lip and Palate. In: *The Journal of craniofacial surgery* 31 (1), S. 58–61. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005835.
- Kundra, Pankaj; Supraja, N.; Agrawal, K.; Ravishankar, M. (2009): Flexible laryngeal mask airway for cleft palate surgery in children: a randomized clinical trial on efficacy and safety. In: *The Cleft palate-*

*craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 46 (4), S. 368–373. DOI: 10.1597/08-009.1.

Kurnik, Nicole M.; Weidler, Erica M.; Lien, Kari M.; Cordero, Kelly N.; Williams, Jessica L.; Temkit, M'hamed et al. (2020): The Effectiveness of Palate Re-Repair for Treating Velopharyngeal Insufficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (7), S. 860–871. DOI: 10.1177/1055665620902883.

Lai, Guang-Ping; Weng, Xun-Jin; Wang, Min; Tao, Zhao-Feng; Liao, Feng-Hua (2022): Diagnostic Accuracy of Prenatal Fetal Ultrasound to Detect Cleft Palate in High-Risk Fetuses: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 41 (3), S. 605–614. DOI: 10.1002/jum.15736.

Lam, Derek J.; Starr, Jacqueline R.; Perkins, Jonathan A.; Lewis, Charlotte W.; Eblen, Linda E.; Dunlap, Julie; Sie, Kathleen C. Y. (2006): A comparison of nasendoscopy and multiview videofluoroscopy in assessing velopharyngeal insufficiency. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 134 (3), S. 394–402. DOI: 10.1016/j.otohns.2005.11.028.

Landes, Constantin A.; Bündgen, Lukas; Laudemann, Katharina; Ghanaati, Sharam; Sader, Robert (2012): Patient satisfaction after prosthetic rehabilitation of bone-grafted alveolar clefts with non-submerged ITI Straumann dental implants loaded at three months. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 49 (5), S. 601–608. DOI: 10.1597/10-156.

Lane, Hannah; Harding, Sam; Wren, Yvonne (2022): A systematic review of early speech interventions for children with cleft palate. In: *International journal of language & communication disorders* 57 (1), S. 226–245. DOI: 10.1111/1460-6984.12683.

Lee, Alice S-Y; Law, James; Gibbon, Fiona E. (2009): Electropalatography for articulation disorders associated with cleft palate. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2009 (3), CD006854. DOI: 10.1002/14651858.CD006854.pub2.

Lee, Justine C.; Slack, Ginger C.; Walker, Ryann; Graves, Lindsay; Yen, Sandra; Woo, Jessica et al. (2014): Maxillary hypoplasia in the cleft patient: contribution of orthodontic dental space closure to orthognathic surgery. In: *Plastic and reconstructive surgery* 133 (2), S. 355–361. DOI: 10.1097/01.prs.0000436857.63021.f0.

Li, Xiuling; Xiu, Guanghui; Yan, Fang; Hou, Qingsha; Chen, Chun; Dong, Xudong; Liu, Huanling (2023): First-Trimester Evaluation of Cleft Lip and Palate by A Novel Two-Dimensional Sonographic Technique: A Prospective Study. In: *Current medical imaging* 19 (3), S. 278–285. DOI: 10.2174/1573405618666220713103500.

Liao, Yu-Fang; Mars, Michael (2006): Hard palate repair timing and facial growth in cleft lip and palate: a systematic review. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 43 (5), S. 563–570. DOI: 10.1597/05-058.

Lindberg, Nina Ellefsen; Kynø, Nina Margrete; Billaud Feragen, Kristin; Pripp, Are Hugo; Tønseth, Kim Alexander (2023): Early Follow-up of Parents by a Specialized Cleft Nurse After the Birth of an Infant



with Cleft lip and/or Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656231171750. DOI: 10.1177/10556656231171750.

Lingappan, Krithika; Neveln, Nicole; Arnold, Jennifer L.; Fernandes, Caraciolo J.; Pammi, Mohan (2023): Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in neonates. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 5 (5), CD009975. DOI: 10.1002/14651858.CD009975.pub4.

Liou, Eric Jein-Wein; Tsai, Wen-Ching (2005): A new protocol for maxillary protraction in cleft patients: repetitive weekly protocol of alternate rapid maxillary expansions and constrictions. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 42 (2), S. 121–127. DOI: 10.1597/03-107.1.

Losee, Joseph E.; Kirschner, Richard E. (2016): *Comprehensive Cleft Care, Volume 2*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Lou, Qun; Zhu, Hongping; Luo, Yi; Zhou, Zhibo; Ma, Lian; Ma, Xiaoran; Fu, Yuan (2018): The Effects of Age at Cleft Palate Repair on Middle Ear Function and Hearing Level. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 55 (5), S. 753–757. DOI: 10.1177/1055665618754632.

Lourijssen, Evelijn; Avdeeva, Klementina; Gan, Kit Liang; Pundir, Vishal; Fokkens, Wytse (2023): Tranexamic acid for the reduction of bleeding during functional endoscopic sinus surgery. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2 (2), CD012843. DOI: 10.1002/14651858.CD012843.pub2.

Luijsterburg, Antonius J. M.; Vermeij-Keers, Christl (2011): Ten years recording common oral clefts with a new descriptive system. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 48 (2), S. 173–182. DOI: 10.1597/08-150.

Luyten, Jonathan; De Roo, Noëmi M C; Christiaens, Jeroen; van Overberghe, Leonie; Temmerman, Liesbeth; De Pauw, Guy A M (2023): Rapid maxillary expansion vs slow maxillary expansion in patients with cleft lip and/or palate: a systematic review and meta-analysis. In: *The Angle orthodontist* 93 (1), S. 95–103. DOI: 10.2319/030122-188.1.

Ma, Li; Hou, Yali; Liu, Guijun; Zhang, Tianqi (2021): Effectiveness of presurgical orthodontics in cleft lip and palate patients with alveolar bone grafting: A systematic review. In: *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery* 122 (1), S. 13–17. DOI: 10.1016/j.jormas.2020.07.010.

Ma, Li; Shi, Bing; Li, Yang; Zheng, Qian (2013): Velopharyngeal function assessment in patients with cleft palate: perceptual speech assessment versus nasopharyngoscopy. In: *The Journal of craniofacial surgery* 24 (4), S. 1229–1231. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31828a7877.

Maarse, Wies; Rozendaal, Anna Maria; Pajkrt, Eva; Vermeij-Keers, Christl; Mink van der Molen, Aebele Barber; van den Boogaard, Marie-José Henriëtte (2012): A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated? In: *Journal of medical genetics* 49 (8), S. 490–498. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101013.

Machado, A.; Santos, M.; Leitao, B.; Silva, A.; Coutinho, M. (2023): Cleft palate and ventilation tubes: a prophylactic dilemma. In: *The Journal of laryngology and otology* 137 (5), S. 501–505. DOI: 10.1017/S0022215122001232.

Maina, Grace; Pollock, Danielle; Lockwood, Craig; Cook, Lachlan; Ooi, Eng (2023): Managing Chronic otitis media with Effusion in Children with non-Syndromic Cleft Palate: Short-Term Ventilation Tubes

Versus Surveillance. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656221148368. DOI: 10.1177/10556656221148368.

Mane, Rajesh S.; Sanikop, C. S.; Dhulkhed, Vithal K.; Gupta, Tuhina (2011): Comparison of Bupivacaine Alone and in Combination with Fentanyl or Pethidine for Bilateral infraorbital Nerve Block for Postoperative Analgesia in Paediatric Patients for Cleft Lip Repair: A Prospective Randomized Double Blind Study. In: *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 27 (1), S. 23–26.

Manfio, Aura Sofia Caceres; Garib, Daniela; Flores-Mir, Carlos; Lauris, José Roberto Pereira; Teixeira, Rodrigo; Almeida, Ana Lúcia Pompéia Fraga de (2023): Closure of maxillary lateral incisor agenesis space in unilateral cleft lip and palate: a digital model assessment. In: *Dental press journal of orthodontics* 28 (1), e2321331. DOI: 10.1590/2177-6709.28.1.e2321331.oar.

Marcus, Jeffrey R.; Allori, Alexander C.; Santiago, Pedro E. (2017): Principles of Cleft Lip Repair: Conventions, Commonalities, and Controversies. In: *Plastic and reconstructive surgery* 139 (3), 764e–780e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003148.

Martin, Serena; Slevin, Emma; Hill, Chris (2020): The Cleft Nurse Specialist: A Key Building Block in the Cleft Multidisciplinary Team. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (12), S. 1351–1356. DOI: 10.1177/1055665620947607.

Martin, Serena V.; van Eeden, Simon; Swan, Marc C. (2023): Secondary surgery techniques to optimise functional and aesthetic outcomes in orofacial clefting. In: *British dental journal* 234 (12), S. 899–905. DOI: 10.1038/s41415-023-6001-8.

Matsunaka, Eriko; Ueki, Shingo; Makimoto, Kiyoko (2019): Impact of breastfeeding and/or bottle-feeding on surgical wound dehiscence after cleft lip repair in infants: A systematic review. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 47 (4), S. 570–577. DOI: 10.1016/j.jcms.2019.01.019.

McCann, Mary Ellen; Graaff, Jurgen C. de; Dorris, Liam; Disma, Nicola; Withington, Davinia; Bell, Graham et al. (2019): Neurodevelopmental outcome at 5 years of age after general anaesthesia or awake-regional anaesthesia in infancy (GAS): an international, multicentre, randomised, controlled equivalence trial. In: *Lancet (London, England)* 393 (10172), S. 664–677. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32485-1.

McHeik, J. N.; Levard, G. (2006): Réparation chirurgicale néonatale des fentes labiales: impact psychologique chez les mères. In: *Archives de pédiatrie : organe officiel de la Société française de pédiatrie* 13 (4), S. 346–351. DOI: 10.1016/j.arcped.2006.01.020.

Meazzini, Maria Costanza; Zappia, Laura B.; Tortora, Chiara; Autelitano, Luca; Tintinelli, Roberto (2019): Short- and Long-Term Effects of Late Maxillary Advancement With the Liou-Alt-RAMEC Protocol in Unilateral Cleft Lip and Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 56 (2), S. 159–167. DOI: 10.1177/1055665618772395.

Meinusch, Miriam; Romonath, Roswitha (2011): Early language intervention for children with cleft lip and/or palate: A systematic review. In: *Evidence-Based Communication Assessment and Intervention* 5 (4), S. 197–215. DOI: 10.1080/17489539.2012.678093.

Meng, Wen-Yu; Ma, Yan-Qing; Shi, Bing; Liu, Ren-Kai; Wang, Xiao-Ming (2022): The comparison of biomechanical effects of the conventional and bone-borne palatal expanders on late adolescence with unilateral cleft palate: a 3-dimensional finite element analysis. In: *BMC oral health* 22 (1), S. 600. DOI: 10.1186/s12903-022-02640-1.

Mesnil, Malcie; Dadure, Christophe; Captier, Guillaume; Raux, Olivier; Rochette, Alain; Canaud, Nancy et al. (2010): A new approach for peri-operative analgesia of cleft palate repair in infants: the bilateral suprazygomatic maxillary nerve block. In: *Paediatric anaesthesia* 20 (4), S. 343–349. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03262.x.

Millard, D. R. (1967): Bilateral cleft lip and a primary forked flap: a preliminary report. In: *Plastic and reconstructive surgery* 39 (1), S. 59–65. DOI: 10.1097/00006534-196701000-00006.

Minatel, Lurian; Marcela de Luna Gomes, Jéssica; Aparecido Araújo Lemos, Cleidiel; Justino de Oliveira Limírio, João Pedro; Pellizzer, Eduardo Piza (2019): Influence of vomer flap on craniofacial growth in patients with cleft lip and palate: A systematic review. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 47 (6), S. 902–908. DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.011.

Mink van der Molen, Aebele B; van Breugel, Johanna M M; Janssen, Nard G.; Admiraal, Ronald J. C.; van Adrichem, Leon N A; Bierenbroodspot, Frank et al. (2021): Clinical Practice Guidelines on the Treatment of Patients with Cleft Lip, Alveolus, and Palate: An Executive Summary. In: *Journal of clinical medicine* 10 (21). DOI: 10.3390/jcm10214813.

Mirashrafi, Fatemeh; Emami, Hamed; Bagheri, Zeinab; Rahavi-Ezabadi, Sara (2022): Middle Ear Status in Cleft Lip and Palate Patients: A Five-Year Follow-Up. In: *Iranian journal of otorhinolaryngology* 34 (124), S. 247–251. DOI: 10.22038/IJORL.2022.62094.3134.

Miroshnychenko, Anna; Rae, Charlene; Riff, Karen Wong; Forrest, Christopher; Goodacre, Tim; Swan, Marc et al. (2023): Psychometric Validation of the CLEFT-Q Patient Reported Outcome Measure: A Prospective Study to Examine Cross-Sectional Construct Validity. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 60 (3), S. 327–335. DOI: 10.1177/10556656211062837.

Mitchell, John; Clément de Clety, Stephan; Collard, Edith; Kock, Marc de; Detaille, Thierry; Houtekie, Laurent et al. (2016): Unplanned intensive care unit admission after general anaesthesia in children: A single centre retrospective analysis. In: *Anaesthesia, critical care & pain medicine* 35 (3), S. 203–208. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.10.005.

Mizuno, K.; Ueda, A.; Kani, K.; Kawamura, H. (2002): Feeding behaviour of infants with cleft lip and palate. In: *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* 91 (11), S. 1227–1232. DOI: 10.1080/08035250232077478.

Mohaideen, A. Kaja; Singh, Satinder Pal; Kohli, Adarsh; Verma, Sanjeev; Kumar, Vinay; Verma, Raj Kumar (2023): Assessment of Self-Esteem and Quality of Life in Patients with Complete Unilateral Cleft Lip and Palate Undergoing Orthodontic Treatment. In: *Contemporary clinical dentistry* 14 (1), S. 32–38. DOI: 10.4103/ccd.ccd\_435\_21.

Molliex, S.; Navez, M.; Baylot, D.; Prades, J. M.; Elkhoury, Z.; Auboyer, C. (1996): Regional anaesthesia for outpatient nasal surgery. In: *British journal of anaesthesia* 76 (1), S. 151–153. DOI: 10.1093/bja/76.1.151.

- Monson, Laura A.; Khechoyan, David Y.; Buchanan, Edward P.; Hollier, Larry H. (2014): Secondary lip and palate surgery. In: *Clinics in plastic surgery* 41 (2), S. 301–309. DOI: 10.1016/j.cps.2013.12.008.
- Montagnoli, Caterina; Santoro, Chiara Beatrice; Buzzi, Tanita; Bortolus, Renata (2022): Maternal periconceptual nutrition matters. A scoping review of the current literature. In: *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 35 (25), S. 8123–8140. DOI: 10.1080/14767058.2021.1962843.
- Morzycki, Alexander; Nickel, Kevin; Newton, Dustin; Ng, Man Cho; Guilfoyle, Regan (2022): In search of the optimal pain management strategy for children undergoing cleft lip and palate repair: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 75 (11), S. 4221–4232. DOI: 10.1016/j.bjps.2022.06.104.
- Mostafa, Mohamed F.; Aal, Fatma A. Abdel; Ali, Ibrahim Hassan; Ibrahim, Ahmed K.; Herdan, Ragaa (2020): Dexmedetomidine during suprazygomatic maxillary nerve block for pediatric cleft palate repair, randomized double-blind controlled study. In: *The Korean journal of pain* 33 (1), S. 81–89. DOI: 10.3344/kjp.2020.33.1.81.
- Mostafa, Mohamed F.; Herdan, Ragaa; Elshazly, Mohamed (2018): Comparative study of levobupivacaine and bupivacaine for bilateral maxillary nerve block during pediatric primary cleft palate surgery: a randomized double-blind controlled study. In: *Korean journal of anesthesiology* 71 (2), S. 135–140. DOI: 10.4097/kjae.2018.71.2.135.
- Motamedian, Saeed Reza; Mohaghegh, Sadra; Lakmazaheri, Ehsan; Ahmadi, Nima; Kouhestani, Farnaz (2022): Efficacy of Regenerative Medicine for Alveolar Cleft Reconstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Current stem cell research & therapy* 17 (5), S. 446–465. DOI: 10.2174/1574888X17666220204145347.
- Mulliken, J. B. (1985): Principles and techniques of bilateral complete cleft lip repair. In: *Plastic and reconstructive surgery* 75 (4), S. 477–487. DOI: 10.1097/00006534-198504000-00003.
- Nelson, P.; Glenny, A-M; Kirk, S.; Caress, A-L (2012): Parents' experiences of caring for a child with a cleft lip and/or palate: a review of the literature. In: *Child: care, health and development* 38 (1), S. 6–20. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2011.01244.x.
- Ness, A. R.; Wills, A. K.; Waylen, A.; Al-Ghatam, R.; Jones, T. E. M.; Preston, R. et al. (2015): Centralization of cleft care in the UK. Part 6: a tale of two studies. In: *Orthodontics & craniofacial research* 18 Suppl 2 (Suppl 2), S. 56–62. DOI: 10.1111/ocr.12111.
- Neumann, Sandra; Romonath, Roswitha (2012): Effectiveness of nasopharyngoscopic biofeedback in clients with cleft palate speech: a systematic review. In: *Logopedics, phoniatrics, vocology* 37 (3), S. 95–106. DOI: 10.3109/14015439.2011.638669.
- Norman, Alyson; Persson, Martin; Stock, Nicola; Rumsey, Nichola; Sandy, Jonathan; Waylen, Andrea et al. (2015): The Effectiveness of Psychosocial Intervention for Individuals With Cleft Lip and/or Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 52 (3), S. 301–310. DOI: 10.1597/13-276.

Oberhofer, Haley Marie; Breslin, Nate; Heindel, Hadley; Ching, Jessica (2021): Analgesic Efficacy of Intraoperative Nerve Blocks for Primary Palatoplasty. In: *The Journal of craniofacial surgery* 32 (2), S. 594–596. DOI: 10.1097/SCS.00000000000006829.

Oosterkamp, Barbara C. M.; Dijkstra, Pieter U.; Rimmelink, Hendrik J.; van Oort, Robert P.; Sandham, Andrew (2010): Orthodontic space closure versus prosthetic replacement of missing upper lateral incisors in patients with bilateral cleft lip and palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 47 (6), S. 591–596. DOI: 10.1597/09-092.

Padovano, William M.; Skolnick, Gary B.; Naidoo, Sybill D.; Snyder-Warwick, Alison K.; Patel, Kamlesh B. (2022): Long-Term Effects of Nasoalveolar Molding in Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 59 (4), S. 462–474. DOI: 10.1177/10556656211009702.

Padwa, B. L.; Sonis, A.; Bagheri, S.; Mulliken, J. B. (1999): Children with repaired bilateral cleft lip/palate: effect of age at premaxillary osteotomy on facial growth. In: *Plastic and reconstructive surgery* 104 (5), S. 1261–1269. DOI: 10.1097/00006534-199910000-00004.

Paine, Kaitlyn M.; Tahiri, Youssef; Wes, Ari M.; Wink, Jason D.; Fischer, John P.; Gelder, Carol Ann H.; Taylor, Jesse A. (2016): An Assessment of 30-Day Complications in Primary Cleft Lip Repair: A Review of the 2012 ACS NSQIP Pediatric. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 53 (3), S. 283–289. DOI: 10.1597/14-251.

Palikaraki, Georgia; Makrygiannakis, Miltiadis A.; Zafeiriadis, Anastasios A.; Benetou, Vassiliki; Sanoudos, Mattheos; Bitsanis, Ilias; Tsolakis, Apostolos I. (2021): The effect of facemask in patients with unilateral cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. In: *European journal of orthodontics* 43 (1), S. 69–79. DOI: 10.1093/ejo/cjaa027.

Paniagua, Lauren Medeiros; Signorini, Alana Verza; Da Costa, Sady Selaimen; Collares, Marcus Vinicius Martins; Dornelles, Sílvia (2013): Velopharyngeal dysfunction: a systematic review of major instrumental and auditory-perceptual assessments. In: *International archives of otorhinolaryngology* 17 (3), S. 251–256. DOI: 10.7162/S1809-97772013000300004.

Papadopoulos, M. A.; Koumridou, E. N.; Vakalis, M. L.; Papageorgiou, S. N. (2012): Effectiveness of pre-surgical infant orthopedic treatment for cleft lip and palate patients: a systematic review and meta-analysis. In: *Orthodontics & craniofacial research* 15 (4), S. 207–236. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2012.01552.x.

Papi, Piero; Giardino, Rita; Sassano, Pierpaolo; Amodeo, Giulia; Pompa, Giorgio; Cascone, Piero (2015): Oral health related quality of life in cleft lip and palate patients rehabilitated with conventional prostheses or dental implants. In: *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry* 5 (6), S. 482–487. DOI: 10.4103/2231-0762.168645.

Paradise, J. L.; Elster, B. A.; Tan, L. (1994): Evidence in infants with cleft palate that breast milk protects against otitis media. In: *Pediatrics* 94 (6 Pt 1), S. 853–860.

Park, Jenn J.; Colon, Ricardo Rodriguez; Chaya, Bachar F.; Rochlin, Danielle H.; Chibarro, Patricia D.; Shetye, Pradip R. et al. (2022): Implementation of an Ambulatory Cleft Lip Repair Protocol: Surgical

Outcomes. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656221096567. DOI: 10.1177/10556656221096567.

Payer, D.; Krimmel, M.; Reinert, S.; Koos, B.; Weise, H.; Weise, C. (2022): Oral health-related quality of life in patients with cleft lip and/or palate or Robin sequence. In: *Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopädie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie*. DOI: 10.1007/s00056-022-00414-6.

Pendem, Sneha; Kumar Raja, Krishna (2021): Synchronous correction in secondary cleft deformities: a prospective cohort study. In: *Minerva dental and oral science* 70 (2), S. 59–64. DOI: 10.23736/S2724-6329.20.04302-2.

Penny, Cameron; McGuire, Connor; Bezuhly, Michael (2022a): A Systematic Review of Feeding Interventions for Infants with Cleft Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 59 (12), S. 1527–1536. DOI: 10.1177/10556656211051216.

Penny, Cameron; Nugent, Kendra-Ann; Gilgan, Holly; Bezuhly, Michael (2022b): Comparison of two Specialized Cleft Palate Feeders. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656221129977. DOI: 10.1177/10556656221129977.

Perko, M. A. (1977): Secondary lip correction in unilateral cleft lips. In: *Journal of maxillofacial surgery* 5 (4), S. 245–249. DOI: 10.1016/s0301-0503(77)80118-5.

Pfaff, Miles J.; Nolan, Ian T.; Musavi, Leila; Bertrand, Anthony A.; Alford, Jake; Krishna, Vikram et al. (2022): Perioperative Pain Management in Cleft Lip and Palate Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. In: *Plastic and reconstructive surgery* 150 (1), 145e-156e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000009231.

Philp, Jennifer; Ellis, Paige K.; Scherer, Nancy J.; Lien, Kari M. (2021): Enhanced Milieu Teaching with Phonological Emphasis: A Pilot Telepractice Parent Training Study for Toddlers with Clefts. In: *Children (Basel, Switzerland)* 8 (9). DOI: 10.3390/children8090736.

Pollet, Naomi; Mennes, Tillo; Denys, Sam; Loos, Elke; Verhaert, Nicolas; Vander Poorten, Vincent; Hens, Greet (2022): Otomicroscopic and functional outcomes after cleft palate repair via Sommerlad intravelar veloplasty vs. modified Veau-Wardill-Kilner push-back. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 162, S. 111283. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111283.

Ponduri, Sirisha; Bradley, Rebecca; Ellis, Pamela E.; Brookes, Sara T.; Sandy, Jonathan R.; Ness, Andy R. (2009): The management of otitis media with early routine insertion of grommets in children with cleft palate -- a systematic review. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 46 (1), S. 30–38. DOI: 10.1597/07-219.1.

Power, Stephanie M.; Matic, Damir B. (2017): The Effects of Secondary Cleft Procedures on Alar Base Position and Nostril Morphology in Patients with Unilateral Clefts. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 54 (4), S. 431–435. DOI: 10.1597/15-158.

Prabhu, K. P.; Wig, J.; Grewal, S. (1999): Bilateral infraorbital nerve block is superior to peri-incisional infiltration for analgesia after repair of cleft lip. In: *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery* 33 (1), S. 83–87. DOI: 10.1080/02844319950159668.

Prahl, Charlotte; Kuijpers-Jagtman, Anne M.; van 't Hof, Martin A.; Prahl-Andersen, Birte (2005): Infant orthopedics in UCLP: effect on feeding, weight, and length: a randomized clinical trial (Dutch-cleft). In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 42 (2), S. 171–177. DOI: 10.1597/03-111.1.

Prahl-Andersen, B.; Kowalski, C. J. (1973): A mixed longitudinal, interdisciplinary study of the growth and development of Dutch children. In: *Growth* 37 (3), S. 281–295.

Precious, David S. (2009): Primary bilateral cleft lip/nose repair using the "Delaire" technique. In: *Atlas of the oral and maxillofacial surgery clinics of North America* 17 (2), S. 137–146. DOI: 10.1016/j.cxom.2009.05.006.

Preidl, Raimund H. M.; Kesting, Marco; Rau, Andrea (2020): Perioperative Management in Patients With Cleft Lip and Palate. In: *The Journal of craniofacial surgery* 31 (1), S. 95–101. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005897.

Queiroz Herkrath; Herkrath, Fernando José; Rebelo, Maria Augusta Bessa; Vettore, Mario Vianna (2015): Measurement of health-related and oral health-related quality of life among individuals with nonsyndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 52 (2), S. 157–172. DOI: 10.1597/13-104.

Quenel, Léonie; Keribin, Pierre; Durand, Thomas; Salagnac, Jean-Michel; Perrin, Jean-Philippe; Delaire, Jean et al. (2022): Impact of Orthodontic Gap Closure versus Prosthetic Replacement of Missing Maxillary Lateral Incisor on Dental Arch Relationships and Symmetry in 212 Patients with Cleft Palate: Retrospective Study. In: *Plastic and reconstructive surgery* 150 (3), 613e-624e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000009477.

Rajamani, Arvind; Kamat, Vijaylakshmi; Rajavel, Vardaraja Ponnambalam; Murthy, Jyotsna; Hussain, Syed Altaf (2007): A comparison of bilateral infraorbital nerve block with intravenous fentanyl for analgesia following cleft lip repair in children. In: *Paediatric anaesthesia* 17 (2), S. 133–139. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.02032.x.

Rajan, S.; Kurien, M.; Gupta, A. K.; Mathews, S. S.; Albert, R. R.; Tychicus, D. (2014): Velopharyngeal incompetence in patients with cleft palate, flexible video pharyngoscopy and perceptual speech assessment: a correlational pilot study. In: *The Journal of laryngology and otology* 128 (11), S. 986–990. DOI: 10.1017/S0022215114002266.

Ranzer, Matthew; Daniele, Edward; Purnell, Chad A. (2021): Perioperative Management of Cleft Lip Repair: A Meta-Analysis and Clinical Practice Guideline. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 58 (10), S. 1217–1225. DOI: 10.1177/1055665620984909.

Ray, Ananya; Sen, Indu Mohini; Bhardwaj, Neerja; Yaddanapudi, Sandhya; Mathews, Preethy (2021): Videolaryngoscopic versus direct laryngoscopic paraglossal intubation for cleft lip/palate reconstructive surgeries: A randomised controlled trial. In: *Indian journal of anaesthesia* 65 (8), S. 593–599. DOI: 10.4103/ija.ija\_463\_21.

Reddy, Rajgopal R.; Gosla Reddy, Srinivas; Vaidhyanathan, Anitha; Bergé, Stefaan J.; Kuijpers-Jagtman, Anne Marie (2017): Maxillofacial growth and speech outcome after one-stage or two-stage palatoplasty in unilateral cleft lip and palate. A systematic review. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 45 (6), S. 995–1003. DOI: 10.1016/j.jcms.2017.03.006.

Reid, Julie (2004): A review of feeding interventions for infants with cleft palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 41 (3), S. 268–278. DOI: 10.1597/02-148.1.

Rosa, Marco; Lucchi, Patrizia; Ferrari, Simona; Zachrisson, Bjørn U.; Caprioglio, Alberto (2016): Congenitally missing maxillary lateral incisors: Long-term periodontal and functional evaluation after orthodontic space closure with first premolar intrusion and canine extrusion. In: *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics* 149 (3), S. 339–348. DOI: 10.1016/j.ajodo.2015.08.016.

Rosenfeld, Richard M.; Shin, Jennifer J.; Schwartz, Seth R.; Coggins, Robyn; Gagnon, Lisa; Hackell, Jesse M. et al. (2016): Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update). In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 154 (1 Suppl), S1-S41. DOI: 10.1177/0194599815623467.

Rosenfeld, Richard M.; Tunkel, David E.; Schwartz, Seth R.; Anne, Samantha; Bishop, Charles E.; Chelius, Daniel C. et al. (2022): Clinical Practice Guideline: Tympanostomy Tubes in Children (Update). In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 166 (S1). DOI: 10.1177/01945998211065662.

Rosso, Cecilia; Bulfamante, Antonio Mario; Pipolo, Carlotta; Fuccillo, Emanuela; Maccari, Alberto; Lozza, Paolo et al. (2022): Adenoidectomy for middle ear disease in cleft palate children: a systematic review. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 279 (3), S. 1175–1180. DOI: 10.1007/s00405-021-07035-6.

Şahin Uysal, Nihal; Şahin, Feride İffet; Terzi, Yunus Kasım (2023): The impact of developmental genes in non-syndromic cleft lip and/or palate. In: *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 24 (1), S. 57–64. DOI: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2021-10-7.

Sales, P. H. H.; Oliveira-Neto, O. B.; Torres, T. S.; Lima, F. J. C. de (2019): Effectiveness of dental implants placed in bone graft area of cleft Patients. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 48 (8), S. 1109–1114. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.01.023.

Sales, Pedro Henrique da Hora; Oliveira-Neto, Olavo Barbosa; de Lima, Fernando José Camello; Carvalho, Alessandra de Albuquerque Tavares; Leão, Jair Carneiro (2022): Effectiveness of rhBMP-2 versus iliac autogenous bone graft in reconstructive surgery of cleft patients: an umbrella review. In: *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 60 (6), S. 723–730. DOI: 10.1016/j.bjoms.2021.12.001.

Salna, Ingrid; Jervis-Bardy, Joshua; Wabnitz, David; Rees, Guy; Psaltis, Alkis; Johnson, Adam (2019): Partial Adenoidectomy in Patients With Palatal Abnormalities. In: *The Journal of craniofacial surgery* 30 (5), e454-e460. DOI: 10.1097/SCS.0000000000005533.



Sami, Qurrat-Ul-Ain; Ali, Batool; Farooqui, Waqas Ahmed (2023): Effects of Alt-RAMEC protocol with facemask therapy in cleft lip palate patients in a sample of Pakistani population. In: *BMC oral health* 23 (1), S. 401. DOI: 10.1186/s12903-023-03093-w.

Sand, Anders; Hagberg, Emilie; Lohmander, Anette (2022): On the Benefits of Speech-Language Therapy for Individuals Born With Cleft Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. In: *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* 65 (2), S. 555–573. DOI: 10.1044/2021\_JSLHR-21-00367.

Sato, Yukihiro; Yoshioka, Eiji; Saijo, Yasuaki; Miyamoto, Toshinobu; Sengoku, Kazuo; Azuma, Hiroshi et al. (2021): Trajectories of the Psychological Status of Mothers of Infants With Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Prospective Cohort Study From the Japan Environment and Children's Study. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 58 (3), S. 369–377. DOI: 10.1177/1055665620951399.

Savoldelli, Charles; Bailleux, Sonanda; Chamorey, Emmanuel; Vandersteen, Clair; Lerhe, Barbara; Afota, Franck (2022): Impact of a new combined preoperative cleft assessment on dental implant success in patients with cleft and palate: a retrospective study. In: *BMC oral health* 22 (1), S. 73. DOI: 10.1186/s12903-022-02040-5.

Scalzone, A.; Flores-Mir, C.; Carozza, D.; d'Apuzzo, F.; Grassia, V.; Perillo, L. (2019): Secondary alveolar bone grafting using autologous versus alloplastic material in the treatment of cleft lip and palate patients: systematic review and meta-analysis. In: *Progress in orthodontics* 20 (1), S. 6. DOI: 10.1186/s40510-018-0252-y.

Scheller, Konstanze; Urlich, Jasmin; Scheller, Christian; Watzke, Stephan (2020): Psychosocial and socioeconomically aspects of mothers having a child with cleft lip and/or palate (CL/P): a pilot-study during the first year of life. In: *Journal of clinical and experimental dentistry* 12 (9), e864-e869. DOI: 10.4317/jced.56288.

Scherer, Nancy J.; Kaiser, Ann P.; Frey, Jennifer R.; Lancaster, Hope Sparks; Lien, Kari; Roberts, Megan Y. (2020): Effects of a naturalistic intervention on the speech outcomes of young children with cleft palate. In: *International journal of speech-language pathology* 22 (5), S. 549–558. DOI: 10.1080/17549507.2019.1702719.

Scherer, Nancy J.; Yamashita, Renata; Oliveira, Debora Natalia de; DiLallo, Jennifer; Trindade, Inge; Fukushima, Ana Paula; Richards, Kacey (2022): Early speech and language intervention in Brazilian-Portuguese toddlers with cleft lip and/or palate. In: *Clinical linguistics & phonetics* 36 (1), S. 34–53. DOI: 10.1080/02699206.2021.1912187.

Schuster, M.; Kummer, P.; Eysholdt, U.; Rosanowski, F. (2003): Soziale Orientierung der Eltern von Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten. In: *HNO* 51 (6), S. 507–512. DOI: 10.1007/s00106-003-0843-9.

Schwaiger, M.; Edmondson, S-J; Wallner, J.; Mischak, I.; Echlin, K.; Paddle, A.; Atherton, D. (2020): Influence of different techniques of secondary cleft lip revision surgery on upper lip projection. In: *International journal of oral and maxillofacial surgery* 49 (6), S. 726–733. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.10.010.

Scott, Andrew R.; Shumrick, Christopher M.; Hussein, Musse; Ebert, Bridget E.; Schnell, Avery; Roby, Brianne B. (2023): Unplanned Intensive Care Unit Admission Following Cleft Palate Repair by Head

and Neck Surgeons. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 168 (4), S. 688–695. DOI: 10.1177/01945998221119730.

Selley, W. G.; Boxall, J. (1986): A new way to treat sucking and swallowing difficulties in babies. In: *Lancet (London, England)* 1 (8491), S. 1182–1184. DOI: 10.1016/s0140-6736(86)91161-x.

Semb, Gunvor; Brattström, Viveca; Mølsted, Kirsten; Prah-Andersen, Birte; Shaw, William C. (2005): The Eurocleft Study: Intercenter Study of Treatment Outcome in Patients With Complete Cleft Lip and Palate. Part 1: Introduction and Treatment Experience. In: *Cleft Palate–Craniofacial Journal* (42), S. 64–68.

Semb, Gunvor; Enemark, Hans; Friede, Hans; Paulin, Gunnar; Lilja, Jan; Rautio, Jorma et al. (2017): A Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 1. Planning and management. In: *Journal of plastic surgery and hand surgery* 51 (1), S. 2–13. DOI: 10.1080/2000656X.2016.1263202.

Shafa, Amir; Shetabi, Hamidreza; Adineh-Mehr, Lili; Bahrami, Keivan (2021): Selection of the optimal dosage of tranexamic acid to reduce blood loss during pediatric cleft palate surgery. In: *Tzu chi medical journal* 33 (2), S. 181–187. DOI: 10.4103/tcmj.tcmj\_111\_20.

Shaffer, Amber D.; Ford, Matthew D.; Choi, Sukgi S.; Jabbour, Noel (2017): The Impact of Tympanostomy Tubes on Speech and Language Development in Children with Cleft Palate. In: *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 157 (3), S. 504–514. DOI: 10.1177/0194599817703926.

Shaffer, Amber D.; Ford, Matthew D.; Choi, Sukgi S.; Jabbour, Noel (2019): The Impact of Timing of Tympanostomy Tube Placement on Sequelae in Children With Cleft Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 56 (6), S. 720–728. DOI: 10.1177/1055665618809228.

Shah, Syed Asif Hussain; Aslam, Muhammad Tauqeer; Zulfiqar, Muhammad Saad; Mehmood, Tahir; Mehmood, Muhammad Tahir; Ahmed, Mushtaq (2022): Comparison of Outcomes of Millard's Rotational Advancement Flap and Fisher's Techniques for Surgical Correction of UCLD. In: *PJMHS* 16 (4), S. 334–336. DOI: 10.53350/pjmhs22164334.

Shaw, W. C.; Asher-McDade, C.; Brattström, V.; Dahl, E.; McWilliam, J.; Mølsted, K. et al. (1992): A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 1. Principles and study design. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 29 (5), S. 393–397. DOI: 10.1597/1545-1569\_1992\_029\_0393\_asciso\_2.3.co\_2.

Shaw, W. C.; Semb, G.; Nelson, P.; Brattström, V.; Mølsted, K.; Prah-Andersen, B.; Gundlach, K. K. (2001): The Eurocleft project 1996–2000: overview. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 29 (3), 131–40; discussion 141–2. DOI: 10.1054/jcms.2001.0217.

Shih, Charles W.; Sykes, Jonathan M. (2002): Correction of the cleft-lip nasal deformity. In: *Facial plastic surgery : FPS* 18 (4), S. 253–262. DOI: 10.1055/s-2002-36493.

Šikšnelytė, Justina; Guntulytė, Raimonda; Lopatienė, Kristina (2021): Orthodontic canine substitution vs. implant-supported prosthetic replacement for maxillary permanent lateral incisor agenesis: A systematic review. In: *Stomatologija* 23 (4), S. 106–113.

Silva Amaratunga, Nihal Asoka de (2004): Combining Millard's and Cronin's Methods of Unilateral Cleft Lip Repair — a Comparative Study. In: *Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 16 (1), S. 5–9. DOI: 10.1016/S0915-6992(04)80001-3.

Simion, Carmen; Corcoran, Julia; Iyer, Aditya; Suresh, Santhanam (2008): Postoperative pain control for primary cleft lip repair in infants: is there an advantage in performing peripheral nerve blocks? In: *Paediatric anaesthesia* 18 (11), S. 1060–1065. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2008.02721.x.

Singh, B.; Srivastava, S. K.; Dang, R. (2001): Anatomic considerations in relation to the maxillary nerve block. In: *Regional anesthesia and pain medicine* 26 (6), S. 507–511. DOI: 10.1053/rapm.2001.26218.

Singh, Shalvi; Batra, Puneet; Raghavan, Sreevatsan; Sharma, Karan; Srivastava, Amit (2022): Evaluation of Alt-RAMEC With Facemask in Patients With Unilateral Cleft lip and Palate (UCLP) Using Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Finite Element Modeling-A Clinical Prospective Study. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 59 (2), S. 166–176. DOI: 10.1177/10556656211000968.

Sittah, Ghassan Abu; Ghanem, Odette Abou; Hamdan, Usama; Ramia, Paul; Zgheib, Elias (2018): Secondary Cleft Nasolabial Deformities: A New Classification System for Evaluation and Surgical Revision. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 55 (6), S. 837–843. DOI: 10.1597/16-064.

Slade, P.; Emerson, D. J.; Freedlander, E. (1999): A longitudinal comparison of the psychological impact on mothers of neonatal and 3 month repair of cleft lip. In: *British journal of plastic surgery* 52 (1), S. 1–5. DOI: 10.1054/bjps.1998.3016.

Sreejith, V. P.; Arun, V.; Devarajan, Anooj P.; Gopinath, Arjun; Sunil, Madhuri (2018): Psychological Effect of Prenatal Diagnosis of Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. In: *Contemporary clinical dentistry* 9 (2), S. 304–308. DOI: 10.4103/ccd.ccd\_673\_17.

Srivastav, Sukeshana; Duggal, Isha; Duggal, Ritu; Tewari, Nitesh; Chaudhari, Prabhat Kumar; Pandey, Ravindra Mohan (2021): Parental response to the feeding behavior problems in children with cleft lip and palate: A systematic review. In: *Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry* 41 (5), S. 559–571. DOI: 10.1111/scd.12604.

Stanton, Eloise; Kondra, Katelyn; Brahme, Indraneel; Lasky, Sasha; Munabi, Naikhoba C. O.; Jimenez, Christian et al. (2023): Tympanostomy Tubes: Are They Necessary? A Systematic Review on Implementation in Cleft Care. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 60 (4), S. 430–445. DOI: 10.1177/10556656211067901.

Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023): Veränderung der Zahl der Lebendgeborenen zum jeweiligen Vorjahr. Hg. v. Statistisches Bundesamt (Destatis). Online verfügbar unter <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Geburten/Tabellen/lebendgeborene-differenz.html>, zuletzt aktualisiert am 03.07.2023, zuletzt geprüft am 30.08.2023.

- Stebel, Adam; Urbanová, Wanda; Klimova, Irena; Brudnicki, Andrzej; Dubovska, Ivana; Polackova, Petra et al. (2021): The Slavcleft: a three-center study of the outcome of treatment of cleft lip and palate. Nasolabial appearance. In: *PeerJ* 9, e10631. DOI: 10.7717/peerj.10631.
- Stein, Michael J.; Zhang, Zach; Fell, Matthew; Mercer, Nigel; Malic, Claudia (2019): Determining post-operative outcomes after cleft palate repair: A systematic review and meta-analysis. In: *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 72 (1), S. 85–91. DOI: 10.1016/j.bjps.2018.08.019.
- Stern, Yoram; Segal, Karl; Yaniv, Eitan (2006): Endoscopic adenoidectomy in children with submucosal cleft palate. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 70 (11), S. 1871–1874. DOI: 10.1016/j.ijporl.2006.06.013.
- Stock, Nicola Marie; Costa, Bruna; White, Paul; Rumsey, Nichola (2020): Risk and Protective Factors for Psychological Distress in Families Following a Diagnosis of Cleft Lip and/or Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 57 (1), S. 88–98. DOI: 10.1177/1055665619862457.
- Sugden, Eleanor; Baker, Elise; Munro, Natalie; Williams, A. Lynn (2016): Involvement of parents in intervention for childhood speech sound disorders: a review of the evidence. In: *International journal of language & communication disorders* 51 (6), S. 597–625. DOI: 10.1111/1460-6984.12247.
- Sun, Lena S.; Li, Guohua; Miller, Tonya L. K.; Salorio, Cynthia; Byrne, Mary W.; Bellinger, David C. et al. (2016): Association Between a Single General Anesthesia Exposure Before Age 36 Months and Neurocognitive Outcomes in Later Childhood. In: *JAMA* 315 (21), S. 2312–2320. DOI: 10.1001/jama.2016.6967.
- Sweeney, Triona; Hegarty, Fran; Powell, Katie; Deasy, Liane; Regan, Myra O'; Sell, Debbie (2020): Randomized controlled trial comparing Parent Led Therapist Supervised Articulation Therapy (PLAT) with routine intervention for children with speech disorders associated with cleft palate. In: *International journal of language & communication disorders* 55 (5), S. 639–660. DOI: 10.1111/1460-6984.12542.
- Téblick, Sofie; Ruymaekers, Maarten; van de Castele, Elke; Nadjmi, Nasser (2019): Effect of Cleft Palate Closure Technique on Speech and Middle Ear Outcome: A Systematic Review. In: *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 77 (2), 405.e1-405.e15. DOI: 10.1016/j.joms.2018.09.027.
- Terheyden, Hendrik; Wüsthoff, Falk (2015): Occlusal rehabilitation in patients with congenitally missing teeth-dental implants, conventional prosthetics, tooth autotransplants, and preservation of deciduous teeth-a systematic review. In: *International journal of implant dentistry* 1 (1), S. 30. DOI: 10.1186/s40729-015-0025-z.
- Thompson, Rachel L.; Thorson, Heidi L.; Chinnadurai, Sivakumar; Tibesar, Robert J.; Roby, Brianne B. (2022): Prenatal Consultation Outcomes for Infants With Cleft Lip With and Without Cleft Palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 10556656221093174. DOI: 10.1177/10556656221093174.
- Tian, Mimi; Xiao, Lianxiang; Jian, Nan; Wei, Xinhong; Liu, Shuwei; Zhao, Hui et al. (2019): Accurate diagnosis of fetal cleft lip/palate by typical signs of magnetic resonance imaging. In: *Prenatal diagnosis* 39 (10), S. 883–889. DOI: 10.1002/pd.5499.

- Tierney, Stephanie; O'Brien, Kevin; Harman, Nicola L.; Sharma, Ravi K.; Madden, Colm; Callery, Peter (2015): Otitis media with effusion: experiences of children with cleft palate and their parents. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 52 (1), S. 23–30. DOI: 10.1597/13-139.
- Tonni, Gabriele; Peixoto, Alberto Borges; Werner, Heron; Grisolia, Gianpaolo; Ruano, Rodrigo; Sepulveda, Francisco et al. (2023): Ultrasound and fetal magnetic resonance imaging: Clinical performance in the prenatal diagnosis of orofacial clefts and mandibular abnormalities. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 51 (2), S. 346–361. DOI: 10.1002/jcu.23403.
- Turner, L.; Jacobsen, C.; Humenczuk, M.; Singhal, V. K.; Moore, D.; Bell, H. (2001): The effects of lactation education and a prosthetic obturator appliance on feeding efficiency in infants with cleft lip and palate. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 38 (5), S. 519–524. DOI: 10.1597/1545-1569\_2001\_038\_0519\_teolea\_2.0.co\_2.
- Urbanova, Wanda; Klimova, Irena; Brudnicki, Andrzej; Polackova, Petra; Kroupova, Daniela; Dubovska, Ivana et al. (2016): The Slav-cleft: A three-center study of the outcome of treatment of cleft lip and palate. Part 1: Craniofacial morphology. In: *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 44 (11), S. 1767–1776. DOI: 10.1016/j.jcms.2016.06.010.
- Uzel, Aslihan; Alparslan, Z. Nazan (2011): Long-term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review. In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 48 (5), S. 587–595. DOI: 10.1597/10-008.
- Vale, Francisco; Paula, Anabela Baptista; Travassos, Raquel; Nunes, Catarina; Ribeiro, Madalena Prata; Marques, Filipa et al. (2022): Velopharyngeal Insufficiency Treatment in Cleft Palate Patients: Umbrella Review. In: *Biomimetics (Basel, Switzerland)* 7 (3). DOI: 10.3390/biomimetics7030118.
- van den Aardweg, Maaike Ta; Schilder, Anne Gm; Herkert, Ellen; Boonacker, Chantal Wb; Rovers, Maroeska M. (2010): Adenoidectomy for otitis media in children. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD007810. DOI: 10.1002/14651858.CD007810.pub2.
- van der Hoek-Snieders, Hanneke E. M.; van den Heuvel, Antonius J. M. L.; van Os-Medendorp, Harmieke; Kamalski, Digna M. A. (2020): Diagnostic accuracy of fetal MRI to detect cleft palate: a meta-analysis. In: *European journal of pediatrics* 179 (1), S. 29–38. DOI: 10.1007/s00431-019-03500-x.
- Vargervik, K. (1983): Growth characteristics of the premaxilla and orthodontic treatment principles in bilateral cleft lip and palate. In: *The Cleft palate journal* 20 (4), S. 289–302.
- Vogel, Mathias; Ziegler, Wolfram (2010): Dysarthrie. Verstehen - untersuchen - behandeln. 1. Auflage. Stuttgart: THIEME (Forum Logopädie). Online verfügbar unter <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1916014>.
- Vries, I. A. C. de; Breugem, C. C.; van der Heul, A. M. B.; Eijkemans, M. J. C.; Kon, M.; van der Mink Molen, A. B. (2014): Prevalence of feeding disorders in children with cleft palate only: a retrospective study. In: *Clinical oral investigations* 18 (5), S. 1507–1515. DOI: 10.1007/s00784-014-1190-9.

- Waselchuk, Emily; Sidman, James D.; Lander, Timothy; Tibesar, Robert; Roby, Brianne B. (2018): Sleep and Speech Outcomes After Superior Adenoidectomy in Children with Cleft Palate. In: *Cureus* 10 (1), e2097. DOI: 10.7759/cureus.2097.
- Weatherley-White, R. C.; Kuehn, D. P.; Mirrett, P.; Gilman, J. I.; Weatherley-White, C. C. (1987): Early repair and breast-feeding for infants with cleft lip. In: *Plastic and reconstructive surgery* 79 (6), S. 879–887. DOI: 10.1097/00006534-198706000-00004.
- Wermker, Kai; Jung, Susanne; Joos, Ulrich; Kleinheinz, Johannes (2014): Dental implants in cleft lip, alveolus, and palate patients: a systematic review. In: *The International journal of oral & maxillofacial implants* 29 (2), S. 384–390. DOI: 10.11607/jomi.3303.
- Wlodarczyk, Jordan R.; Wolfswinkel, Erik M.; Liu, Alice; Fahradyan, Artur; Higuchi, Emma; Goel, Pedram et al. (2022): Early Cleft Lip Repair: Demonstrating Efficacy in the First 100 Patients. In: *Plastic and reconstructive surgery* 150 (5), S. 1073–1080. DOI: 10.1097/PRS.0000000000009634.
- World Health Organization (2021): World report on hearing. Geneva: World Health Organization.
- Wright, Caroline F.; Campbell, Patrick; Eberhardt, Ruth Y.; Aitken, Stuart; Perrett, Daniel; Brent, Simon et al. (2023): Genomic Diagnosis of Rare Pediatric Disease in the United Kingdom and Ireland. In: *The New England journal of medicine* 388 (17), S. 1559–1571. DOI: 10.1056/NEJMoa2209046.
- Wurfbain, Lisca Florence; Cox, Inge Lucia; van Dooren, Maria Francisca; Lachmeijer, Augusta Maria Antonia; Verhoeven, Virginie Johanna Maria; van Hagen, Johanna Maria et al. (2023): Diagnostic Gene Panel Testing in (Non)-Syndromic Patients with Cleft Lip, Alveolus and/or Palate in the Netherlands. In: *Molecular syndromology* 14 (4), S. 270–282. DOI: 10.1159/000530256.
- Xu, Haisong; Salyer, Kenneth E.; Genecov, Edward R. (2009): Primary bilateral one-stage cleft lip/nose repair: 40-year Dallas experience: part I. In: *The Journal of craniofacial surgery* 20 Suppl 2, S. 1913–1926. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3181b6c82d.
- Yan, Xin; Xing, Guojing; Wang, Xin; Li, Jun; Sun, Qihong; Shang, Xiaojie (2022): Diagnostic Value and Application of Prenatal MRI and Ultrasound in Fetal Cleft Lip and Palate. In: *Contrast media & molecular imaging* 2022, S. 9410161. DOI: 10.1155/2022/9410161.
- Yang, Chao-Hui; Lai, Jui-Pin; Lee, An-Chi; Cheng, Lu-Hui; Hwang, Chung-Feng (2019): Prognostic Factors for Hearing Outcomes in Children with Cleft Lip and Palate. In: *Plastic and reconstructive surgery* 143 (2), 368e-374e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005219.
- Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs (2019): Year 2019 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Hg. v. JCIH 2019.
- Yoon, Amanda J.; Pham, Binh N.; Dipple, Katrina M. (2016): Genetic Screening in Patients with Craniofacial Malformations. In: *Journal of pediatric genetics* 5 (4), S. 220–224. DOI: 10.1055/s-0036-1592423.
- Young, J. L.; O’Riordan, M.; Goldstein, J. A.; Robin, N. H. (2001): What information do parents of newborns with cleft lip, palate, or both want to know? In: *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 38 (1), S. 55–58. DOI: 10.1597/1545-1569\_2001\_038\_0055\_widpon\_2.0.co\_2.

Ysunza, A.; Pamplona, M.; Femat, T.; Mayer, I.; García-Velasco, M. (1997): Videonasopharyngoscopy as an instrument for visual biofeedback during speech in cleft palate patients. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 41 (3), S. 291–298. DOI: 10.1016/s0165-5876(97)00096-7.

Ysunza, Pablo Antonio; Bloom, David; Chaiyasate, Kongkrit; Rontal, Matthew; VanHulle, Rachel; Shaheen, Kenneth; Gibson, Donald (2016): Velopharyngeal videofluoroscopy: Providing useful clinical information in the era of reduced dose radiation and safety. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 89, S. 127–132. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.006.

Ysunza, Pablo Antonio; Repetto, Gabriela M.; Pamplona, Maria Carmen; Calderon, Juan F.; Shaheen, Kenneth; Chaiyasate, Konkrit; Rontal, Matthew (2015): Current Controversies in Diagnosis and Management of Cleft Palate and Velopharyngeal Insufficiency. In: *BioMed research international* 2015, S. 196240. DOI: 10.1155/2015/196240.

Yusof, M. S.; Mohd Ibrahim, H. (2023): The impact of cleft lip and palate on the quality of life of young children: A scoping review. In: *The Medical journal of Malaysia* 78 (2), S. 250–258.

Zarate, Yuri A.; Martin, Lisa J.; Hopkin, Robert J.; Bender, Patricia L.; Zhang, Xue; Saal, Howard M. (2010): Evaluation of growth in patients with isolated cleft lip and/or cleft palate. In: *Pediatrics* 125 (3), e543-9. DOI: 10.1542/peds.2009-1656.

Zelko, Ian; Zielinski, Eric; Santiago, Chiara N.; Alkureishi, Lee W. T.; Purnell, Chad A. (2023): Primary Cleft Rhinoplasty: A Systematic Review of Results, Growth Restriction, and Avoiding Secondary Rhinoplasty. In: *Plastic and reconstructive surgery* 151 (3), 452e-462e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000009924.

Ziak, P.; Fedeles, J., JR; Fekiacova, D.; Hulin, I., JR; Fedeles, J. (2010): Timing of primary lip repair in cleft patients according to surgical treatment protocol. In: *Bratislavske lekarske listy* 111 (3), S. 160–162.

<b>Versionsnummer:</b>	1.0
<b>Erstveröffentlichung:</b>	31. 05.2024
<b>Überarbeitung von:</b>	-
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	30.05.2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**



## S3-Leitlinie (Leitlinienreport)

# Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbil- dungen

AWMF-Registernummer: 007-038

Stand: Mai 2024

Gültig bis: Mai 2029

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 gefördert.

### Federführende Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)  
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

### Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-  
Chirurgie  
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft  
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik  
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und  
Kieferbereich e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie  
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie  
Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und  
Ästhetische Chirurgie  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien  
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung

## **Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:**

Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK  
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie  
Arbeitskreis für Psychologie und Psychosomatik  
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin  
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden  
Berufsverband deutscher Oralchirurgen  
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa  
Bundesverband der Kinderzahnärzte  
Bundesverband der Zahnärztinnen und Zahnärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes  
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Lippen-, Kiefer-, Gaumen- und Nasenfehlbildungen e. V.  
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Sprachheilpädagogik  
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie  
Deutsche Gesellschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung  
oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf  
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.  
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.  
Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien  
Freier Verband Deutscher Zahnärzte  
Friedrich-Louis-Hesse-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
an der Universität Leipzig e.V.  
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V  
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung  
Mecklenburg-Vorpommersche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
NEUE GRUPPE (Neue Gruppe – wissenschaftliche zahnärztliche Vereinigung)  
Selbsthilfvereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal  
Gesellschaft  
Verband medizinischer Fachberufe



**Koordination:**

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus (Universität Tübingen)  
Dr. Dr. Anna Katharina Sander (Universität Leipzig)

**Federführende Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus  
Dr. Dr. Anna Katharina Sander

**Co-Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Alexandra Blöck  
Prof. Dr. Dirk Beutner  
Prof. Dr. Bert Braumann  
Dr. Annemarie Fritz  
Dr. med. Jana-Christiane Koseki  
Prof. Dr. Dr. Michael Krimmel  
PD Dr. Elisabeth Mangold  
Prof. Dr. Tobias Piegeler  
Prof. Dr. Christian Poets  
Svenja Werle

**Mandatsträger der Fachgesellschaften/beteiligten Organisationen  
(in alphabetischer Reihenfolge)**

Dr. Jörg Beck	PD Dr. Ingo Gottschalk
Alexandra Blöck	Prof. Dr. Hirsch
Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck-Broichsitter	Dr. Rugzan Jameel Hussein
Prof. Dr. Dirk Beutner	Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni
Prof. Dr. Bert Braumann	Prof. Dr. Matthias Kern
Barbara Dreibholz	Dr. Jaana-Sophia Kern M. Sc.
Dr. Thomas Eger	Prof. Dr. Dr. Felix P. Koch
Prof. Dr. med. Christian Enzensberger	Prof. Dr. Till Köhne
Prof. Dr. Tobias Fretwurst	Prof. Dr. Stefan Kopp
Bernd Frittrang	Dr. Jana-Christiane Koseki
Sylvia Gabel	Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer
Ulrike Giebel	Prof. Dr. Jan Kühnisch

Prof. Dr. Stefan Langer  
PD Dr. Elisabeth Mangold  
Prof. Dr. Christian Mertens  
Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter  
Prof. Dr. Sandra Neumann  
Dr. Pantelis Petrakakis  
Prof. Dr. Tobias Piegeler  
Prof. Dr. Christian Poets  
Dr. Monika Prinz-Kattinger  
Prof. Dr. Dr. Andrea Rau  
Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert  
Daniela Rochlitzer  
Prof. Dr. mult. Robert Sader

Marion Schellmann  
Dr. Dr. Jürgen Schlabe  
Dr. Jörg Schlieper  
Dr. Peter Schmidt  
Dr. Dr. Wiebke Schupp  
Andrea Siems  
Kathinka Sperling  
FZA Sabine Steding  
Marko Tanz  
Dr. Michael K. Thomas  
Dr. Ulrike Wohlleben  
Prof. Dr. Michael Wolf  
Prof. Dr. Dr. Joachim E. Zöller

### Methodik:

Dr. Cathleen Muche-Borowski, MPH (AWMF)  
Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)  
Dr. Anke Weber (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

**Jahr der Erstellung:** Mai 2024

**vorliegende Aktualisierung/ Stand:** 31. Mai 2024, **Version:** 1.0

**gültig bis:** 30. Mai 2029

*Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/ Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.*

*Leitlinien unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle, spätestens alle 5 Jahre ist ein Abgleich der neuen Erkenntnisse mit den formulierten Handlungsempfehlungen erforderlich. Die aktuelle Version einer Leitlinie finden Sie immer auf den Seiten der DGZMK ([www.dgzmk.de](http://www.dgzmk.de)) oder der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Sofern Sie die vorliegende Leitlinie nicht auf einer der beiden genannten Websei-*

## Inhalt

1	Geltungsbereich und Zweck .....	3
1.1	Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas .....	3
1.2	Zielorientierung der Leitlinie.....	3
1.3	Patientenzielgruppen.....	3
1.4	Versorgungsbereich .....	3
1.5	Anwenderzielgruppe und Adressaten der Leitlinie .....	3
2	Zusammensetzung der Leitliniengruppe .....	5
2.1	Federführende Fachgesellschaften.....	5
2.2	Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen.....	5
2.3	Methodik.....	9
2.4	Patientenvertreter .....	9
3	Methodologische Exaktheit.....	10
3.1	Übersicht zum methodischen Vorgehen .....	10
3.2	Schlüsselfragen .....	11
3.3	Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung).....	15
3.3.1	Verwendung existierender Leitlinien zum Thema.....	15
3.3.2	Systematische Literaturrecherche.....	16
3.3.3	Auswahl der Evidenz – Aggregierte Literatur und Update Research .....	17
3.3.4	Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von Evidenztabelle.....	18
3.3.5	Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung .....	21
3.4	Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung ....	21
3.4.1	Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung.....	21
3.4.2	Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken.....	23
3.5	Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzqualität und Empfehlungsstärken.....	23
3.6	Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen .....	24
4	Redaktionelle Unabhängigkeit .....	25
4.1	Finanzierung der Leitlinie.....	25
4.2	Darlegung von und Umgang mit sekundären Interessen .....	25
5	Verbreitung und Implementierung .....	28

---

5.1	Verwertungsrechte .....	28
5.2	Konzept zur Verbreitung und Implementierung.....	28
5.3	Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie.....	28
6	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren .....	29
Anhang 1 - Erklärung über sekundäre Interessen: Tabellarische Zusammenfassung.....		30
7	Literaturverzeichnis.....	53

# 1 Geltungsbereich und Zweck

## 1.1 Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen (LKGF) gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen weltweit. Die Therapie ist komplex und der mehrschrittige interdisziplinäre Behandlungsansatz essenziell für die vollständige Rehabilitation der Patienten. Trotz der großen epidemiologischen und klinischen Relevanz existieren keine klaren Behandlungsempfehlungen und wesentliche Therapieabläufe - beispielsweise Operationstechniken, -zeitpunkte oder Begleittherapien - werden kontrovers diskutiert und unterschiedlich umgesetzt. Im ambulanten Sektor ergeben sich aus der Seltenheit der Fehlbildung teilweise sehr geringe Fallzahlen pro Behandler, womit eine fehlende therapeutische Routine einhergeht.

## 1.2 Zielorientierung der Leitlinie

Ziel dieser Leitlinie ist es, objektive, evidenz- und konsensbasierte Informationen für die Behandlung von Patienten mit LKGF zur Verfügung zu stellen. Durch Standardisierung der Behandlungskonzepte auf Basis des aktuellen Stands der Forschung sollen das Langzeit-Outcome und die Lebensqualität von Patienten mit LKGF verbessert werden.

## 1.3 Patientenzielgruppen

Patienten mit einseitigen und beidseitigen LKGF jeder Ausprägung und deren Eltern. Primär beziehen sich die Empfehlungen auf Patienten mit nicht-syndromaler LKGF. Sie sind in den meisten Fällen aber auch auf LKGF anwendbar, die in syndromalem Kontext auftreten.

Zur Versorgung speziell von Patienten mit Pierre-Robin-Sequenz ist eine europäische Leitlinie im Jahr 2023 fertiggestellt worden (European Guideline Robin Sequence An Initiative From the European Reference Network for Rare Craniofacial Anomalies and Ear, Nose and Throat Disorders (ERN-CRANIO) 2024).

## 1.4 Versorgungsbereich

Der Versorgungsbereich umfasst den ambulanten und stationären Versorgungssektor.

## 1.5 Anwenderzielgruppe und Adressaten der Leitlinie

Die Empfehlungen in dieser Leitlinie richten sich primär an alle Behandler, die in die Versorgung von Patienten mit LKGF im ambulanten und stationären Bereich involviert sind. Somit werden Fachärzte für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Phoniatrie und Pädaudiologie, Pädiatrie, Gynäkologie, Humangenetik, Anästhesie, aber auch besonders Zahnärzte und Fachzahnärzte für Kieferorthopädie, Logopäden, Sprachtherapeuten, Hebammen und alle weiteren beteiligten Berufsgruppen adressiert.

Der allgemeinen Definition folgend soll die Leitlinie „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ bieten, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann und muss.

Zusätzlich kann die Leitlinie Ärztinnen und Ärzten der Allgemeinmedizin und übergeordneten Organisationen (z.B. Krankenkassen, Einrichtungen der ärztlichen Selbstverwaltung) sowie der interessierten Fachöffentlichkeit zur Information dienen. Eine Zusammenfassung der Empfehlungen und Erkenntnisse in Form einer Patientenleitlinie wird separat veröffentlicht und richtet sich insbesondere an Patienten, Familien und Eltern.



## 2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

### 2.1 Federführende Fachgesellschaften

- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

### 2.2 Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen

Tabelle 1 Beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen mit mandatierten Mitgliedern der Leitliniengruppe

Fachgesellschaft/Organisation (alphabetisch)	Abkürzung	Mandatstragende	IE liegt vor
Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK	AfG	Prof. Dr. Michael Wolf	Ja
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKi	Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer	Ja
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie	AGOKI	Stellvertreterin: Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck-Broichsitter	Ja
Arbeitskreis für Psychologie und Psychosomatik	AKPP	Dr. Thomas Eger	Ja
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin	AKOPOM	Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter	Ja
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden	BDK	Dr. Michael K. Thomas	Ja
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden	BDK	Stellvertreterin: Sabine Steding	Ja
Berufsverband deutscher Oralchirurgen	BDO	Prof. Dr. Christian Mertens	Ja
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa	BDIZ EDI	Professor Dr. Dr. Joachim E. Zöllner	Ja
Bundesverband der Kinderzahnärzte	BuKiZ	Dr. Monika Prinz-Kattinger	Ja
Bundesverband der Zahnärztinnen und Zahnärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes	BZÖG	Dr. Pantelis Petrakakis	Ja

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin	DGAI	Prof. Dr. Tobias Piegeler	Ja
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin	DGÄZ	Prof. Dr. mult. Robert Sader	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe	DGGG	PD Dr. Ingo Gottschalk	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie	DGHNO-KHC	Prof. Dr. Dirk Beutner	Ja
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	DGHWi	Ulrike Giebel	Ja
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik	GfH	PD Dr. Elisabeth Mangold	Ja
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.	DGI	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie	DGKFO	Prof. Dr. med. dent. Bert Braumann	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin	DGKJ	Prof. Dr. Christian Poets	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin	DGKiZ	Prof. Dr. Christian Hirsch	Ja
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie	DGMKG	Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus	Ja
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie	DGPP	Dr. med. Jana-Christiane Koseki	Ja
Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie	DGPRÄC	Prof. Dr. Stefan Langer	Ja
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V.	DGPGM	Prof. Dr. med. Christian Enzensberger	Ja
Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin	DGPZM	Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni	Ja

Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien	DGPro	Prof. Dr. Matthias Kern	Ja
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien	DGPro	Stellvertreterin: Dr. Kern, Jaana-Sophia	Ja
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	DGZMK	Prof. Dr. med. dent. Bert Braumann	Ja
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie	DGZI	Dr. Dr. Wiebke Schupp	Ja
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie	DGZI	Stellvertreter: Prof. Dr. Tobias Fretwurst	Ja
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung	DGZ	Prof. Dr. Jan Kühnisch	Ja
Deutsche Gesellschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf in der DGZMK	DBZMB (vormals AGZMB)	Dr. Peter Schmidt	Ja
Deutsche Gesellschaft für Sprachheilpädagogik e.V.	dgs	Prof. Dr. Sandra Neumann (bis 13.3.2023)	Ja
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.	dbS	Prof. Dr. Sandra Neumann (bis 13.3.2023)	Ja
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.	dbS	Bernd Frittrang	Ja
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	dbl	Alexandra Blöck	Ja
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	dbl	Stellvertreterin: Dr. Ulrike Wohlleben	Ja
Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien	AK LKG	(Zusammenschluss mehrerer beteiligter Fachgesellschaften, keine Mandatierung)	/

Freier Verband Deutscher Zahnärzte	FVDZ	Prof. Dr. Dr. Felix P. Koch	Ja
Friedrich-Louis-Hesse-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Universität Leipzig e.V.		Prof. Dr. Dr. Till Köhne	Ja
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V	IFUS	Daniela Rochlitzer	Ja
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V	IFUS	Stellvertreter: Marko Tanz	Ja
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Dr. Rugzan Jameel Hussein	Ja
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung	KZBV	Stellvertreter: Dr. Jörg Beck	Ja
Mecklenburg-Vorpommersche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde	ZMKMV	Prof. Dr. Dr. Andrea Rau	Ja
NEUE GRUPPE (Neue Gruppe – wissenschaftliche zahnärztliche Vereinigung)		Prof. Dr. Stefan Kopp	Ja
Selbsthilfvereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft		Barbara Dreibholz	Ja
Selbsthilfvereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft		Stellvertreterin: Andrea Siems	Ja
Verband medizinischer Fachberufe	VMF	Sylvia Gabel	Ja
Verband medizinischer Fachberufe	VMF	Stellvertreterin: Marion Schellmann	Ja

Die nachfolgenden Fachgesellschaften wurden im Prozess angefragt. Es erfolgte keine Rückmeldung in Bezug auf eine Beteiligung:

- Deutsche Psychotherapeutenvereinigung (DPTV)
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)
- International Board of Lactation Consultant Examiners (IBLCE)
- Deutsche Gesellschaft für Funktionsdiagnostik und -therapie (DGFDT)
- Arbeitsgemeinschaft für Röntgenologie in der DGZMK (Arö)
- Deutsche Gesellschaft für Restaurative und Regenerative Zahnerhaltung (DGRZZ)
- Deutsche Gesellschaft für Endodontologie und zahnärztliche Traumatologie (DGET)

Zusätzlich zu den o.g. Fachgesellschaften/ Organisationen wurde die Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Schlafmedizin (DGZS) zur Mitarbeit eingeladen. Die Teilnahme wurde jedoch zurückgezogen.

Als beratender Experte und Vertreter des Deutschen interdisziplinären Arbeitskreises Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien war Herr Prof. Dr. Dr. Krimmel ohne Stimmberechtigung an der Erstellung der Leitlinie beteiligt. Eine Interessenserklärung liegt vor.

## 2.3 Methodik

- Dr. Cathleen Muche-Borowski, MPH (AWMF)
- Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)
- Dr. Anke Weber (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

## 2.4 Patientenvertreter

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Die unten genannten Patientenvertreter waren voll stimmberechtigt.

*Tabelle 2 Bei der Leitlinienerstellung beteiligte Patientenvertreter*

Fachgesellschaft/Organisation	Abkürzung	Mandatsträger	IE liegt vor
Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft		Barbara Dreibholz	Ja
		Stellvertreterin: Andrea Siems	Ja
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V	IFUS	Daniela Rochlitzer	Ja
		Stellvertreter: Marco Tänzer	

## 3 Methodologische Exaktheit

### 3.1 Übersicht zum methodischen Vorgehen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 19.11.2020). Zunächst wurde das Thema der Leitlinie durch den Projektleiter im Dezember 2020 festgelegt, die Anmeldung bei der AMWF erfolgte am 11.01.2021. Die Finanzierung der Leitlinie aus Mitteln des Innovationsfonds zur Förderung von Versorgungsforschung (§92a Absatz 2 Satz 4 zweite Alternative SGB V) unter dem Projektnamen „LILLIKIG – Leitlinie für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten“ und dem Förderkennzeichen 01VSF21008 wurde am 20.08.2021 gewährt. Daraufhin erfolgte die Einladung relevanter zahnmedizinischer und medizinischer Fachgesellschaften über die DGZMK. Weitere Fachgesellschaften, Berufsverbände und Interessenverbände wurden eingeladen und beteiligt. Die Leitlinien-, Steuerungs- und Konsensusgruppe wurden etabliert. Zudem wurden Arbeitsgruppen zu unterschiedlichen Themenbereichen etabliert und jeweils ein Arbeitsgruppenleiter gewählt, der zusätzliche Treffen in den Arbeitsgruppen koordiniert und betreut. In einer konstituierenden Sitzung mittels Video-Konferenz wurden die Methodik, Themen und PICO-Fragen in der Leitliniengruppe besprochen und zusätzlich per E-Mail kommuniziert. Es wurde zusätzlich ein internes Seminar zur methodischen Herangehensweise an die Leitlinienarbeit für alle Mandatsträger und Mitarbeitenden veranstaltet. Hier wurden Besonderheiten der S3-Leitlinie betont und Empfehlungen für das strukturierte Herangehen an die Evidenzsynthese gegeben. Gleichzeitig erfolgte am 28.11.22 die Vertragsunterzeichnung mit Kleijnen Systematic Reviews ((KSR) Ltd, United Kingdom) für die externe Literaturrecherche zu festgelegten PICO-Fragen. Die systematische Literaturrecherche zu allen weiteren PICO-Fragen erfolgte intern durch die Autoren und Co-Autoren. Nach Abschluss der internen und externen Literaturrecherche und der Erstellung der Evidenztabelle, erfolgte auf deren Basis die Formulierung der Empfehlungen, Statements und Hintergrundtexte gemäß dem Regelwerk der AWMF durch die Autoren und Co-Autoren. In der Zeit vom 14.09.2023 bis 16.10.2023 erfolgte ein Delphi-Verfahren. Allen Mandatsträgern wurde die schriftliche Zustimmung bzw. Ablehnung sowie ggf. das Erstellen von Korrekturvorschlägen und Anmerkungen bezüglich der Empfehlungen, Statements und Hintergrundtexte ermöglicht. Nach einer vorgeschalteten Konsentierung dem DELPHI-Verfahren folgend erfolgte die Konsentierung der Empfehlungen und Statements am 27.10.2023, 24.11.2023, 15.12.2023, 12.01.2024 und 19.01.2024 im Rahmen von mehreren strukturierten, neutral moderierten Videokonferenzen.

Eine Empfehlung (Empfehlung 76 – Videolaryngoskopie) wurde im Nachgang auf Initiative der betreffenden Arbeitsgruppe umformuliert, um Unklarheiten auszuräumen. Die Formulierungsänderung wurde in Form eines Delphi-Verfahrens im Zeitraum vom 02.02.2024 bis 11.04.2024 abgestimmt und mit 100% Zustimmung verabschiedet (26 Zustimmungen/0 Enthaltungen/0 Ablehnungen).

Nach redaktioneller Fertigstellung und Gesamtverabschiedung der Leitlinientexte wurde die Zustimmung der Vorstände der beteiligten und federführenden Fachgesellschaften eingeholt.

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020. <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

## 3.2 Schlüsselfragen

Die im Rahmen der Erstellung der Leitlinie definierten Schlüsselfragen sind in Tabelle 3 aufgeführt. Alle Schlüsselfragen wurden durch die Autoren und Co-Autoren ins PICO-Format (population, intervention, control, outcome) überführt und von den Arbeitsgruppen geprüft und angenommen.

Die Analysen zu den evidenzbasiert bearbeiteten Fragestellungen können dem ergänzenden Evidenzbericht und dem externen Evidenzreport (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”) zu dieser Leitlinienversion entnommen werden.

Tabelle 3 Schlüsselfragen im PICO-Format

Nr	Schlüsselfrage	Bearbeitet durch	Langfassung Kapitel
1	Sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine LKGF ein pränataler Ultraschall zur Diagnosestellung erfolgen und wann ist der optimale Zeitpunkt?	Intern	5.1
2	In welchen Fällen ist eine weiterführende genetische Diagnostik bei Patienten mit LKGF indiziert?	Intern	5.2
3	Sollte Eltern von Kindern mit LKGF regelhaft psychologische Unterstützung angeboten werden?	Intern	8
4	Sollte Patienten mit LKGF psychologische Unterstützung angeboten werden?	Intern	8
5	Sollten Patienten mit LKGF an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden?	Intern	8
6	Welche Ernährungsmethode ist für Neugeborene mit LKGF am besten geeignet?	Intern	6
7	Ist das Erlernen von Fütterungstechniken durch geschultes Personal mit signifikanten Vorteilen bezüglich Gewichtszunahme, elterlichen Umgang mit Problemen und Komplikationen verbunden?	Intern	6
8	Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Lippenpaltverschluss bei Patienten mit LKGF?	Intern	6
9	Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Gaumenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?	Intern	6

10	Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit LKGF mit auffälligem Hörscreening eine therapeutische Intervention erfolgen?	Intern & KSR Ltd <sup>1</sup>	7.3
11	Hat die frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen bei Patienten mit LKGF einen Behandlungsvorteil?	Intern & KSR Ltd	7.3
12	Welche Art der Paukenröhrchen ist bei Patienten mit LKGF und entsprechender Indikation zu bevorzugen?	Intern & KSR Ltd	7.3
13	Soll, und wenn ja, wann soll eine pädaudiologische Untersuchung bei Patienten mit LKGF erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.3
14a	Welcher Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?	Intern & KSR Ltd	7.3
14b	Welche Technik des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?	Intern & KSR Ltd	7.3
15	Sollte bei Patienten mit LKGF und rezidivierenden Paukenergüssen eine Adenotomie erfolgen?	Intern	7.3
16	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Atemwegssicherung mittels Intubation oder Larynxmaske erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.5
17	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Intubation mittels Videolaryngoskop erfolgen?	Intern	7.5
18	Sollten bei Behandlung von Patienten mit LKGF perioperativ Regional- oder Lokalanästhesie zur Reduktion von postoperativen Schmerzen und Schmerzmittelbedarf eingesetzt werden?	Intern & KSR Ltd	7.5
19	Sollten Patienten mit LKGF nach primärer Rekonstruktionsoperation intensivmedizinisch betreut werden?	Intern	7.5
20	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation perioperativ Tranexamsäure verabreicht werden?	Intern & KSR Ltd	7.5
21	Sollten Patienten mit LKGF postoperativ stationär behandelt werden?	Intern	7.5
22	Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei einseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
23	Zu welchem Zeitpunkt sollte der primäre Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.2

<sup>1</sup> Kleijnen Systematic Reviews Limited Company (Ltd)



24	Sollte bei Patienten mit ein- oder beidseitiger LKGF eine Gingivoperiostplastik im Rahmen der Primärrekonstruktion erfolgen?	KSR Ltd	7.2
25	Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei beidseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
26	Sollte ein ein- oder mehrstufiges Verfahren für die chirurgische Primärrekonstruktion bei Patienten mit LKGF gewählt werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
27	Welche Technik sollte bei Patienten mit LKGF mit Fehlbildung im Hart-/Weichgaumenbereich zur primären Rekonstruktion gewählt werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
28a	Welche operativen Techniken sollten zur ästhetischen Korrektur im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
28b	Zu welchem Zeitpunkt sind ästhetische Korrekturen im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF am effektivsten?	Intern & KSR Ltd	7.2
29	Was ist die effektivste objektive Methode zur Diagnostik einer velopharyngealen Insuffizienz bei Patienten mit LKGF?	Intern & KSR Ltd	7.4
30	Ist die Behandlung nach dem Castillo-Morales®-Konzept bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?	Intern	7.4
31	Ist elterngestütztes sprachliches Frühtraining eine effektive Methode zur positiven Beeinflussung der Sprachentwicklung von Patienten mit nicht-syndromalen LKGF?	Intern	7.4
32	Ist der phonetische oder der phonologische Therapieansatz in der Behandlung von Aussprache, Hypernasalität und velopharyngealer Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiver?	Intern & KSR Ltd	7.4
33	Ist die orofaziale Therapie bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?	Intern & KSR Ltd	7.4
34	Sind sprachtherapeutische Biofeedbackmethoden effektiv darin, Aussprache, Hypernasalität und velopharyngeale Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF zu verbessern?	Intern & KSR Ltd	7.4
35	Welche sprechverbessernden Operationen sind am effektivsten bezüglich Sprechergebnis und Verbesserung der velopharyngealen Insuffizienz?	Intern & KSR Ltd	7.4

36	Welche Methoden im Bereich der präoperativen kieferorthopädischen Therapie (PSIO, presurgical infant orthopedics) sind effektiv und sollten bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.1
37	Wie sollte bei Patienten mit einseitiger vollständiger LKGF die kieferorthopädische Therapie einer maxillären Retrognathie erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
38a	Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine transversale Erweiterung vor der Kieferspaltosteoplastik erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
38b	Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF die transversale Erweiterung mit festsitzenden oder herausnehmbaren Apparaturen erfolgen?	KSR Ltd	7.1
39	Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine Kieferspaltosteoplastik erfolgen?	KSR Ltd	7.1
40	Welches Material sollte zur knöchernen Augmentation bei der Kieferspaltosteoplastik bei Patienten mit LKGF verwendet werden?	KSR Ltd	7.1
41	Sollte bei Patienten mit LKGF und Nichtanlage von Zähnen im Oberkiefer ein Lückenschluss erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
42	Ist eine festsitzende prothetische Versorgung für erwachsene Patienten mit LKGF effektiver als eine herausnehmbare Versorgung?	Intern & KSR Ltd	7.6

### 3.3 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

#### 3.3.1 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Es wurde nach bereits existierenden nationalen und internationalen Leitlinien, Empfehlungen und Konsensus-Statements zum Thema gesucht. Die Suche erfolgte am 15.12.2020 im Suchzeitraum von 01.01.2000 bis 15.12.2020

- im Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>) unter den Stichworten „cleft“AND [„orofacial“ OR „palate“ OR „lip“]
- bei AWMF Online unter dem Stichwort „Lippen-Kiefer-Gaumenspalte“
- bei MEDLINE via PubMed unter den Stichworten „cleft“ AND [„orofacial“ OR „palate“ OR „lip“] AND [„guideline“ OR „recommendation“].

Zusätzlich wurde eine manuelle Google-Suche durchgeführt, um Leitlinien zu identifizieren, die nicht in den großen Datenbanken aufgeführt werden. Insgesamt wurden 113 Treffer identifiziert, von denen nach Screening 12 Treffer als inhaltlich potentiell relevant eingestuft wurden.

Die Gültigkeit der einzigen über die AWMF veröffentlichte Leitlinie (S2k-Leitlinie zu einseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, veröffentlicht im April 1997) ist abgelaufen. Die zuletzt im Juli 2010 überprüfte Leitlinie umfasst sechs Textseiten und stellt stichpunktartig wichtige Aspekte in Bezug auf Symptome, Diagnostik und Therapie der Fehlbildung dar. Sie wurde konsensbasiert im Delphi-Verfahren erstellt und enthält keine Empfehlungen, wie sie aktuell für Leitlinien üblich sind. Als Grundlage für die nun erstellte S3-Leitlinie war sie inhaltlich und methodisch nicht ausreichend.

Es konnte zudem eine systematisch evidenzbasierte Leitlinie aus den Niederlanden aus dem Jahr 2016 identifiziert werden. Weiterhin existiert eine nationale, eminentbasierte Leitlinie aus Chile aus dem Jahr 2005 und mehrere englischsprachige regionale Empfehlungen, die teils nur einzelne Aspekte behandeln, nicht systematisch evidenzbasiert sind und auf Expertenmeinungen fußen (siehe Tabelle 4).

Aktuell existiert keine national oder international gültige deutsch- oder englischsprachige Leitlinie zur Therapie von Patienten mit Spaltfehlbildung, auf die Behandler in Deutschland zurückgreifen könnten. Da mit Ausnahme der niederländischen Leitlinie keine systematische Literaturrecherche erfolgte, können die angeführten Richtlinien nur als Expertenmeinung herangezogen werden.

*Tabelle 4 Identifizierte Richtlinien ohne direkte Relevanz für Behandler in Deutschland*

Institution/ Fachgesellschaft	Veröffentlichung	Land	Methodik	Angegebene Literaturstellen
Pediatric Plastic Surgery & Craniofacial Associates (Ped. Plastic Surg.)	2005	USA	Expertenmeinung, nicht-systematische Literaturrecherche	14
Gobierno de Chile Ministerio de Salud	2005	Chile	Expertenmeinung, nicht-systematische Literaturrecherche	35

<b>Indian Society of Cleft Lip Palate (Indian Soc.)</b>	2014	Indien	Expertenmeinung, nicht-systematische Literaturrecherche	12
<b>American Academy of Pediatrics (AAP)</b>	2017	USA	Expertenmeinung, nicht-systematische Literaturrecherche	37
<b>University of California, San Francisco (UCSF)</b>	2018	USA	Expertenmeinung, nicht-systematische Literaturrecherche	66
<b>American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA)</b>	2018	USA	Expertenmeinung, Konsensuskonferenz	4
<b>Washington State Dept of Health, Seattle Children's Hospital (Seattle)</b>	2018	USA	Expertenmeinung, existierende Richtlinien, nicht-systematische Literaturrecherche	29
<b>American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD)</b>	2019	USA	Expertenmeinung, existierende Richtlinien, Konsensus	5
<b>Netherlands Association for Plastic Surgery (NVPC)</b>	2019	Niederlande	Systematische Literatursuche, Konsensus, Arbeitsgruppen	419
<b>Government of South Australia (S. Australia)</b>	2019	Australien	Expertenmeinung, nicht-systematische Literaturrecherche	8
<b>Children's Hospital of Colorado (Colorado)</b>	2019	USA	Existierende Richtlinien, nicht-systematische Literaturrecherche	22
<b>World Cleft Coalition (WCC)</b>	2020	USA	Konsens, nicht-systematische Literaturrecherche	57

### 3.3.2 Systematische Literaturrecherche

Die Methodik folgte der PRISMA-Checkliste. Die Literatursuche erfolgte zum Teil, wie in Tabelle 3 angegeben, durch ein unabhängiges Forschungsunternehmen (Kleijnen Systematic Reviews (KSR) Ltd, United Kingdom) und zum Teil durch die Autoren und Co-Autoren. Im Folgenden wird das methodische Vorgehen von letzteren beschrieben. Der Report von KSR Ltd liegt separat vor (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”).

Die strukturierte Literaturrecherche erfolgte in zwei elektronischen Datenbanken (MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library) unter ausschließlicher Berücksichtigung relevanter Publikationen. Die jeweiligen Suchstrategien sind im Evidenzbericht aufgeführt. Zunächst erfolgte die Suche nach aggregierten

gierter Literatur. Hierfür wurden zusätzlich zu den Suchkriterien die Filter Meta-Analysis und Systematic Review angewendet. War die Suche nicht erfolgreich, wurde diese auf Primärliteratur im Sinne von retrospektiven und prospektiven klinischen interventionellen und observationellen Studien, Querschnittsstudien, Kohortenstudien und Fallserien ausgeweitet. Bei Vorliegen von geeigneter aggregierter Literatur wurde eine Update-Recherche ab dem Veröffentlichungsdatum der Übersichtsarbeit abgeschlossen. Sind mehrere Übersichtsarbeiten eingeschlossen worden, wurden die eingeschlossenen Einzelstudien verglichen, und ab dem Endpunkt der Literaturrecherche der aktuellsten eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeit die Update-Suche mit den Vorgaben der Suche nach SR's (siehe Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz – Aggregierte Literatur und Update Research) begonnen.

### 3.3.3 Auswahl der Evidenz – Aggregierte Literatur und Update Research

Nach den folgenden Kriterien wurden Studien auf Abstractniveau inkludiert:

1. Englische oder deutsche Sprache
2. Übersichtsarbeiten
3. Retrospektive und prospektive klinische interventionelle und observationelle Studien
4. Querschnittsstudien, Kohortenstudien, Fallserien

Während der Abstractprüfung wurden Treffer nach folgenden Kriterien exkludiert:

1. In vitro Studien
2. Tierstudien
3. Case reports
4. Fehlende Abbildung der PICO-Elemente

Während der Beurteilung der Volltexte der aggregierten Literatur wurde nach folgenden Kriterien exkludiert:

1. Ausschließlich syndromale LKGF-Patienten in Studie eingeschlossen
2. Vermischung von syndromalen und nicht-syndromalen LKGF ohne eindeutige Abgrenzbarkeit

Während der Beurteilung der Volltexte der aggregierten Literatur wurde, soweit nicht in der Suchstrategie und Evidenztabelle als Ausnahme vermerkt, nach folgenden Kriterien exkludiert:

1. Narrative Reviews
2. Reviews ohne systematische Literaturrecherche
3. Duplikate wurden auf Titelniveau ausgeschlossen

Die Darstellung der Suchstrategie mit Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien ist den PRISMA-Flowcharts im Evidenzbericht zu entnehmen. Sollte zur Bearbeitung einer Fragestellung eine Abweichung von oben dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt sein, ist dieses Vorgehen in der Suchstrategie im Evidenzbericht vermerkt.

### 3.3.4 Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von Evidenztabellen

#### 3.3.4.1 Aggregierte Literatur

Die Bewertung der Qualität der Evidenz bei **systematischen Übersichtsarbeiten** (systematic review, SR) erfolgte nach den GRADE-Kriterien („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation“) für systematische Übersichtsarbeiten, woraus sich die Qualitätsstufen „sehr niedrig“, „niedrig“, „moderat“ und „hoch“ ergeben (siehe Tabelle 5). Unterschieden wird zwischen randomized controlled trial (RCT) und Nicht-RCT. Die initiale Qualität des Evidenzkörpers bei Studien auf Grundlage von RCTs wurde zu Beginn in die Qualitätsstufe „hoch“ eingeteilt, Studien auf Grundlage von Nicht-RCTs in die Qualitätsstufe „niedrig“. Insgesamt gibt es fünf Aspekte, die entweder mit *gering/moderat/hoch* oder mit einer *Ja/Nein*-Entscheidung überprüft werden (Balslem et al. 2011):

1. Verzerrungspotential *gering/moderat/hoch*: Wurde die methodische Qualität der einbezogenen Einzelstudien in einem SR und deren etwaige Mängel gut beschrieben, sind die Angaben aus der Publikation zur Beurteilung des Verzerrungspotentials übernommen worden. Ist in einem SR nicht beschrieben, dass die einbezogenen Einzelstudien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität geprüft wurden, erfolgte eine eigenhändige Bewertung des Verzerrungspotentials (Kriterien modifiziert nach/in Anlehnung an GRADE, s.u. (Guyatt et al. 2011e)).
2. Indirektheit *ja/nein* (Guyatt et al. 2011c)
3. Heterogenität/Inkonsistenz *ja/nein* (Guyatt et al. 2011b)
4. mangelnde Präzision *ja/nein* (Guyatt et al. 2011a)
5. Publikationsbias *ja/nein* (Guyatt et al. 2011d)

Für jeden Aspekt besteht die Möglichkeit bei Mängeln um einen Punkt („serious“) oder zwei Punkte („very serious“) in der Qualität abzustufen. Es gibt drei Gründe, die Qualität heraufzustufen:

1. Großer Effekt
2. Dosis-Wirkungs-Beziehung
3. Jegliches plausible residuale Confounding würde den gezeigten Effekt reduzieren oder würde fälschlicherweise einen Effekt nahelegen im Fall, dass kein Effekt beobachtet wurde

Für jede Studie wurde ein Outcome beschrieben und tabellarisch aufgeführt, der Effekt des Outcomes ist den Evidenztabellen (Quality Assessment) im Evidenzbericht zu entnehmen. Die Qualität der Evidenz wird endpunktbezogen bewertet und in der Evidenztable vermerkt.

Insgesamt erfolgte eine Modifikation und Bewertung nach GRADE unter Einbezug des Outcomes und der Verwendung des GRADE-Schemas.

Sind **andere Studientypen**, wie beispielsweise narrative Reviews/Literaturreviews, für die Beantwortung einer Fragestellung aufgeführt, dienen diese der vollständigeren Darstellung der aktuellen Literatur und sind als Ausnahme im Evidenzbericht im Abschnitt „Suchstrategie“ begründet angesprochen.

Eine formale Bewertung nach GRADE wurde nicht vorgenommen, die Qualitätsstufe wurde jeweils als „sehr niedrig“ angenommen. Hauptaussagen und zitierte Quellen wurden von der Leitliniengruppe zur Kenntnis genommen, eine formale Berücksichtigung zur Formulierung der evidenzbasierten Empfehlungen ist nicht erfolgt.

### 3.3.4.2 Primärliteratur

Die Bewertung des Verzerrungspotentials bei **randomisiert kontrollierten Studien** (randomized controlled trial, RCT) erfolgte modifiziert nach GRADE mittels folgender Bias-bezogener Kriterien:

1. Fehlende Randomisierung/allocation concealment: Weiß das Studienpersonal, welcher Gruppe (oder welchem Zeitraum in einer Crossover-Studie) der nächste Patient zugewiesen wird (Hauptproblem bei pseudo- oder „quasi-randomisierten“ Studien mit Zuteilung nach Wochentag, Geburtsdatum, Kartenummer, Nummer, etc.)?
2. Fehlende Verblindung: Erfolgte die Verblindung von Patienten und Personal?
3. Unvollständige Erfassung von Patienten und Ereignissen: Wurde der Umgang mit fehlenden Daten adäquat beschrieben?
4. Reporting Bias: Wurden geplante Endpunkte wirklich berichtet?
5. Other Bias: Es gibt keine andere Quelle für eine Bias (frühzeitiges Beenden der Behandlung aufgrund Benefit Verwendung von nicht validierten Ergebnismessungen, Übertragungseffekte in Crossover-Studien, Verzerrungen bei der Rekrutierung in cluster-randomisierten Studien)

Bei Limitationen kann eine Abwertung um eine Stufe, bei schweren Limitationen um zwei Stufen erfolgen. Das Verzerrungspotential wurde entsprechend in „hoch“, „moderat“ oder „niedrig“ eingeteilt.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials von **Beobachtungsstudien** erfolgte angelehnt an GRADE nach vier Limitationen:

1. Sind geeignete Einschlusskriterien (unter Einbeziehung der Kontrollpopulation) entwickelt und angewendet worden?
  - a. Over-/Undermatching in Fall-Kontroll-Studien
  - b. Auswahl von Exponierten/Nicht-Exponierten aus verschiedenen Populationen in Kohortenstudien
2. Sind sowohl Exposition als auch Ergebnisse fehlerfrei gemessen worden?
  - a. Unterschiedliche bei Messung der Exposition (Bsp. Recall-Bias in Fall-Kontroll-Studien)
  - b. Unterschiedliche Überwachung der Ergebnisse bei Exponierten und Nicht-Exponierten in Kohortenstudien
3. Ist das Confounding adäquat kontrolliert worden?
  - a. Versagen der genauen Messung aller bekannten prognostischen Faktoren
  - b. Versäumnis der Anpassung für prognostische Faktoren und/oder der Anpassung der statistischen Analyse
4. Unvollständiges oder unzureichendes Follow-up
  - a. Gleicher Beobachtungszeitraum gerade bei prospektiven Kohortenstudien

Das Verzerrungspotential wurde als „hoch“, „moderat“ oder „niedrig“ eingeschätzt.

Die Bewertung von **Studien zur diagnostischen Genauigkeit** wurden mithilfe des QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) vorgenommen. QUADAS-2 berücksichtigt folgende vier Kategorien der zu bewertende Studie:

1. Beurteilung der Patientenauswahl: konsekutiv/beliebig, Ein-/Ausschlusskriterien, möglicher Bias
2. Index-Test: Durchführung, Interpretation
3. Referenzstandard
4. Ablauf der Diagnostik und Zeitpunkten: Zeitpunkt der Diagnostik, Einschluss aller Patienten, möglicher Bias

Die Beurteilung erfolgte innerhalb der Kategorien jeweils unter dem Aspekt Verzerrungsrisiko und Bedenken bezüglich der klinischen Anwendbarkeit als *niedrig*, *hoch* oder *unklar*. Es erfolgte eine tabellarische Zusammenstellung aller Antworten.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials durch die oben aufgeführten Kriterien und Tools ging anschließend in die Beurteilung der Evidenz modifiziert nach GRADE („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation“) mit ein. Hier wurden zusätzlich die Indirektheit (fehlende Abbildung der PICO-Elemente), die Heterogenität der Ergebnisse und Inkonsistenzen, eine mangelnde Präzision sowie der Verdacht oder Nachweis von Publikationsbias mit in die Bewertung der Qualität (modifiziert nach GRADE) einbezogen. Die Bewertungsskala der Qualität der Studien nach GRADE umfasst die Stufen „hoch“, „moderat“, „niedrig“ und „sehr niedrig“ (siehe Tabelle 5). RCTs ohne wichtige Limitationen wurden aufgrund ihres Studiendesign zu Beginn in die Qualitätsstufe „hoch“ eingeteilt, Beobachtungsstudien in die Stufe „niedrig“. Es kann eine Abwertung um eine Stufe („serious“) oder zwei Stufen („very serious“) pro Aspekt bei Limitationen erfolgen. Die Aufwertung, gerade bei Beobachtungsstudien, erfolgte bei geringem Verzerrungspotential, positiver Bewertung aller weiterer in GRADE mit einbezogenen Kriterien und großem Effekt oder Dosis-Wirkungs-Beziehung. Die Qualität der Evidenz wird endpunktbezogen bewertet und in der Evidenztabelle vermerkt.

Bewertet wurde auf Einzelstudienenebene. Für jede Einzelstudie wurde ein Outcome beschrieben und tabellarisch (siehe *Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)*) im Evidenzbericht) aufgeführt, der Effekt des Outcomes ist den Evidenztabelle im Evidenzbericht zu entnehmen.

Sind **andere Studientypen** für die Beantwortung einer Fragestellung aufgeführt, dienen diese lediglich der vollständigen Darstellung der aktuellen Literatur und sind als Ausnahme im Evidenzbericht im Abschnitt „Suchstrategie“ begründet angesprochen. Eine formale Bewertung wurde nicht vorgenommen, eine Berücksichtigung innerhalb der Empfehlungen ist nicht gegeben.



Tabelle 5 Bewertungsskala der Qualität der Studien nach GRADE

Qualitätsstufe	Symbol	Definition
Hoch	⊕⊕⊕⊕	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.
Moderat	⊕⊕⊕⊖	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer; Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.
Niedrig	⊕⊕⊖⊖	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.
Sehr niedrig	⊕⊖⊖⊖	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.

Die Evidenzbewertung der Kleijnen Systematic Reviews (KSR) Ltd, United Kingdom liegt in einem Report separat im Anhang vor (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”).

### 3.3.5 Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung

Sämtliche Bewertungen der Evidenz gingen in den Prozess der Formulierung von Empfehlungen und Statements sowie in die Konsensfindung mit ein.

Die Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) -Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Vorgehen und dem AWMF-Regelwerk (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien 2023; Atkins et al. 2004).

Die Empfehlungen basieren auf der kritischen Bewertung der Evidenz sowie klinischen, versorgungspraktischen und ethischen Werturteilen der Leitliniengruppe. Sie werden nach den Prinzipien der gemeinsamen Entscheidungsfindung verfasst, wobei die adressierten Patienten und Interventionen präzise beschrieben werden.

Dabei wird zwischen *evidenzbasierte Empfehlungen*, bei denen die vorliegende Evidenz den Empfehlungsgrad leitet und *konsensbasierten Empfehlungen* (Expertenkonsens) unterschieden. Bei der Entwicklung konsensbasierter Empfehlungen ist auf eine eindeutige und handlungsleitende Struktur, Notwendigkeit und Nachvollziehbarkeit der Rationalen mit Verknüpfung der indirekten Evidenz geachtet worden.

## 3.4 Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

### 3.4.1 Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die Leitlinie enthält 21 evidenzbasierte Statements, 25 konsensbasierte Empfehlungen, 49 evidenzbasierte Empfehlungen und ein konsensbasiertes Statement.

Die zu verabschiedenden Empfehlungen und Statements wurden den Mandatsträgern im Rahmen des DELPHI-Verfahrens im Zeitraum vom 14.09.2023 bis 16.10.2023 mit ausreichenden Hintergrundinformationen zur Verfügung gestellt. Bei der DELPHI-Technik handelt es sich um eine mehrstufige Befragungsmethode, welche unter Experten verschiedener Fachbereiche schriftlich durchgeführt wird. Durch einen entstehenden Rückkopplungsprozess durch die Information der Teilnehmenden über die Gruppenantwort wird versucht, den Gruppenmitgliedern die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen zu geben. Dabei werden Beiträge schriftlich und anonymisiert mittels strukturierter Fragebögen eingeholt, die Beiträge werden zusammengefasst und als Rückmeldung an die Gruppe gegeben. Es folgt die Fortführung der Befragungsrunden bis zum Erreichen einer Gruppenantwort, entweder im Konsens oder in begründetem Dissens. Am Delphi-Verfahren beteiligten sich 25 Personen von 23 Fachgruppierungen. Da keine Empfehlung/Statement ohne Gegenstimmen oder Enthaltungen angenommen wurde, konnten hier die Abstimmungsergebnisse noch nicht als definitiv angesehen werden. Es konnte jedoch ein wertvolles Stimmungsbild erhoben und inhaltliche Änderungsvorschläge sowie diskussionswürdige Punkte gesammelt werden.

Im Rahmen der strukturierten Konsensuskonferenzen im Nominalen Gruppenprozess, die von Frau Dr. Cathleen Muche-Borowski neutral und unabhängig moderiert wurden, erfolgte die Abstimmung der Empfehlungen und Statements gemäß folgendem Ablauf:

- Präsentation der zu konsentierenden Empfehlung bzw. des Statements
- Zeit für Überlegungen: Empfehlungsgrad, Formulierung, Alternativvorschläge
- Vortragen der Stellungnahmen und Änderungsvorschläge der Gruppenmitglieder und Zusammenfassung von Kommentaren durch die Moderatorin
- Ggf. Vorabstimmung über Diskussion der einzelnen Kommentare und über Änderungen der Empfehlung, immer unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Evidenzrecherche
- Endgültige Abstimmung über jede Empfehlung und alle Alternativen und Dokumentation des Ergebnisses (Anzahl der Stimmberechtigten, Anzahl der Zustimmungen, Enthaltungen und Ablehnungen)
- Schritte werden für jede Empfehlung bzw. Statement wiederholt

Im Anschluss an die Konsensuskonferenzen am 27.10.2023, 24.11.2023, 15.12.2023, 12.01.2024 und 19.01.2024 wurde jeweils die aktualisierte Version der Arbeitsdokumente (Langfassung mit Empfehlungen und Hintergrundtexten, Übersicht über die Empfehlungen mit Abstimmungsergebnissen) per Mail an die Mitglieder der Leitliniengruppe versendet.

Insgesamt wurden 94 Empfehlungen bzw. Statements verabschiedet, hiervon 74 im starken Konsens, 19 im Konsens und eine mit mehrheitlicher Zustimmung. Die genaue Angabe der jeweiligen Enthaltungen sind in den Empfehlungskästen der Langfassung vermerkt. Insgesamt 47 Empfehlungen und 19 Statements sind evidenzbasiert, 27 Empfehlungen und ein Statement konsensbasiert abgestimmt worden.

Die Konsensstärke wurde gemäß dem Regelwerk der AWMF folgendermaßen klassifiziert:

*Tabelle 6 Klassifikation der AWMF zur Konsensstärke*

<b>Starker Konsens</b>	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer
------------------------	-------------------------------------

<b>Konsens</b>	Zustimmung von > 75 bis 95% der Teilnehmer
<b>Mehrheitliche Zustimmung</b>	Zustimmung von > 50 bis 75% der Teilnehmer
<b>Kein Konsens</b>	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

### 3.4.2 Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken

Im Hintergrundtext der Langfassung wurde der gesundheitliche Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken zu jeder Empfehlung erläutert und bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.

## 3.5 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzqualität und Empfehlungsstärken

Die Graduierung der Empfehlungen richtete sich nach der Qualität der Evidenz der zugrundeliegenden Literatur. Es findet grundsätzlich folgendes Schema Anwendung:

Tabelle 7 Dreistufiges Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlung	Empfehlung gegen eine Intervention	Beschreibung	Symbol
soll/ wir empfehlen	soll nicht / wir empfehlen nicht	starke Empfehlung	↑↑ bzw. ↓↓
sollte/ wir schlagen vor	sollte nicht/ wir schlagen nicht vor	Empfehlung	↑ bzw. ↓
kann/ kann erwogen werden	kann verzichtet werden	Empfehlung offen	↔

Bei der Diskussion und Vergabe der Empfehlungsgrade sind in Zusammenschau mit der zugrundeliegenden Evidenz weiterhin folgende Kriterien berücksichtigt worden:

- Konsistenz der Studienergebnisse, Präzision der Effektschätzer
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Schaden-Verhältnis
- Ethische, rechtliche, ökonomische Erwägungen
- Patientenpräferenzen
- Direktheit (Anwendbarkeit auf PICO), Umsetzbarkeit im Alltag

Ist eine Empfehlung aufgrund der Kriterien als Ergebnis der Diskussion in den Konsensuskonferenzen abweichend vom Evidenzgrad verabschiedet, ist die Begründung im Hintergrundtext des jeweiligen Kapitels vermerkt.

### 3.6 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften stimmten der Leitlinie vom 25.05.2024 bis zum 28.06.2024 zu. Abschließend stimmten die Vorstände der federführenden Fachgesellschaften bis zum 20.08.24 den Dokumenten der Leitlinie zu.

## 4 Redaktionelle Unabhängigkeit

### 4.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung dieser Leitlinie erfolgte unabhängig und neutral.

Die Erstellung der Leitlinie wurde als Projekt „LILLIKIG – Leitlinie für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten“ unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 aus Mitteln des Innovationsfonds zur Förderung von Versorgungsforschung (§ 92a Abs. 2 Satz 1 SGB V) unterstützt.

Die Kosten für die Moderation der Konsensuskonferenzen werden aus den genehmigten Fördermitteln getragen. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe arbeiteten ehrenamtlich und ohne Honorar. Bedingt durch die Durchführung der Konsensuskonferenzen via Zoom-Videokonferenz fielen keine Reisekosten an.

### 4.2 Darlegung von und Umgang mit sekundären Interessen

Für alle Mitglieder der Leitliniengruppe (Autoren, Mandatsträger) erfolgte die Erfassung der Interessenerklärungen über das Online-Portal der AWMF. Die Kategorisierung sekundärer Interessen geringe/moderate/hohe Interessenkonflikte erfolgte im Vorfeld der Leitlinienarbeit und wurde folgendermaßen festgelegt:

Tabelle 8: Graduierung der Interessenkonflikte

Graduierung des Interessenkonflikts (IK)	Kriterium, unter der Voraussetzung der Themenrelevanz
<p><b>geringer IK</b> Folge: Einschränkung der Leitungsfunktionen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berater-/Gutachtertätigkeit für ein kommerzielles Journal mit erheblichen Einnahmen</li> <li>• Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft mit geringen Einnahmen</li> <li>• Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder klinischen Studien oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung aus öffentlichen Mitteln oder unterstützt durch eine wissenschaftliche Fachgesellschaft</li> </ul>
<p><b>moderater IK</b> Folge: Stimmenthaltung bei einzelnen Abstimmungen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Berater-/Gutachtertätigkeit für Unternehmen der Gesundheitswirtschaft, industrielle Interessensverbände, kommerziell orientierte Auftragsinstitute oder eine Versicherung)</li> <li>• Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board) eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vortrags-/oder Schulungstätigkeit (im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, industrieller Interessensverbände, kommerziell orientierter Auftragsinstitute oder einer Versicherung)</li> <li>• Bezahlte Autoren-/oder Coautorenschaft mit erheblichen Einnahmen im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</li> <li>• Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder klinische Studien oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung</li> <li>• Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft</li> <li>• Akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen konnten (z.B. „einseitige“ Forschung)</li> </ul>
<p><b>hoher IK</b> Folge: keine Beteiligung am Abstimmungsprozess, nur schriftliche Stellungnahmen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eigentümerinteressen an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz), Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft.</li> <li>• Eigentümerinteressen an kommerziellen Fortbildungsinstituten mit themenrelevantem Fortbildungsangebot</li> </ul>

Die Sichtung und Bewertung der Interessenerklärungen erfolgte für die Koordinatoren frühzeitig durch Vertreter der federführenden Fachgesellschaften DGMKG und DGZMK. Für die Sichtung und Bewertung von Interessenerklärungen der anderen Teilnehmenden der Leitliniengruppe wurden drei Vertreter der Leitliniengruppe beauftragt (Frau Dr. Dr. Sander, Frau Dr. Fritz und Frau Werle). Die Leitliniengruppe stimmte dem Vorgehen zu.

### Die Bewertung verlief gemäß folgendem Procedere:

- Sichtung, ob Angaben gemacht wurden
- Einschätzung, ob relevante sekundäre Interessen (Einteilung siehe Tabelle 8 vorliegen)
- Einschätzung des thematischen Bezugs zur Leitlinie insgesamt und/oder in Bezug auf spezifische Fragestellungen, die in der Leitlinie adressiert werden
- Einschätzung der Graduierung der sekundären Interessen (gering/moderat/hoch) unter Berücksichtigung von Kriterien zur Feststellung:
  - Ausprägung der Interessen und des Ausmaßes des daraus eventuell resultierenden Konflikts
    - Art der Zuwendung, Höhe der Zuwendung, Empfänger
    - Zeitraum, Frequenz, Kooperationspartner
    - Intensivität
  - Funktion der betroffenen Person innerhalb der Leitliniengruppe und ihres damit verbundenen Entscheidungs- und Ermessensspielraums

Bei Vorliegen von sekundären Interessen eines Mandatsträgers zu einer Thematik wurde dieser von der Abstimmung von Empfehlungen zu dem jeweiligen Thema ausgeschlossen („Enthaltung wegen IKs“). Bei den Mandatsträgern gab es zwei Fälle von geringen Interessenskonflikten (siehe Tabelle im Anhang), als Konsequenz wurden die betreffenden Personen nicht in Leitungsposition innerhalb der Leitliniengruppe besetzt. Eine Beeinträchtigung bzw. Konsequenz in Bezug auf die Abstimmung der Empfehlungen gab es nicht.

Um etwaige Einflüsse aufgrund von geringen sekundären Interessen zu minimieren, wurde die Leitlinie in enger Zusammenarbeit gemeinsam von einem Kernteam erstellt:

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus  
Dr. Dr. Anna Katharina Sander  
Alexandra Blöck  
Dr. Annemarie Fritz  
Prof. Dr. Dr. Michael Krimmel  
PD Dr. Elisabeth Mangold  
Prof. Dr. Tobias Piegeler  
Prof. Dr. Christian Poets  
Svenja Werle

Als weitere protektive Faktoren wurden die Evidenzbasierung mit systematischer Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, die strukturierte Konsensfindung unter Einsatz formaler Techniken: Nominaler Gruppenprozess, DELPHI-Verfahren sowie die Durchführung von Konsensuskonferenzen eingesetzt. Unabhängige Methodiker\*innen begleiteten die Evidenzbasierung und Konsensfindung

### Ergebnis

Eine tabellarische Übersicht über die Interessenerklärungen befindet sich im Anhang. Mögliche sekundäre Interessen und ggf. Konsequenzen sind dargelegt.

## 5 Verbreitung und Implementierung

### 5.1 Verwertungsrechte

Die Teilnehmenden der Leitliniengruppe als Urheber eines wissenschaftlichen Werkes wurden schriftlich über die Übertragung des Nutzungsrechts für die Publikation der Leitlinie auf den Internetseiten der AWMF, DGZMK und anderen Fachgesellschaften sowie die Publikation in wissenschaftlichen Zeitschriften der Fachgesellschaften, zm, Kammerzeitschriften etc. und ggf. in digitaler Form informiert. Die schriftlichen Zustimmungen aller Teilnehmenden liegen dem Leitlinienbüro der DGZMK vor. Die kostenlose Nutzung der Inhalte der Leitlinie seitens der Adressaten entspricht dem Satzungszweck der wissenschaftlichen Fachgesellschaften.

### 5.2 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie sowie die Zusatzdokumente sind über die folgenden Quellen zugänglich:

- Publikation auf der Homepage der DGMKG und DGZMK
- Publikation im Leitlinienregister der AWMF <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-038>
- Zur Verfügungstellung der Leitlinie für alle Kliniken für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie deutschlandweit
- Publikation in Ärzte- und Zahnärztezeitschriften sowie Publikationsorganen der Bundes- und Landesärztekammern im ärztlichen als auch zahnärztlichen Bereich
- Präsentation im Rahmen von Kongressen und Fortbildungsveranstaltungen

### 5.3 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Um Patienten und Angehörige sowie Interessierte in angemessenen Rahmen die Informationen der erstellten S3-Leitlinie zur Verfügung stellen und als Behandelnder Therapieentscheidungen und Vorgehensweisen unterstützend begründen zu können, wurde eine Patientenleitlinie im Rahmen des Projektes entwickelt. Online abrufbar unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-038>.



## 6 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Erstellungsdatum: 31.05.2024

Nächste geplante Überarbeitung: 30.05.2029

Ansprechpartner für die Aktualisierung:

**Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus**

Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie  
Universitätsklinikum Tübingen, Osianderstr. 2-8, 72076 Tübingen

Email: Bernd.Lethaus@med.uni-tuebingen.de

Telefon: 07071 29-86174

Faxnummer: 07071 29-3481

Die Leitlinie ist ab dem Zeitpunkt ihrer abgeschlossenen Erstellung 5 Jahre lang, also bis 31.05.2029 gültig. Dennoch werden kontinuierlich die aktuellen Entwicklungen beobachtet und bewertet. Im Falle bedeutender Änderungen der Sachverhalte, z.B. neuer relevanter Evidenz, wird eine Anpassung (ggf. Amendment) oder Aktualisierung der Leitlinie einschließlich einer möglichen Änderung der Empfehlungen veranlasst.

Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an den o.g. Ansprechpartner gerichtet werden.

## Anhang 1 - Erklärung über sekundäre Interessen: Tabellarische Zusammenfassung

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Sichtung und Bewertung und ggf. Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Dr. Bartella, Alexander K.	Nein	DGMKG	Nein	Nein	Onkologische Studien	Nein	Mitglied: DGMKG, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinische Tätigkeit: Onkologische Therapie <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=bartella+a=date">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=bartella+a=date</a>	Kein Ik
Dr. Beck, Jörg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Prof. Dr. Dr. Beck-Broichsitter, Benedicta	Nein	Nein	Landesverband DGMKG Thüringen, Nein	Nein	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG): Leitlinienbeauftragte Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) Vereinigung der Hochschullehrer für Zahn-, Mund-, und Kieferheilkunde (VHZMK) Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie (AGOKI): Schriftführerin Deutsch-Österreichisch-Schweizerischer Arbeitskreis für Tumoren des Kiefer-Gesichtsbereichs (DÖSAK): Schatzmeisterin Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Kopf-Hals-Tumoren (IAG-KHT) European Association For Cranio	klinische Tätigkeit Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs- tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen- recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<p>Maxillo Facial Surgery (EACMFS) Deutsche Gesellschaft für Implantologie (DGI) Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AO) Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Botulinum- und Fillertherapie (DGBT) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Tissue Engineering (Knochen, Gelenke) Computerassistierte rekonstruktive Gesichtschirurgie Dentale Implantologie Onkologie Fazialisreanimation</p> <p>, Klinische Tätigkeit: rekonstruktive Gesichtschirurgie mikrochirurgische Rekonstruktion onkologische Chirurgie Traumatologie Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten Orthognathe Chirurgie dentoalveoläre Chirurgie Chirurgie der Kiefergelenke</p>	
Prof. Dr. Beutner, Dirk	Nein	Nein	Nein	Nein	DFG, Firma Medel , Firma Cochlear, Ministerium für Wissenschaft und kultur	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für HNO, KHC	Kein Ik
Blöck, Alexandra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Prof. Dr. Braumann,	KZV/GKV KZBV	nicht relevant	Zahnärztekam mern	Nein	nicht relevant	nicht relevant	Mitglied: Mitglied im Vorstand des "Interdiszpl. AK-Lippen-kiefer-	Vortragstätigkeit zu angeborenen Fehlbildungen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Bert							Gaumen-Spalten/Kraniofaziale Anomalien), Mitglied in der "Selbsthilfevereinigung für Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen e.V.), Mitglied: Mitglied in der ARö, Wissenschaftliche Tätigkeit: nicht relevant, Klinische Tätigkeit: kieferorthopädische Behandlung von Patienten mit kranio- und orofazialen Fehlbildungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nicht relevant, Persönliche Beziehung: nicht relevant	Mitglied in Interessensverbänden mit thematischem Bezug Kein Ik
Dr. med. dent. Bühling, Sarah	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutscher Interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien, Klinische Tätigkeit: Sprechstunde Lippen-Kiefer-Gaumenspalten	Kein Ik
Dreibholz, Barbara	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: 1.Vorsitzende der Selbsthilfevereinigung f. Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. Mitglied in der Pat.organisation seit 1986, im Vorstand seit ca. 1993, als Vorsitzende seit ca.8 Jahren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Artikel in Mitgliederzeitschrift Info Hefte /Behandlungsausweis Positionspapier	Kein Ik
Dr. Eger, Thomas	Wehrmedizinischer Gutachter	Bundeswehr Mitglied der Konsiliargruppe Zahnmedizin	Nein	Bundeswehr	Bundeswehr Abt VI Psychiatrie BwZKrhs	Keine	Mitglied: Vorstand des Arbeitskreises Psychologie und Psychosomatik in der DGZMK,	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychologie und Psychosomatik in der Zahnmedizin Parodontologie, Klinische Tätigkeit: Parodontologie Behandlung von Patienten mit Zahnbehandlungsangst und Bruxismus PTBS, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: Bundeswehr Curriculum Parodontologie der Bundeswehr Jahrestagungen des Arbeitskreises Psychologie und Psychosomatik in der DGZMK, Persönliche Beziehung: keine	
Univ.-Prof. Dr. med. Enzensberger, Christian	Nein	Nein	GE Healthcare, GE Healthcare	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied erweiterter Vorstand DGPGM	Kein Ik
PD Dr. Fretwurst, Tobias	Nein	Nein	Camlog , ICX/Meddentis , Geistlich, Nationale Osteology Group, Osteology Foundation , Oral Reconstruction Foundation	Nein	Oral Reconstruction Foundation, Osteology Foundation	Nein	Mitglied: DGZMK, Member , Mitglied: DGI, Member, Mitglied: ITI, Member, Mitglied: Prosec, Member, Mitglied: Südbadische Zahnärztesgesellschaft, Member	Biomaterialien und Implantatversorgung  COI: gering: keine unmittelbare Leitungsfunktion innerhalb der Leitlinie
Frittrang, Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: dbs e.V. Bundesvorsitzender, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Medau-Schule gmbH	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Schloss Hohenfels; 96450 Coburg Berufsfachschule f. Logopädie Schulleitung	
Dr. Fritz, Annemarie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Gabel, Sylvia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Giebel, Ulrike	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
PD Dr. Gottschalk, Ingo	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Prof. Dr. Hirsch, Christian	Nein	Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde	Akademie Praxis und Wissenschaft in der DGZMK	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde, Mitglied im wissenschaftlichen Beirat, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ätiologie von craniomandibulären Dysfunktionen Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern, Klinische Tätigkeit: Kinderzahnheilkunde	Kein Ik
Prof. Dr. Jablonski-Momeni, Anahita	Nein	Generalsekretärin Deutsche Gesellschaft für Präventive Zahnmedizin (DGPZM), Schatzmeisterin European Organisation for Caries Research (ORCA)	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatsträger für die Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ) für die S3-Leitlinie Ideale Behandlungszeitpunkte kieferorthopädischer Anomalien AWMF-Registernummer: 083-038 , Mitglied: Mandatsträger für die Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKiZ) für die S3 Leitlinie Häusliches mechanisches Biofilmmangement in der	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Prävention und Therapie von Gingivitis AWMF-Registernummer:083.022, Mitglied: Mandatsträger für die Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKiZ) für die S3 Leitlinie Häusliches chemisches Biofilmmangement in der Prävention und Therapie der Gingivitis AWMF-Registernummer:083.016, Mitglied: Mandatsträger für die Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKiZ) für die S3 Leitlinie Subgingivale Instrumentierung AWMF-Registernummer:083.030, Mitglied: Mandatsträger für die Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnheilkunde (DGKiZ) für die S3 Leitlinie Adjuvante systemische Antibiotikagabe bei subgingivaler Instrumentierung im Rahmen der systematischen Parodontitistherapie AWMF-Registernummer:083.029, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mandatsträger für die Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin (dgpzm) für die S1 Leitlinie S1-Leitlinie: Umgang mit zahnmedizinischen Patienten bei Belastung mit Aerosol-übertragbaren Erregern (Living guideline)	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							AWMF-Registernummer: 083-046	
Dr. Jameel Hussein, Rugzan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mandatsträgerin der KZBV in Leitlinienprojekten der AWMF,	Kein Ik
Prof. Dr. Kern, Matthias	Nein	Nein	Ivoclar-Vivadent, Kuraray	Quintessenz	Nein	Nein	Mitglied: - Academy of Dental Materials (ADM), seit 2006 Fellow der ADM - Akademie Praxis und Wissenschaft (APW) - Arbeitsgemeinschaft Dentale Technologie (ADT) - Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung (AfG) in DGZMK - Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) - Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien (DGPro), ehemals: Deutsche Gesellschaft für Zahnärztliche Prothetik und Werkstoffkunde (DGZPW) - Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich (DGI) - Deutscher Hochschulverband (DHV) - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (DNEbM) - European Association for Osseointegration (EAO) - International Association for Dental Research (IADR) - IADR Dental Materials Group	COI: gering: keine direkte Leitungsfunktion innerhalb der Leitliniengruppe



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- IADR Prosthodontic Research Group</li> <li>- International College of Prosthodontics (ICP)</li> <li>- Schleswig-Holsteinische Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde</li> <li>- Vereinigung der Hochschullehrer für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (VHZMK)</li> <li>- Vereinigung der Ärztlichen und Zahnärztlichen Direktoren in Schleswig-Holstein</li> <li>- Arbeitskreis für Gerostomatologie</li> </ul> , Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen zu minimal-invasiven prothetischen Zahnersatz-Versorgungen und zur dentalen Implantologie, Klinische Tätigkeit: Zahnärztliche Prothetik=Zahnersatz	
Dr. Kern, Jaana-Sophia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Normales Mitglied DGZMK, DGPro, DGI , Wissenschaftliche Tätigkeit: Federführende Autorin der Leitlinie "Implantatprothetik im zahnlosen Oberkiefer", Klinische Tätigkeit: Zahnärztliche Prothetik, Implantologie	Kein Ik
Prof. Dr. Dr. Koch, Felix P.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGZMK, FVDZ, EACMFS (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Regenerative Zahnheilkunde/Oralchirurgie, Tumorfrüherkennung, Syndrome insbes. M. Crouzon, Klinische	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Dysgnathie, plastische Gesichtschirurgie, Implantologie, knöcherne Regeneration des Kiefers, Oberarzt an Aderklinik für HNO-Heilkunde Klinikum Frankfurt, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leister des wissenschaftlichen Infodienstes des FVDZ	
Prof. Dr. Kopp, Stefan	Landgericht Meiningen, Landgericht Darmstadt, Landgericht Aschaffenburg, Amtsgericht Kassel, Landgericht Zweibrücken, Landgericht Hanau, Landgericht Fulda, Landgericht Wetzlar, Landgericht Nürnberg-Fürth, Landgericht Bayreuth, Amtsgericht Wiesbaden, Sozialgericht Frankfurt, Oberlandesgeri cht Bamberg,	mult. Zeitschriften der Quintessenz- und Springer-Gruppe	DGOM, Landeszahnär ztekammer Hessen, Landeszahnär ztekammer Hannover - ZKN, Med. Univ. Innsbruck, mip pharma, Dentaurum, Quintessenz Verlags GmbH	Thieme	Nein	Nein	Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Landeszahnärztekammer Hessen: WBKFO	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Landgericht Erfurt, Landgericht Leipzig, Verwaltungs-BG, Dresden, Landgericht Hamburg, Amtsgericht Groß-Gerau, Landgericht Bamberg, Amtsgericht Schweinfurt, Landgericht München, Amtsgericht Gießen							
Dr. med. Koseki, Jana-Christiane	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie  Deutsche Gesellschaft für Audiologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädaudiologische Forschung (Kongressbeiträge) , Klinische Tätigkeit: Pädaudiologie und Dysphagie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Audiologische Fortbildungen BERA,  Endoskopie Fortbildungen (endoskopische Schluckdiagnostik), Persönliche Beziehung: nein	Kein Ik
Prof. Dr. Dr.	Nein	Nein	Zahnärztekam	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGMKG, DGZMK;	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Kramer, Franz-Josef			mer Niedersachsen				EACMFS; IAOMS; DGI	
Apl. Prof. Dr. Dr. Krimmel, Michael	Nein	Nein	Nein	Nein	Reinhold Beitlich Stiftung	Nein	Mitglied: Mitglied Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie, Mitglied: Mitglied Vereinigung der Hochschullehrer für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Wissenschaftliche Tätigkeit: klinische Forschung zur Therapie und Outcome von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und kraniofazialen Fehlbildungen, Klinische Tätigkeit: operative Therapie von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und kraniofazialen Fehlbildungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Schriftführer Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/kraniofaziale Anomalien	Kein Ik
Prof. Dr. Köhne, Till	Elsevier, SAGE Journal, Nature Publishing Group	Kompetenzzentrum für Oro- und Kraniofaziale Anomalien, Leipzig	-	Nein	DFG (KO5420/1-2)	-	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (Mitglied)  Deutscher Interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten/kraniofaziale Anomalien (Mitglied)  DGZMK (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: - genetische Diagnostik kraniofazialer Anomalien - genetische Kontrolle der Kiefer-	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							und Zahnentwicklung - Knochenstoffwechsel , Klinische Tätigkeit: - LKG und Syndrome - kieferorthopädisch/ kieferchirurgische Dysgnathiebehandlungen - Erwachsenenbehandlung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: - , Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Kühnisch, Jan	Keine	Deutsche Gesellschaft für KinderZHK	verschiedene Anbieter, z.B. Zahnärztekammern, Fortbildungseinrichtungen etc., Firmengesponserte Veranstaltungen, z.B. KaVo, 3M, CP GABA	internen (LMU) und externen wissenschaftlichen Arbeitsgruppen	Vivadent Ivoclar, 3M, Verschiedene Studienprojekte/ Dissertationen zu zu unterschiedlichen Aspekten in der Kariologie, KinderZHK und Zahnerhaltung	Keine	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für KinderZHK (aktuell Generalsekretär im VS) Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung DGZMK Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung (DGZ), Wissenschaftliche Tätigkeit: KinderZHK, Präventives Kariesmanagement, Kariesdiagnostik, Dentale Traumatologie, Ätiologie und zahnärztliches Management von Strukturstörungen der Zähne (MIH), Klinische Tätigkeit: Allgemeine und spezielle KinderZHK, präventive und interventionelle zahnärztliche Versorgung von Kindern, Jugendlichen und Patienten mit einem erhöhten Unterstützungsbedarf, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Langer, Stefan	keine Konflikte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine Finanz. Interessen	Kein Ik
Prof. Dr. Dr. Lethaus, Bernd	Ärztekammer Nordrhein	Nein	Strasbourg Osteosynthesis Group (S.O.R.G)	Nein	Frauenhofer Institut	Nein	Mitglied: DGMKG, Mitglied: Arbeitskreis Wissenschaft (AKWi) der DGMKG, Mitglied: European Association of Cranio-Maxillofacial Surgery, Mitglied: Arbeitskreis LKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fehlbildungschirurgie, Onkologie, Rekonstruktion, Klinische Tätigkeit: Fehlbildungschirurgie, Onkologie, Rekonstruktion, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Strasbourg Osteosynthesis Group (S.O.R.G) , Persönliche Beziehung: keine	klinische und wissenschaftliche Tätigkeit Kein Ik
PD Dr. Mangold, Elisabeth	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Forschungsprojekt "Genetik orofazialer Spalten", Klinische Tätigkeit: Medizinische Genetik, Klinische Genetik, Syndromologie, angeborene Fehlbildungen, seltene und häufige kraniofaziale Malformationen, molekulargenetische Diagnostik, humangenetische Beratung	Kein Ik
Dr. Marré, Birgit	Institut für Rechtsmedizin der TUD	nein	nein	Studienverbund RASDA DFG Studie " Verkürzte Zahnreihe"	Treatmentcoordinator des Studienverbundes RASDA DFG Studie " Verkürzte Zahnreihe"	nein	Mitglied: Mitgliedschaft: DGZMK, DGFDT, DGPro, AKWLZ, AKFOS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Zahnärztlich-prothetische Therapieformen der verkürzten Zahnreihe., Klinische Tätigkeit: Zahnärztliche Prothetik,	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							CMD Sprechstunde der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik der TUD, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: Keine	
Prof. Dr. Mertens, Christian	Nein	Nein	Dentsply Sirona, Straumann, Geistlich, Camlog	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AGOKI, DGZMK, DGI, EAO, AO, VHZMK, BDO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Augmentative Verfahren, Implantologie, Klinische Tätigkeit: Augmentative Verfahren, Implantologie	Kein Ik
Dr. Muche-Borowski, Cathleen	keine	keine	ABS-Kurs Bonn Apothekammer Westfalen-Lippe, Berlin Universität Mainz	keine	DFG, BMBF, G-BA (Innovationsfonds), IQWiG, Zi, KVH, KV-SH, KBV, BASFI Hamburg, DEGAM, Unna-Stiftung	keine	Mitglied: DEGAM, Netzwerk EbM, DNGK, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitautorin LL Multimorbidität Erstautorin Publikation zur LL Multimorbidität Mitautorin AWMF-Regelwerk Publikationen zur LL Allergieprävention Autorin LL Schutz vor Über- und Unterversorgung Erstautorin Publikation zur LL Schutz vor Über- und Unterversorgung, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Apothekerkammer Westfalen-Lippe, Berlin, Persönliche Beziehung: keine	Kein Ik
Prof. Dr. Dr. Müller-Richter, Urs	Nein	Bristol-Myers-Squibb, MSD, Sanofi	Nein	Sanofi	AstraZeneca, Bristol-Myers-Squibb, MSD	Nein	Mitglied: Vorsitzender des Arbeitskreises Oralpathologie Orale Medizin der DGZMK, Mitglied: Leiter der bayernweiten	Klinische Tätigkeit Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Studiengruppe Kopf-Hals-Onkologie am Bayerischen Zentrum für Krebsforschung (BZKF), Wissenschaftliche Tätigkeit: Tumorbiologie, Bildgebung, Onkologie, Rekonstruktive Chirurgie, Klinische Tätigkeit: Tumorbiologie, Bildgebung, Onkologie, Rekonstruktive Chirurgie, medikamentöse Tumortherapie, Fehlbildungschirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitorganisator der gemeinsamen Jahrestagung der AgKi und des AKOPOM	
Prof. Dr. Neumann, Sandra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: dbs Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Diagnostikentwicklung und Therapieforschung im Bereich Lippen,-Kiefer-, Gaumenspalten	Wissenschaftliche Tätigkeit im relevanten Bereich Kein Ik
Dr. Petrakakis, Pantelis	Kommunale Beihilfestellen, Landesamt für Besoldung und Versorgung, Bundesbeihilfe, Finanzministerium um NRW	AG Gesundheitsberichterstattung	Akademie für öffentliches Gesundheitswesen Düsseldorf	Geistlich Biomaterials GmbH, BEGO Implant Systems, Tizio Implants, LOGON Implants, pip-Verlag	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Prävention, Gesundheitsförderung, Kinderschutz, Menschen mit Behinderungen, Gesundheitsberichterstattung, Gesundheitssysteme, zahnärztliche Begutachtung, Implantologie, Parodontologie, Fluoridprophylaxe, Gesundheitssysteme, Dental	Geringe thematische Überschneidungen in wissenschaftlicher Tätigkeit Kein Ik



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Public Health, Leitlinien, Klinische Tätigkeit: Epidemiologie, Prävention, Gesundheitsförderung, Fluoridprophylaxe, Multiplikatoren-schulung, Kinderschutz/Kindeswohlgefährdung, Gesundheitssysteme, Implantologie	
Prof. Dr. Piegeler, Tobias	Nein	Nein	Nein	Nein	Fachgesellschaft: European Society of Regional Anaesthesia Pain Medicine (Research Grant 2020)	Nein	Mitglied: DGAI, Wissenschaftlicher Arbeitskreis Kinderanästhesie: einfaches Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Experimentelle Forschung: Lokalanästhetika und Inflammation/Malignität; klinische Forschung: Onkoanästhesie (Anästhesie maligne Erkrankungen), Kinderanästhesie, Klinische Tätigkeit: Klinische Anästhesie, v.a. Viszeral-, Thorax-, Transplant-, Kinder-Anästhesie sowie Anästhesie in Gynäkologie/Geburtshilfe	Thematische Überschneidung in wissenschaftlicher und klinischer Tätigkeit zu Unterthema der Leitlinie Kein Ik
Prof. Dr. Poets, Christian	Nein	Nein	Fa. Chiesi	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Therapie der Robin-Sequenz mittels "Tübinger Platte" (Gaumenplatte mit velarem Sporn)	Wissenschaftliche Tätigkeit mit geringer thematischer Überschneidung zur Leitlinienthematik Kein Ik
Dr. Prinz-Kattinger, Monika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bundesverband der Kinderzahnärzte	klinische Tätigkeit Kein Ik
Prof. Dr. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Fachgesellschaften:	klinische Tätigkeit

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*inn enschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Rau, Andrea							DGMKG, DGZMK, AKLKG, DGKFO, DÖSAK (Vorstand), IAGKHT (Vorstand), EACMFS, VHZMK, ZMK MV, American Cleft Palate Craniofacial Association, DHV, Marburger Bund, , Wissenschaftliche Tätigkeit: Kopf-Hals-Onkologie, Mikrochirurgische Gewebetransplantationen, Fehlbildungschirurgie, CAD CAM Techniken, MKG CONNECT (ESF Projekt) , Klinische Tätigkeit: Kopf-Hals-Onkologie, Mikrochirurgische Gewebetransplantationen, Fehlbildungschirurgie, CAD CAM Techniken , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MKG CONNECT (ESF Projekt) Fortbildungsportal online Zahnärzte	Kein Ik
Prof. Dr. Dr. Reichert, Torsten E.	Nein	Nein	Nein	Nein	Pharmalog, Coltene/Whaledent GmbH Coklinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Gelatamp bei Patienten nach Extraktion eines Weisheitszahns	Nein	Mitglied: Mitglied in der Wolfgang-Rosenthal-Gesellschaft, Mitglied: Dekan der Fakultät für Medizin, Universität Regensburg, Mitglied: Mitglied in der American Cleft Palate - Craniofacial Association, Mitglied: Mitglied im Deutschen Interdisziplinären Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien, Wissenschaftliche Tätigkeit: Tumorimmunologie bei Kopf-Halstumoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: Grundlagenuntersuchungen zum	Klinische und wissenschaftliche Tätigkeit auf dem relevanten Gebiet Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tissue Engineering von Knochengewebe, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bedeutung der Exosomen im Rahmen des Therapiemonitorings von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Klinische Tätigkeit: Schwerpunktmäßige Behandlung von Patienten mit LKG-Fehlbildungen in der eigenen Klinik und Leitung des Zentrums für LKG-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Regensburg, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Autor eines Vortrags und eines Skriptes im Rahmen des MKG Update	
Rochlitzer, Daniela	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Prof. Dr. mult. Sader, Robert	Nein	Int. Federation of Esthetic Dentistry, Int. Foundation for Cleft Lip and Palate, Oral Reconstruction Foundation	Camlog, Geistlich, Mectron, Bienair	Nein	Camlog, Nobelbiocare, Straumann	Nein	Mitglied: DG Ästhetische ZM (Präsident), DG MKG-Chirurgie (wiss. Beirat), DGZMK (erweit. Vorstand), Int.Federation Esthetic Dentistry (Vorstand), Int. Cleft Lip and Palate Foundation (Vorstand), DGI (Vorstand Sektion Hessen), DG Chirurgie, Österr.Ges. Chirurgie, Schweiz.Ges MKG-Chirurgie, Europ. Gesellschaft MKG-Chirurgie, Intern.Ges. MKG-Chirurgie, AGKi der DGZMK, Österr.Ges. LKG-Spalten, American Cleft Palate Association, DG Plastische/Wiederherstellungschirurgie, DGOI, ICOI, DEGUM, Pierre	klinische und wissenschaftliche Tätigkeit Mitglied in thematisch relevanten Fachgesellschaften Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Fouchard Academy, Gesellschaft für medizinische Ausbildung, Dentista, Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese (AO), Int. Bone Research Association (IBRA), G Wehrmedizin/Wehrpharmazie , Mitglied: SORG-Strasbourg Osteosynthesis Research Group (Industriepartner KLS Martin) IBRA-International Bone Reconstruction Foundation (Industriepartner Medartis) AO CMF - Arbeitsgemeinschaft Osteosynthes im CMF-Bereich (Industriepartner Stryker), Wissenschaftliche Tätigkeit: Ersatz- und Regeneration von oralen Hart- und Weichgeweben, Lippen-Kiefer-Gaumenspaltchirurgie, onkologische MKG-Chirurgie, Klinische Tätigkeit: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, onkologische MKG-Chirurgie, dentale Implantologie, Dysgnathiechirurgie, Oralchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ärztlicher Direktor des Zahnärztlichen Universitätsinstitutes Carolinum gGmbH der Goethe-Universität Frankfurt	
Dr. Dr. Sander, Anna K.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Ursachen und Therapie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten Lebensqualität , Klinische	klinische und wissenschaftliche Tätigkeit Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Weiterbildung zur Fachärztin für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie Therapie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und kraniofazialen Fehlbildungen ohne Zugehörigkeit zu spezieller "Schule" onkologische Chirurgie im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich	
Schellmann, Marion	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Dr. Dr. Schlabe, Jürgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dr. Koch: Deutsche Gesellschaft für Lippen-, Kiefer-, Gaumen- und Nasenfehlbildungen	Klinische Tätigkeit Kein Ik
PD Dr. Schmidt, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied der DGZMK, DGKIZ, AGZMB, KMFG  Vorstandsmitglied (Schatzmeister) im Verein für Behindertenorientierte Zahnmedizin e.V., Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie von oralen Erkrankungen Versorgungsforschung  Fluoridforschung  Kinderzahnmedizin , Klinische Tätigkeit: Präventive Betreuung und Behandlung von Menschen mit Behinderungen und psychischen Erkrankungen	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Präventive Betreuung und Behandlung von Kindern mit Allgemeinerkrankungen Aufsuchende Zahnmedizin	
Dr. Dr. Schupp, Wiebke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Klinische Tätigkeit: Tätigkeitsschwerpunkt liegt in der Behandlung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	Klinische Tätigkeit Kein Ik
Siems, Andrea	Nein	Nein	Nein	Selbsthilfvereinerreinigung "Wolfgang Rosenthal Gesellschaft	Nein	Nein	Mitglied: Selbsthilfvereinigung für Lippen-, Kiefer-Gaumenfehlbildungen "Wolfgang Rosenthal Gesellschaft", Wissenschaftliche Tätigkeit: Erfahrungsberichte Ernährung - Stillen	keine finanziellen Interessenskonflikte, subjektive Standpunkte sollten bei der Abstimmung benannt werden, ggf. Enthaltung Kein Ik
Sperling, Kathinka	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatsträgerin für diese Leitlinie  Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft	Kein Ik
Steding, Sabine	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Nicht angegeben	Keine
Tanz, Marko	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Dr. Thomas, Michael K.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik
Dr. Weber, Anke	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) - Leitlinienbeauftragte, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) - Mitglied,	Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Werle, Svenja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGMKG (Mitglied)	Kein Ik
Dr. Wohlleben, Ulrike	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Castillo Morales Vereinigung e.V	Kein Ik
Prof. Dr. Wolf, Michael	Debeka Versicherung als Gutachter, Nein	Dentaurum, CA Digital	Lingual Systems	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie (Mandatsträger für die Leitlinie zum Kiefergelenkersatz)  , Mitglied: Berufsverband der Kieferorthopäden BDK Mandatsträger für die Leitlinie zur Dysgnathie-Behandlung)  , Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinik und Biologie de kieferorthopädischen Therapie, Anatomie von LKG, Klinische Tätigkeit: Therapie von Patienten mit komplexen Dysgnathien und Fehlbildungen	Wissenschaftliche und klinische Tätigkeit Kein Ik
PD Dr. Dr. Zimmerer, Rüdiger	Johnson Johnson Medical N.V. zusammen mit Synthes GMBH, Johnson Johnson Medical N.V.	Johnson Johnson Medical N.V. zusammen mit Synthes GMBH: Diskussion über Produkte / Entwicklung / Produktsicherheit	Friedrich Louis Hesse Gesellschaft für Zahnmedizin e.v. Leipzig, Arbeitsgemeinschaft für	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG) , Mitglied: Mitgliedschaft: Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)	Klinische Tätigkeit Kein Ik

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	zusammen mit Synthes GMBH, Johnson Johnson Medical N.V. zusammen mit Synthes GMBH		Osteosynthese fragen (AOCMF), Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthese fragen (AOCMF)				, Mitglied: Mitgliedschaft: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen (AOCMF), Mitglied: Mitgliedschaft: International Association for Oral and Maxillofacial Surgery (IAOMS), Mitglied: Mitgliedschaft: European Association for Craniomaxillofacial Surgery (EACMFS)	
Prof. Dr. Dr. Zöller, Joachim	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein Ik



## 7 Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien (2023): AWMF-Regelwerk Leitlinien: Version 2.1. 2023, zuletzt geprüft am 13.05.2024.

Atkins, David; Best, Dana; Briss, Peter A.; Eccles, Martin; Falck-Ytter, Yngve; Flottorp, Signe et al. (2004): Grading quality of evidence and strength of recommendations. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 328 (7454), S. 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.

Balshem, Howard; Helfand, Mark; Schünemann, Holger J.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Brozek, Jan et al. (2011): GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (4), S. 401–406. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.

European Guideline Robin Sequence An Initiative From the European Reference Network for Rare Craniofacial Anomalies and Ear, Nose and Throat Disorders (ERN-CRANIO) (2024). In: *The Journal of craniofacial surgery* 35 (1), S. 279–361.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Brozek, Jan; Alonso-Coello, Pablo; Rind, David et al. (2011a): GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence--imprecision. In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (12), S. 1283–1293. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Woodcock, James; Brozek, Jan; Helfand, Mark et al. (2011b): GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency. In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (12), S. 1294–1302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Kunz, Regina; Woodcock, James; Brozek, Jan; Helfand, Mark et al. (2011c): GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (12), S. 1303–1310. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Montori, Victor; Vist, Gunn; Kunz, Regina; Brozek, Jan et al. (2011d): GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence--publication bias. In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (12), S. 1277–1282. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.

Guyatt, Gordon H.; Oxman, Andrew D.; Vist, Gunn; Kunz, Regina; Brozek, Jan; Alonso-Coello, Pablo et al. (2011e): GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). In: *Journal of clinical epidemiology* 64 (4), S. 407–415. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.

---

<b>Versionsnummer:</b>	1.0
<b>Erstveröffentlichung:</b>	05.2024
<b>Überarbeitung von:</b>	31.05.2024
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	30.05.2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**

## S3-Leitlinie (Evidenzbericht)

# Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen- Fehlbildungen

AWMF-Registernummer: 007-038

Stand: Mai 2024

Gültig bis: Mai 2029

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 gefördert.

### **Federführende Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)  
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

### **Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:**

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie  
Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft  
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik  
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie  
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie  
Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie  
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien  
Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung

## **Beteiligung weiterer Fachgesellschaften/ Organisationen:**

Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK  
Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie  
Arbeitskreis für Psychologie und Psychosomatik  
Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin  
Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden  
Berufsverband deutscher Oralchirurgen  
Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa  
Bundesverband der Kinderzahnärzte  
Bundesverband der Zahnärztinnen und Zahnärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes  
Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Lippen-, Kiefer-, Gaumen- und Nasenfehlbildungen e. V.  
Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V.  
Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin  
Deutsche Gesellschaft für Sprachheilpädagogik  
Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie  
Deutsche Gesellschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf  
Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.  
Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.  
Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumenspalten/Kraniofaziale Anomalien  
Freier Verband Deutscher Zahnärzte  
Friedrich-Louis-Hesse-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Universität Leipzig e.V.  
Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V  
Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung  
Mecklenburg-Vorpommersche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
NEUE GRUPPE (Neue Gruppe – wissenschaftliche zahnärztliche Vereinigung)  
Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft  
Verband medizinischer Fachberufe

publiziert bei:



**Koordination:**

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus (Universität Tübingen)  
Dr. Dr. Anna Katharina Sander (Universität Leipzig)

**Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus  
Dr. Dr. Anna Katharina Sander

**Co-Autoren (in alphabetischer Reihenfolge):**

Alexandra Blöck  
Prof. Dr. Dirk Beutner  
Prof. Dr. Bert Braumann  
Dr. Annemarie Fritz  
Dr. med. Jana-Christiane Koseki  
Prof. Dr. Dr. Michael Krimmel  
PD Dr. Elisabeth Mangold  
Prof. Dr. Tobias Piegeler  
Prof. Dr. Christian Poets  
Svenja Werle

**Mandatsträger der Fachgesellschaften/beteiligten Organisationen  
(in alphabetischer Reihenfolge):**

Dr. Jörg Beck  
Prof. Dr. Dr. Benedicta Beck-Broichsitter  
Alexandra Blöck  
Prof. Dr. Dirk Beutner  
Prof. Dr. Bert Braumann  
Barbara Dreibholz  
Dr. Thomas Eger  
Prof. Dr. med. Christian Enzensberger  
PD Dr. Tobias Fretwurst  
Bernd Frittrang  
Sylvia Gabel  
Ulrike Giebel  
PD Dr. Ingo Gottschalk  
Prof. Dr. Hirsch  
Dr. Rugzan Jameel Hussein  
Prof. Dr. Anahita Jablonski-Momeni  
Prof. Dr. Matthias Kern  
Dr. Jaana-Sophia Kern M.Sc.  
Prof. Dr. Dr. Felix P. Koch  
Prof. Dr. Till Köhne  
Prof. Dr. Stefan Kopp  
Dr. med. Jana-Christiane Koseki  
Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer  
Prof. Dr. Jan Kühnisch  
Prof. Dr. Stefan Langer

PD Dr. Elisabeth Mangold  
Prof. Dr. Christian Mertens  
Prof. Dr. Dr. Urs Müller-Richter  
Prof. Dr. Sandra Neumann  
Dr. Pantelis Petrakakis  
Prof. Dr. Tobias Piegeler  
Prof. Dr. Christian Poets  
Dr. Monika Prinz-Kattinger  
Prof. Dr. Dr. Andrea Rau  
Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert  
Daniela Rochlitzer  
Prof. Dr. mult. Robert Sader  
Marion Schellmann  
Dr. Dr. Jürgen Schlabe  
Dr. Jörg Schlieper  
Dr. Peter Schmidt  
Dr. Dr. Wiebke Schupp  
Andrea Siems  
Kathinka Sperling  
FZA Sabine Steding  
Marko Tanz  
Dr. Michael K. Thomas  
Dr. Ulrike Wohlleben  
Prof. Dr. Michael Wolf  
Prof. Dr. Dr. Joachim E. Zöllner

**Methodik:**

Dr. Cathleen Muche-Borowski, MPH (AWMF)  
Dr. Birgit Marré (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)  
Dr. Anke Weber (DGZMK, Leitlinienbeauftragte)

**Jahr der Erstellung:** Mai 2024

**vorliegende Aktualisierung/ Stand:** 31.05.2024, **Version:** 1.0

**gültig bis:** 30 Mai 2029

*Die „Leitlinien“ der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte/ Zahnärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte/ Zahnärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.*

*Leitlinien unterliegen einer ständigen Qualitätskontrolle, spätestens alle 5 Jahre ist ein Abgleich der neuen Erkenntnisse mit den formulierten Handlungsempfehlungen erforderlich. Die aktuelle Version einer Leitlinie finden Sie immer auf den Seiten der DGZMK ([www.dgzmk.de](http://www.dgzmk.de)) oder der AWMF ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)). Sofern Sie die vorliegende Leitlinie nicht auf einer der beiden genannten Webseiten heruntergeladen haben, sollten Sie dort nochmals prüfen, ob es ggf. eine aktuellere Version gibt.*

---

## Inhalt

1	Übersicht über die Schlüsselfragen .....	11
2	Bewertungs- und Evidenzzusammenfassungen .....	15
	Allgemeine Anmerkungen .....	15
2.1	PICO 1 .....	16
2.1.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	17
2.1.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	20
2.1.3	Suchstrategie .....	27
2.1.4	Recherche-Flowchart / PRISMA-Chart .....	28
2.2	PICO 2 .....	29
2.2.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	29
2.2.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	32
2.2.3	Suchstrategie .....	37
2.2.4	Recherche-Flowchart / PRISMA-Chart .....	38
2.3	PICO 3 .....	39
2.3.2	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	40
2.3.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	43
2.3.4	Suchstrategie .....	56
2.3.6	Recherche-Flowchart / PRISMA-Chart .....	57
2.4	PICO 4 .....	58
2.4.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	58
2.4.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	61
2.4.3	Suchstrategie .....	72
2.4.5	Recherche-Flowchart / PRISMA-Chart .....	73
2.5	PICO 5 .....	74
2.5.1	Suchstrategie .....	74
2.5.2	Recherche-Flowchart / PRISMA-Chart .....	75
2.6	PICO 6 .....	76
2.6.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	76
2.6.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	78
2.6.4	Suchstrategie .....	83
2.6.6	Recherche-Flowchart / PRISMA-Chart .....	84
2.7	PICO 7 .....	85
2.7.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	85

---

2.7.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	87
2.7.4	Suchstrategie .....	94
2.7.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	95
2.8	PICO 8 .....	96
2.8.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	96
2.8.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	97
2.8.3	Suchstrategie .....	101
2.8.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	102
2.9	PICO 9 .....	103
2.9.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	103
2.9.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	105
2.9.5	Suchstrategie .....	109
2.9.7	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	110
2.10	PICO 10 .....	111
2.10.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	111
2.10.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	114
2.10.4	Suchstrategie .....	121
2.10.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	122
2.11	PICO 11 .....	123
2.11.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	123
2.11.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	125
2.11.4	Suchstrategie .....	132
2.11.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	133
2.12	PICO 12 .....	134
2.12.1	Suchstrategie .....	134
2.12.2	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	135
2.13	PICO 13 .....	136
2.13.2	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	137
2.13.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	138
2.13.5	Suchstrategie .....	140
2.13.7	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	141
2.14	PICO 14a .....	142
2.14.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	142
2.14.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	144



---

2.14.5	Suchstrategie .....	147
2.14.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	148
2.15	PICO 14b .....	149
2.15.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	149
2.15.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	150
2.15.4	Suchstrategie .....	154
2.15.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	155
2.16	PICO 15 .....	156
2.16.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	156
2.16.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	157
2.16.4	Suchstrategie .....	158
2.16.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	159
2.17	PICO 16 .....	160
2.17.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	160
2.17.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	161
2.17.4	Suchstrategie .....	162
2.17.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	163
2.18	PICO 17 .....	164
2.18.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	164
2.18.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	165
2.18.3	Suchstrategie .....	169
2.18.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	170
2.19	PICO 18 .....	171
2.19.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	171
2.19.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	177
2.19.4	Suchstrategie .....	208
2.19.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	209
2.20	PICO 19 .....	210
2.20.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	210
2.20.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	211
2.20.4	Suchstrategie .....	212
2.20.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	213
2.21	PICO 20 .....	214
2.21.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	214

---

2.21.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	217
2.21.3	Suchstrategie .....	224
2.21.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	225
2.22	PICO 21 .....	226
2.22.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	226
2.22.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	227
2.22.3	Suchstrategie .....	228
2.22.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	229
2.23	PICO 22 .....	230
2.23.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	230
2.23.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	232
2.23.3	Suchstrategie .....	237
2.23.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	238
2.24	PICO 23 .....	239
2.24.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	239
2.24.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	240
2.24.4	Suchstrategie .....	244
2.24.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	245
2.25	PICO 24 .....	246
2.27	PICO 25 .....	247
2.27.2	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	248
2.27.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	249
2.27.4	Suchstrategie .....	254
2.27.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	255
2.28	PICO 26 .....	256
2.28.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	257
2.28.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	259
2.28.5	Suchstrategie .....	267
2.28.7	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	269
2.29	PICO 27 .....	270
2.29.2	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	271
2.29.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	272
2.31	PICO 28 .....	275
2.31.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	276

---

---

2.31.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	280
2.31.4	Suchstrategie .....	296
2.31.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	298
2.32	PICO 29 .....	299
2.32.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	300
2.32.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	302
2.32.4	Suchstrategie .....	307
2.32.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	308
2.33	PICO 30 .....	309
2.33.1	Suchstrategie .....	309
2.33.3	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	311
2.34	PICO 31 .....	312
2.34.2	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	313
2.34.3	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	315
2.34.5	Suchstrategie .....	321
2.34.7	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	323
2.35	PICO 32 .....	324
2.35.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	324
2.35.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	326
2.35.4	Suchstrategie .....	332
2.35.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	333
2.36	PICO 33 .....	334
2.36.1	Suchstrategie .....	334
2.36.3	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	335
2.37	PICO 34 .....	336
2.37.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	336
2.37.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	337
2.37.3	Suchstrategie .....	341
2.37.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	342
2.38	PICO 35 .....	343
2.38.1	Evidenztabellen (Quality Assessment) .....	343
2.38.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	344
2.38.4	Suchstrategie .....	348
2.38.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	349

---

---

2.39	PICO 36 .....	350
2.39.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	350
2.39.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	354
2.39.4	Suchstrategie .....	367
2.39.6	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	368
2.40	PICO 37 .....	369
2.40.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	369
2.40.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	371
2.40.3	Suchstrategie .....	376
2.40.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	377
2.41	PICO 38a .....	378
2.41.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	378
2.41.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	379
2.41.3	Suchstrategie .....	381
2.41.4	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	383
2.42	PICO 38b .....	384
2.43	PICO 39 .....	384
2.45	PICO 40 .....	385
2.46	PICO 41 .....	386
2.46.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	386
2.46.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	389
2.46.3	Suchstrategie .....	402
2.46.5	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	403
2.47	PICO 42 .....	404
2.47.1	Evidenztabelle (Quality Assessment) .....	404
2.47.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings) .....	405
2.47.3	Suchstrategie .....	409
2.47.4	Rechercheflowchart / PRISMA-Chart .....	410

## 1 Übersicht über die Schlüsselfragen

Die Schlüsselfragen wurden in der ersten Leitliniensitzung durch die Mandatsträger konsentiert. Im Anschluss wurden sie durch die Arbeitsgruppen in das PICO (Patient-Intervention-Comparison-Outcome) - Format überführt.

Vor den Evidenzzusammenfassungen findet sich jeweils die bearbeitete Schlüsselfrage in der Ausgangsform und im PICO-Format.

*Tabelle 1 Schlüsselfragen der Leitlinie*

Nr	Schlüsselfrage	Bearbeitet durch	Langfassung Kapitel
1	Sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine LKGF ein pränataler Ultraschall zur Diagnosestellung erfolgen und wann ist der optimale Zeitpunkt?	Intern	5.1
2	In welchen Fällen ist eine weiterführende genetische Diagnostik bei Patienten mit LKGF indiziert?	Intern	5.2
3	Sollte Eltern von Kindern mit LKGF regelhaft psychologische Unterstützung angeboten werden?	Intern	8
4	Sollte Patienten mit LKGF psychologische Unterstützung angeboten werden?	Intern	8
5	Sollten Patienten mit LKGF an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden?	Intern	8
6	Welche Ernährungsmethode ist für Neugeborene mit LKGF am besten geeignet?	Intern	6
7	Ist das Erlernen von Fütterungstechniken durch geschultes Personal mit signifikanten Vorteilen bezüglich Gewichtszunahme, elterlichen Umgang mit Problemen und Komplikationen verbunden?	Intern	6
8	Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?	Intern	6
9	Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Gaumenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?	Intern	6
10	Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit LKGF mit auffälligem Hörscreening eine therapeutische Intervention erfolgen?	Intern & KSR Ltd <sup>1</sup>	7.3

<sup>1</sup> Kleijnen Systematic Reviews Limited Company (Ltd)

11	Hat die frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen bei Patienten mit LKGF einen Behandlungsvorteil?	Intern & KSR Ltd	7.3
12	Welche Art der Paukenröhrchen ist bei Patienten mit LKGF und entsprechender Indikation zu bevorzugen?	Intern & KSR Ltd	7.3
13	Soll, und wenn ja, wann soll eine pädaudiologische Untersuchung bei Patienten mit LKGF erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.3
14a	Welcher Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?	Intern & KSR Ltd	7.3
14b	Welche Technik des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?	Intern & KSR Ltd	7.3
15	Sollte bei Patienten mit LKGF und rezidivierenden Paukenergüssen eine Adenotomie erfolgen?	Intern	7.3
16	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Atemwegssicherung mittels Intubation oder Larynxmaske erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.5
17	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Intubation mittels Videolaryngoskop erfolgen?	Intern	7.5
18	Sollten bei Behandlung von Patienten mit LKGF perioperativ Regional- oder Lokalanästhesie zur Reduktion von postoperativen Schmerzen und Schmerzmittelbedarf eingesetzt werden?	Intern & KSR Ltd	7.5
19	Sollten Patienten mit LKGF nach primärer Rekonstruktionsoperation intensivmedizinisch betreut werden?	Intern	7.5
20	Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation perioperativ Tranexamsäure verabreicht werden?	Intern & KSR Ltd	7.5
21	Sollten Patienten mit LKGF postoperativ stationär behandelt werden?	Intern	7.5
22	Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei einseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
23	Zu welchem Zeitpunkt sollte der primäre Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.2
24	Sollte bei Patienten mit ein- oder beidseitiger LKGF eine Gingivoperioplastik im Rahmen der Primärrekonstruktion erfolgen?	KSR Ltd	7.2
25	Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei beidseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2

26	Sollte ein ein- oder mehrstufiges Verfahren für die chirurgische Primärrekonstruktion bei Patienten mit LKGF gewählt werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
27	Welche Technik sollte bei Patienten mit LKGF mit Fehlbildung im Hart-/Weichgaumenbereich zur primären Rekonstruktion gewählt werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
28a	Welche operativen Techniken sollten zur ästhetischen Korrektur im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.2
28b	Zu welchem Zeitpunkt sind ästhetische Korrekturen im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF am effektivsten?	Intern & KSR Ltd	7.2
29	Was ist die effektivste objektive Methode zur Diagnostik einer velopharyngealen Insuffizienz bei Patienten mit LKGF?	Intern & KSR Ltd	7.4
30	Ist die Behandlung nach dem Castillo-Morales®-Konzept bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?	Intern	7.4
31	Ist elterngestütztes sprachliches Frühtraining eine effektive Methode zur positiven Beeinflussung der Sprachentwicklung von Patienten mit nicht-syndromalen LKGF?	Intern	7.4
32	Ist der phonetische oder der phonologische Therapieansatz in der Behandlung von Aussprache, Hypernasalität und velopharyngealer Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiver?	Intern & KSR Ltd	7.4
33	Ist die orofaziale Therapie bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?	Intern & KSR Ltd	7.4
34	Sind sprachtherapeutische Biofeedbackmethoden effektiv darin, Aussprache, Hypernasalität und velopharyngeale Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF zu verbessern?	Intern & KSR Ltd	7.4
35	Welche sprechverbessernden Operationen sind am effektivsten bezüglich Sprechergebnis und Verbesserung der velopharyngealen Insuffizienz?	Intern & KSR Ltd	7.4
36	Welche Methoden im Bereich der präoperativen kieferorthopädischen Therapie (PSIO, presurgical infant orthopedics) sind effektiv und sollten bei Patienten mit LKGF angewendet werden?	Intern & KSR Ltd	7.1
37	Wie sollte bei Patienten mit einseitiger vollständiger LKGF die kieferorthopädische Therapie einer maxillären Retrognathie erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
38a	Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine transversale Erweiterung vor der Kieferspaltosteoplastik erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1

38b	Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF die transversale Erweiterung mit feststehenden oder herausnehmbaren Apparaturen erfolgen?	KSR Ltd	7.1
39	Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine Kieferspaltosteoplastik erfolgen?	KSR Ltd	7.1
40	Welches Material sollte zur knöchernen Augmentation bei der Kieferspaltosteoplastik bei Patienten mit LKGF verwendet werden?	KSR Ltd	7.1
41	Sollte bei Patienten mit LKGF und Nichtanlage von Zähnen im Oberkiefer ein Lückenschluss erfolgen?	Intern & KSR Ltd	7.1
42	Ist eine feststehende prothetische Versorgung für erwachsene Patienten mit LKGF effektiver als eine herausnehmbare Versorgung?	Intern & KSR Ltd	7.6



## 2 Bewertungs- und Evidenzzusammenfassungen

### Allgemeine Anmerkungen

Für eine umfassendere Darstellung der Literaturbewertung verweisen wir auf das **Kapitel 3.3.4 Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von Evidenztabellen** im Leitlinienreport. Aggregierte Literatur in Form von systematischen Übersichtsarbeiten (systematic review, SR) wurde mit der Modifizierung nach GRADE bewertet, woraus sich die Qualitätsstufen „hoch“, „moderat“, „niedrig“ und „sehr niedrig“ ergeben. Unterschieden wird zwischen randomized controlled trial (RCT) und Nicht-RCT. Die initiale Qualität bei Studien auf Grundlage von RCTs wurde zu Beginn in die Qualitätsstufe „hoch“ eingeteilt, Studien auf Grundlage von Nicht-RCTs in die Qualitätsstufe „niedrig“. Insgesamt wurden fünf Aspekte überprüft (Verzerrungspotential, Indirektheit, Inkonsistenz, mangelnde Präzision, Publikationsbias), wobei Einschränkungen jedes Aspektes zu einer Abstufung um bis zu zwei Stufen führen kann. Eine Aufwertung erfolgte bei großem Effekt oder Dosis-Wirkungs-Beziehung. Daraus ergab sich eine abschließende Bewertung der Evidenz modifiziert nach GRADE in den oben genannten Qualitätsstufen unter Einbezug des Outcomes.

Die Bewertung der Primärliteratur erfolgte abhängig vom vorliegenden Studiendesign. Randomisiert kontrollierte Studien (randomized controlled trial, RCT) wurden modifiziert nach GRADE nach Bias-bezogenen Kriterien (fehlende Randomisierung, fehlende Verblindung, unvollständige Erfassung Patient/Ereignis, Bericht der Endpunkte, andere Bias) bewertet. Beobachtungsstudien sind angelehnt an GRADE nach vier Limitationen eingeschätzt worden (Geeignete Einschlusskriterien, Messung Exposition und Ergebnis, Kontrolle des Confoundings, Follow-up). Zur Bewertung von Studien zur diagnostischen Genauigkeit wurde das Bewertungstool QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostik Accuracy Studies) genutzt, welches die Kategorien Patientenauswahl, Index-Test, Referenzstandard und Ablauf Diagnostik/Zeitpunkte unter dem Aspekt Verzerrungsrisiko und Bedenken bezüglich der klinischen Anwendbarkeit betrachtet. Anschließend ging diese Bewertung der Primärliteratur in die Beurteilung der Evidenz nach GRADE unter Einbezug des Outcomes mit den Aspekten Indirektheit, Heterogenität/Inkonsistenzen, mangelnde Präzision und Verdacht/Nachweis Publikationsbias ein. Daraus ergibt sich eine abschließende Bewertung der Evidenz nach den Qualitätsstufen „hoch“, „moderat“, „niedrig“ und „sehr niedrig“.

In Ausnahmefällen wurden narrative Reviews eingeschlossen. Eine formale Bewertung nach GRADE wurde nicht vorgenommen, die Qualitätsstufe wurde jeweils als „sehr niedrig“ angenommen. Hauptaussagen und zitierte Quellen wurden von der Leitliniengruppe zur Kenntnis genommen, eine formale Berücksichtigung zur Formulierung der evidenzbasierten Empfehlungen ist nicht erfolgt.

Die Evidenzbewertung der Kleijnen Systematic Reviews (KSR) Ltd, United Kingdom liegt in einem Report separat im Anhang vor (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”).

## 2.1 PICO 1

<b>Sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine LKGF ein pränataler Ultraschall zur Diagnosestellung erfolgen und wann ist der optimale Zeitpunkt?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Patienten mit pränatal erhöhtem Risiko für eine LKGF (positive Familienanamnese, Hinweise im pränatalen Routineultraschall)	gezielte Ultraschalldiagnostik, ggf. 3D-Technik	Routineultraschall MRT	Richtigkeit der Diagnose, Spezifität, Sensitivität
Patienten mit pränatal erhöhtem Risiko für eine LKGF (positive Familienanamnese, Hinweise im pränatalen Routineultraschall)	diverse Zeitpunkte		Richtigkeit der Diagnose, Spezifität, Sensitivität  Lebensqualität der Eltern hinsichtlich Sicherheit der Diagnose

## 2.1.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

### 2.1.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE								
	Verzerrungspotential (Bewertung nach QUADAS-2)				Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publika- tions-bias	Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Patient Selec- tion	Index Test(s)	Reference Standard	Flow and Ti- ming					
	A: Risk of Bias, B: Concerns regarding applicability								
<b>Lai/2022</b> SR	A low/B low	A low/B unclear	A low/B low	A low	Nein	Nein	Ja	Nein	
Bezieht sich ausschließlich auf Gaumenspalten, keine Subgruppenanalyse (Hoch-/Niedrigrisikoschwangerschaften, Spaltentitäten), keine Unterscheidung zwischen 2D- und 3D-Verfahren (meist beides angewendet), zwei Studien mit deutlich niedrigerer Sensitivität Hohe Patientenzahl, Meta-Analyse, klinische Anwendbarkeit hoch, insgesamt Aufwertung um eine Stufe.									
<b>Van der Hoek-Snie- ders /2020</b> SR	A un- clear/ B low	A un- clear/B low	A un- clear/ B low	A low	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Diagnoserichtigkeit MRT
Mehrheitlich Beobachtungsstudien; Teils unklare Patientenauswahl der Einzelstudien, in den meisten Studien keine Verblindung bei der Interpretation, keine Subgruppenanalyse (verschiedene Spaltentitäten).									

2.1.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE								Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential (Bewertung nach QUADAS-2)				Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publika- tions-bias	
	Patient Selec- tion	Index Test(s)	Reference Standard	Flow and Ti- ming					
	A: Risk of Bias, B: Concerns regarding applicability								
<b>Celik/2023</b> Prospektive Diagnostik- studie	A low/B high	A low/B low	A low/ B low	A low	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Diagnoserichtigkeit (2D-) Ultraschall
	Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf Gaumenspalten, Bias durch Einzeluntersucher.								
<b>Ji/2021</b> Prospektive Diagnostik- studie	A un- clear/B low	A low/B low	A low/B low	A low	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Diagnoserichtigkeit (2D-/3D-)Ultraschall
	Geringe Patientenzahlen, um zwischen Spaltentitäten zu differenzieren, keine Aussage zu isolierten Gaumenspalten möglich.								
<b>Li/2023</b> Prospektive Diagnostik- studie	A low/B low	A low/B low	A low/B low	A low	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Diagnoserichtigkeit 2D-Ultraschall
	Sehr hohe Patientenzahl, isolierte Lippen- und Gaumenspalten wurden erst im zweiten Trimester identifiziert.								
<b>Gai/2022</b>	A high/B low	A high/B low	A low/ B low	A high	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Diagnoserichtigkeit MRT

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE									Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential (Bewertung nach QUADAS-2)				Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publika- tions-bias		
	Patient Selec- tion	Index Test(s)	Reference Standard	Flow and Ti- ming						
	A: Risk of Bias, B: Concerns regarding applicability									
Retrospektive Diagnostik-studie	Retrospektives Design, hoher Anteil von Schwangerschaftsabbrüchen.									
<b>Yan/2022</b> Verblindete, prospektive Diagnostik-studie	A high/B low	A low/B low	A low/B low	A low	Nein	Nein	Nein	Nein		niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Diagnoserichtigkeit MRT
	Kleine Stichprobe, teils unklare Angaben.									

## 2.1.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.1.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Lai et al. (2022): Diagnostic Accuracy of Prenatal Fetal Ultrasound to Detect Cleft Palate in High-Risk Fetuses. A Systematic Review and Meta-Analysis	7 Studien Insgesamt 663 Hochrisiko-Schwangerschaften	Bäumler et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38: 440–444 Berggren et al. J Plast Surg Hand Surg 2012; 46:69–74. Wang et al. Prenat Diagn 2007; 27:722–729. Wayne et al. Br J Radiol 2002; 75:584–589. Martinez-Ten et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2012; 40:40–46 Sommerlad et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36:596–600. Dochez et al. Gynecol Obstet Fertil 2015; 43:767–772.	Pränataler fetaler Ultraschall Postnatale körperliche Untersuchung oder Autopsie (Referenzstandard)	N/A	Sensitivität/Spezifität zur Diagnose einer Gaumenspalte	gepoolte Sensitivität 87% (95% CI 71%-95%), gepoolte Spezifität 98% (95% CI 90%-100%), und area under the SROC-curve 0,98 (95% CI 0,97-0,99)  Fagan-Nomogramm: positives Ergebnis im pränatalen US im 2./3. Trimester erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Gaumenspalte bei Hochrisikopatienten von 20% vor dem Test auf 92% nach dem Test, negatives Ergebnis senkt die Wahrscheinlichkeit auf 3%	Pränataler Ultraschall im zweiten und dritten Trimester mit sehr guter Sensitivität und Spezifität für die Diagnose von Gaumenspalten bei Hochrisiko-Föten Potenzial, pränatales Management zu optimieren – adäquate Beratung der Eltern
Van der Hoek-Snieders et al. (2020): Diagnostic accuracy of fetal MRI to detect cleft	8 Einzelstudien Insgesamt 334 Föten mit positiver Ultraschalldiagnose oder familiärem Risiko	Bekiesinska-Figatowska et al. Dev Period Med 2014; 18:27–32 Dabadie et al. Diagn Interv Imaging 2016; 97:915–921	Pränatales MRT Postnatale körperliche Untersuchung oder	N/A	Sensitivität/Spezifität zur Diagnose einer LKGF	gewichtete gepoolte Sensitivität aus allen acht Studien 0,97 (95% CI 0,928-0,988) gewichtete gepoolte Spezifität 0,94 (0,89-0,97) AUC 0,98 (95% CI 0,98-0,99)	Ausgezeichnete Sensitivität und gute bis ausgezeichnete Spezifität der MRT für die Diagnose von LKGF bei Hochrisiko-Föten mit Risiko

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
palate: a meta-analysis		Descamps et al. Cleft Palate Craniofac J 2010; 47:578–585 Laifer-Narin et al. Ann Plast Surg 2019; 82:242–246 Mailath-Pokorny et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 36:445–451 Manganaro et al. Radiol Med 2011;116:1134–1148 Wang et al. Eur J Radiol 2011; 79:437–442 Zheng et al. Eur Radiol 2019; 29:5600–5606.	Autopsie (Referenzstandard)				Frage der regulären Anwendbarkeit im klinischen Kontext (Kosten, Diagnostik in spezialisierten Zentren etc.)

2.1.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)		Drop-out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Celik et al. (2023): Diagnostic perfor- mance of two ultra- sound techniques for the detection of cleft palate without cleft lip: axial-transverse and equal sign  Prospektive Diagnos- tikstudie	349 Föten mit erhöhtem Ri- siko für eine Gaumenspalte (zusätzliche genetische o- der struktu- relle Abnor- malitäten)		21 Patienten mit unzu- reichenden Schallbedin- gungen (Adipo- sitas der mut- ter, Retrover- tierter Uterus etc.)  17 Patienten lost to follow- up	Untersucher 1 vi- sualisierte den Gaumen mittels ATV-Methode, während Untersu- cher 2 den Gau- men bei den sel- ben Patienten mittels ESV-Me- thode visualisierte  Die beiden Unter- sucher wurden bezüglich der Be- funde des jeweils anderen verblin- det	N/A	Sensitivität Spezifität  Sicherheit der Diag- nose in den beiden un- terschiedlichen Verfah- ren	Postnatale Untersuchung ergab eine Gaumenspalte bei 13 (0,4 %) der Neugeborenen  Sensitivität, Spezifität, der posi- tive prädiktive Wert und der ne- gative prädiktive Wert  für ATV: 100%, 98,7%, 76,4%, 100%  für ESV 76,9%, 97,8%, 58,9% und 99%	ATV besser be- eignet  Ergebnisse nur auf Gaumen- spalte bezogen  Bias durch le- diglich 2 Unter- sucher, die je- weils aus- schließlich eine Methode ange- wendet haben
	<b>Pro Arm</b>							
	ATV Me- thode durch Un- tersu- cher 1 alle	ESW Me- thode durch Un- tersu- cher 2 alle						



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	311 Föten	311 Föten						
<p>Ji et al. (2021): The application of three-dimensional ultrasound with reformatting technique in the diagnosis of fetal cleft lip/palate. doi:10.1002/jcu.22994 Prospektive Diagnostikstudie</p>	113 Föten mit Verdacht auf eine Lippenpalatte im Routineultraschall		Bei 7 Föten konnte keine zufriedenstellende 3D-Rekonstruktion erzielt werden, in 3 Fällen wurde der Nachsorgetermin verpasst  Ausschluss der 10 Patienten	Pränatale Ultraschalluntersuchung mittels 2D- und 3D-Technik Rekonstruktion	N/A	Sensitivität, Spezifität	Sensitivität von 2D-US und 3D-US mit Rekonstruktion betrug für Lippen-Kiefer-Spalten 80 % (20/25) bzw. 92,0 % (23/25),  Unterschied statistisch nicht signifikant. Bei LKGF Sensitivität 6,1 % (3/49) bzw. 91,8 % (45/49) (P < .001)	Höhere Sensitivität von 2D-Ultraschall bei LKS im Vergleich zu LKGF unklar
<p>Li et al. (2023): First-Trimester Evaluation of Cleft Lip and Palate by A Novel Two-Dimensional Sonographic Technique: A Prospective Study</p>	7336 Föten im ersten Trimester  Geplant zum Aneuploidie-Screening		N/A	Pränatale 2D-Ultraschalluntersuchung mittels mandible transection head-side shifting method (MTHSM)	N/A	Sensitivität, Spezifität	Sensitivität von 85,7 %, Spezifität von 100 %, positiver prädiktiver Wert 100 %, negativer prädiktiver Wert 99,9 %	MTHSM geeignet zum Screening im ersten Trimester, scheint nicht geeignet um

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Prospektive Diagnostikstudie				Erneutes Screening im zweiten Trimester, postnatale körperliche Untersuchung (Referenzstandard)				isolierte Lippen- oder Gaumenspalten zu identifizieren
Gai et al. (2022): Comparison of prenatal ultrasound with MRI in the evaluation and prediction of fetal orofacial clefts  Retrospektive Diagnostikstudie	334 Neugeborene mit pränataler Diagnose einer LKGF		N/A	Retrospektive Auswertung aller Geburten in einem Zentrum	N/A	Gesamtgenauigkeit, Sensitivität, Spezifität	<p><u>Ultraschall:</u> Total accuracy (ACC) 99,90 % (110.178/110.286). Von den 338 analysierten Geburten lagen TPR, TNR, PPV und bei 81,85% (230/281), 99,95% (109.948/110.005), 80,14 % (230/287) und 99,95 % (109.948/109.99)</p> <p><u>MRT:</u> Total accuracy 99,83% (4125/4132) TPR, TNR, PPV, und NPV 89.80% (44/49), 99.95% (4081/4083),</p>	<p>Höhere Fehldiagnosen zwischen einzelnen Spaltentitäten im Ultraschall</p> <p>Hohe diagnostische Genauigkeit der MRT, höhere Sensitivität für isolierte Gaumenspalten</p>
	<b>Pro Arm</b>							
	287 Patienten diagnostiziert via	46 Patienten diagnostiziert						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	Ultraschalluntersuchung	via MRT					95.65% (44/46), und 99.88% (4,081/4,086)	
Yan et al. (2022): Diagnostic Value and Application of Prenatal MRI and Ultrasound in Fetal Cleft Lip and Palate  Verblindete prospektive Diagnostikstudie	39 Schwangere mit Auffälligkeiten im Routine-Ultraschall und positiver Familienanamnese		N/A	Pränatale Ultraschall und MRT-Untersuchung bei allen Frauen, jeweils Befundung durch zwei unabhängige Ärzte ohne Informationen zur klinischen Diagnose  postnatale körperliche Untersuchung der Neugeborenen (Referenzstandard)	N/A	Sensitivität, Spezifität, diagnostische Unterschiede verschiedener Spaltentitäten	Sonographie: Sensitivität 0.778 1-Spezifität 0.583 AUC 0.597  MRT Sensitivität 0.963 1- Spezifität 0.083 AUC 0.940  Bei isolierten Gaumenspalten deutlich höhere Sensitivität der MRT (94,87 %) im Vergleich zum US (48,72 %, P < 0,001). Bei Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ebenfalls Sensitivität der MRT (89,73	MRT sensitiver zur Diagnostik

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
						%) signifikant besser als die von US (43,59 %, P < 0,001	

### 2.1.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 04.06.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 04.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip\*/diagnosis, cleft lip\*/diagnostic imaging, cleft palate\*/diagnosis, cleft palate\*/diagnostic imaging

#1 cleft lip\*/diagnosis

#2 cleft lip\*/diagnostic imaging

#3 cleft palate\*/diagnosis

#4 cleft palate\*/diagnostic imaging

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 prenata\*

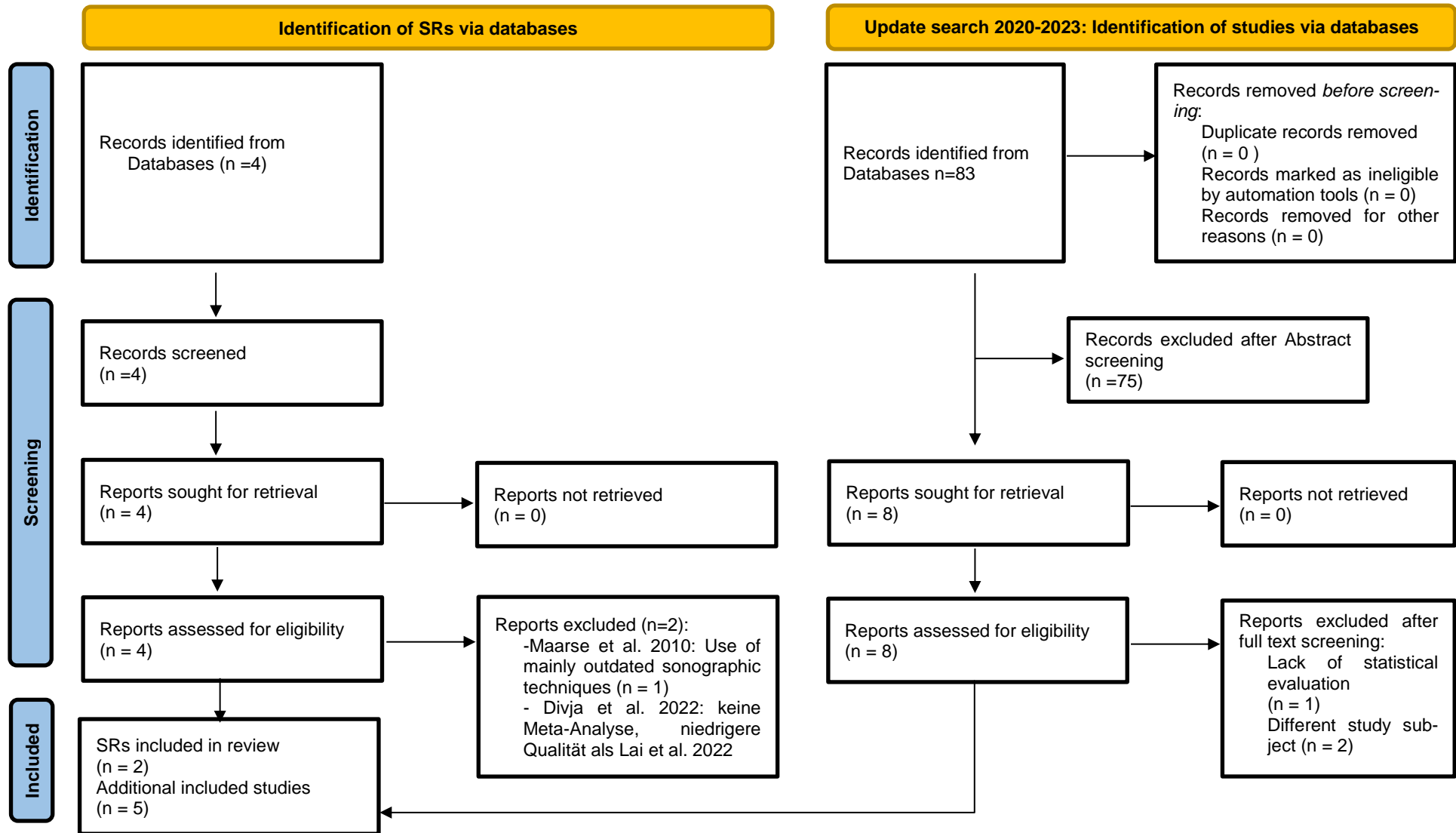
#7 sonogr\*

#8 ultrasound

#9 #6 OR #7 OR #8

#10 #5 AND #

2.1.4 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.2 PICO 2

In welchen Fällen ist eine weiterführende genetische Diagnostik bei Patienten mit LKGF indiziert?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Pat. mit LKGF	Genetische Diagnostik Zeitpunkt und Art	keine weitere genetische Diagnostik	vorgeburtliche Diagnosestellung, Sicherheit für werdende Eltern, Vorbereitung werdender Eltern mit gezielter Aufklärung/ Beratung

### 2.2.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.2.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Maarse/2012 SR	Moderat	ja	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: vorgeburtliche Diagnosestellung (von Chromosomendefekten und zusätzlichen Anomalien)
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien; Bezieht sich ausschließlich auf chromosomale Auffälligkeiten, unterschiedliche Einteilung der Spaltentitäten in den Einzelstudien, uneinheitliche Definition assoziierter Anomalien, teils relevanter Selektionsbias der Einzelstudien, aber hohe Patientenzahlen und gut aufgearbeitet.					
Yoon/2016	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Sicherheit für werdende Eltern

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Narratives Review						sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: vorgeburtliche Diagnosestellung
	Narratives Review ohne Datenanalyse, Eminenz-basierte Empfehlungen auf Basis des Forschungsstandes					
Sahin Uysal/2023 Narratives Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Sicherheit für werdende Eltern
	Narratives Review ohne Datenanalyse, Eminenz-basierte Empfehlungen auf Basis des Forschungsstandes speziell bei pränatalen Auffälligkeiten					



2.2.1.3 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Basha/2018</b> Kohortenstu- die	gering	nein	nein	nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: (vorgeburtliche) Diagnose- stellung (bei Pat. mit isolierter LKGF und positiver Familienanamnese)
Begrenzte Studiengruppe (n=84), „Screening“ von zufällig ausgewählten Patienten.						

## 2.2.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.2.3.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Maarse et al. (2012):</p> <p>A systematic review of associated structural and chromosomal defects in oral clefts: when is prenatal genetic analysis indicated?</p>	<p>Systematic Review von 20 Einzelstudien (3 Studien mit pränatalen Daten, 13 Studien mit postnatalen Daten, vier Studien mit sowohl pränatalen als auch postnatalen Daten)</p> <p>Pränatal: n=407 Patienten eingeschlossen</p> <p>Postnatal: n=28953 eingeschlossene Patienten</p>	<p>Nyberg et al. Radiology 1995;195:677–84.</p> <p>Berge et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:422–31.</p> <p>Maarse et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2011;38:434–9.</p> <p>Perrotin et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001;99:19–24</p> <p>Offerdal et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:639–46.</p> <p>Russell et al. Cleft Palate Craniofac J 2008;45:148–53.</p> <p>Gilham et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:410–15</p> <p>Kallen et al. J Craniofac Genet</p>	<p>Pränatale und postnatale Diagnosestellung von Spaltfehlbildung, Diagnose von zusätzlichen Anomalien, Diagnose von Chromosomendefekten</p>	N/A	<p>1) Frequenz assoziierter kongenitaler Anomalien, Frequenz von Chromosomendefekten</p> <p>2) Abhängigkeit von der Spaltentität</p>	<p>Unterschiedliche Prävalenzen assoziierter Anomalien in prä- und postnataler Diagnostik</p> <p>CL prä/post: 0-20%/7,6-41,4%</p> <p>CP prä/post 0/22,2-78,3%</p> <p>CLP prä/post 39,1-66%/21,1-61,2%</p> <p>Chromosomale Defekte ohne assoziierte Anomalien:</p> <p>CL 1,8% (nur 22q11.2 Deletionen)</p>	<p>Genetische Beratung sollte auf die Spaltentität abgestimmt werden.</p> <p>Bei pränatal zusätzlichen Anomalien wird eine invasive genetische Diagnostik empfohlen.</p> <p>Bei isolierten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder isolierten Gaumenspalten wird ebenfalls eine pränatale genetische Diagnostik empfohlen.</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Dev Biol 1996;16:242–8</p> <p>Milerad et al. Pediatrics 1997;100:180–6.</p> <p>Walker et al J Ultrasound Med 2001;20:1175–80; quiz 81-2.</p> <p>Calzolari et al. Am J Med Genet A 2007;143:528–37.</p> <p>Tan et al. Cleft Palate Craniofac J 2009;46:583–7.</p> <p>Rittler et al. Am J Med Genet A 2011;155A:1588–96.</p> <p>Rozendaal et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2012;65:780–90.</p> <p>Druschel et al. Cleft Palate Craniofac J 1996;33:400–5.</p> <p>DeRoo et al. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67:637–42.</p>				<p>CP 1,6%</p> <p>CLP 3,9%</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Shaw et al. Am J Med Genet A 2004;125A:250–6.</p> <p>Vallino-Napoli et al. Cleft Palate Craniofac J 2006;43:571–6.</p> <p>Stoll et al. Am J Med Genet A 2007;143A:2463–5.</p> <p>Beriaghi et al. J Clin Pediatr Dent 2009; 33:207–10.</p>					
<p>Yoon et al. 2016: Genetic Screening in Patients with Craniofacial Mal- formations</p> <p>Narratives Re- view</p>	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>Schlussfolgerung der Autoren: multiple Zusammenhänge zwischen kraniofazialen Fehlbildungen und genetischen Syndromen</p> <p>Beratung durch einen Humangenetiker von großem Nutzen für Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten</p> <p>Genetische Diagnostik erlaubt die Bestimmung und Bestätigung einer wachsenden Zahl von genetischen Syndromen mit bekannten Ursachen - durch die Identifizierung genetischer Syndrome können die Patienten den Ursprung der Fehlbildung, andere medizinische Probleme, für die sie</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
							möglicherweise ein Risiko haben, und das Wiederholungsrisiko für zukünftige Schwangerschaften besser verstehen
Şahin Uysal et al. (2023): The impact of developmental genes in non-syndromic cleft lip and/or palate  Narratives Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	Nach der pränatalen Ultraschalldiagnose einer LKGF sollten andere Anomalien ausgeschlossen werden.  Pränatale Beratung durch ein multidisziplinäres Team mit Beteiligung eines Humangenetikers, während der pränatalen Untersuchung empfehlenswert  Genetische Beratung und Risikokalkulation, anschließend Entscheidung über geeignete Tests abhängig von Befundkonstellation (invasive Tests zur Karyotypisierung, FISH oder multiplex ligation-dependent probe amplification, Microarray-Tests, whole exome sequencing)

2.2.3.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Basha et al. (2018):</p> <p>Whole exome sequencing identifies mutations in 10% of patients with familial non-syndromic cleft lip and/or palate in genes mutated in well-known syndromes</p> <p>Kohortenstudie</p>	<p>84 Personen mit nicht-syndromaler Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte, die aus Multiplex-Familien stammen (n=46) – Indexpatienten aus Bio-Datenbank</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gesichert keine IRF6-Mutation</li> <li>- Standardkaryotyp</li> <li>- 7 bilaterale CLP</li> <li>- 16 unilaterale CL/P</li> <li>- 8 unilaterale CL</li> <li>- 33 CP</li> <li>- 7 CP-posterior</li> <li>- 2 submuköse CP</li> <li>- 2 SMCP mit Uvula bifida</li> <li>- 9 VPI</li> </ul>	N/A	<p>Whole Exome Sequencing</p> <p>Untersuchung auf circa 500 funktionelle Kandidatengene</p>	N/A	Identifikation möglicher kausaler Varianten	<p>Identifikation seltener Varianten in vier Genen, die bei syndromalen CLP mutiert sind: TP63 (eine Familie), TBX1 (eine Familie), LRP6 (eine Familie) und GRHL3 (zwei Familien)</p> <p>erneute klinische Neubewertung bestätigte die isolierte Natur der Fehlbildung</p>	<p>Patienten mit LKGF ohne Anzeichen für ein Syndrom können dennoch eine Mutation in einem typischerweise mit syndromalen LKGF verbundenen Gen aufweisen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erklärt teilweise „fehlende Heritabilität“ nicht-syndromaler LKGF</li> <li>- Genpanels, die für syndromale LKGF entwickelt wurden, sollten bei positiver Familienanamnese auch für nicht-syndromale LKGF verwendet werden</li> </ul>

## 2.2.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 07.06.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 07.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Zur Bearbeitung dieser PICO-Fragestellung wurden ausnahmsweise auch narrative Reviews inkludiert. Eine systematische Bewertung der Evidenz zu dieser Fragestellung in Bezug auf Einzel-Gen-Mutationen scheint zum aktuellen Zeitpunkt fast unmöglich, eine Akkumulation und Einordnung relevanter Evidenz dennoch hilfreich. Narrative Reviews, die im Update Search identifiziert wurden, sind als Expertenmeinung als sehr niedrige ( $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) Qualität der Evidenz bewertet.

Mesh-Terms: cleft lip/genetics, cleft palate/genetics, genetic testing

#1 cleft lip/genetics

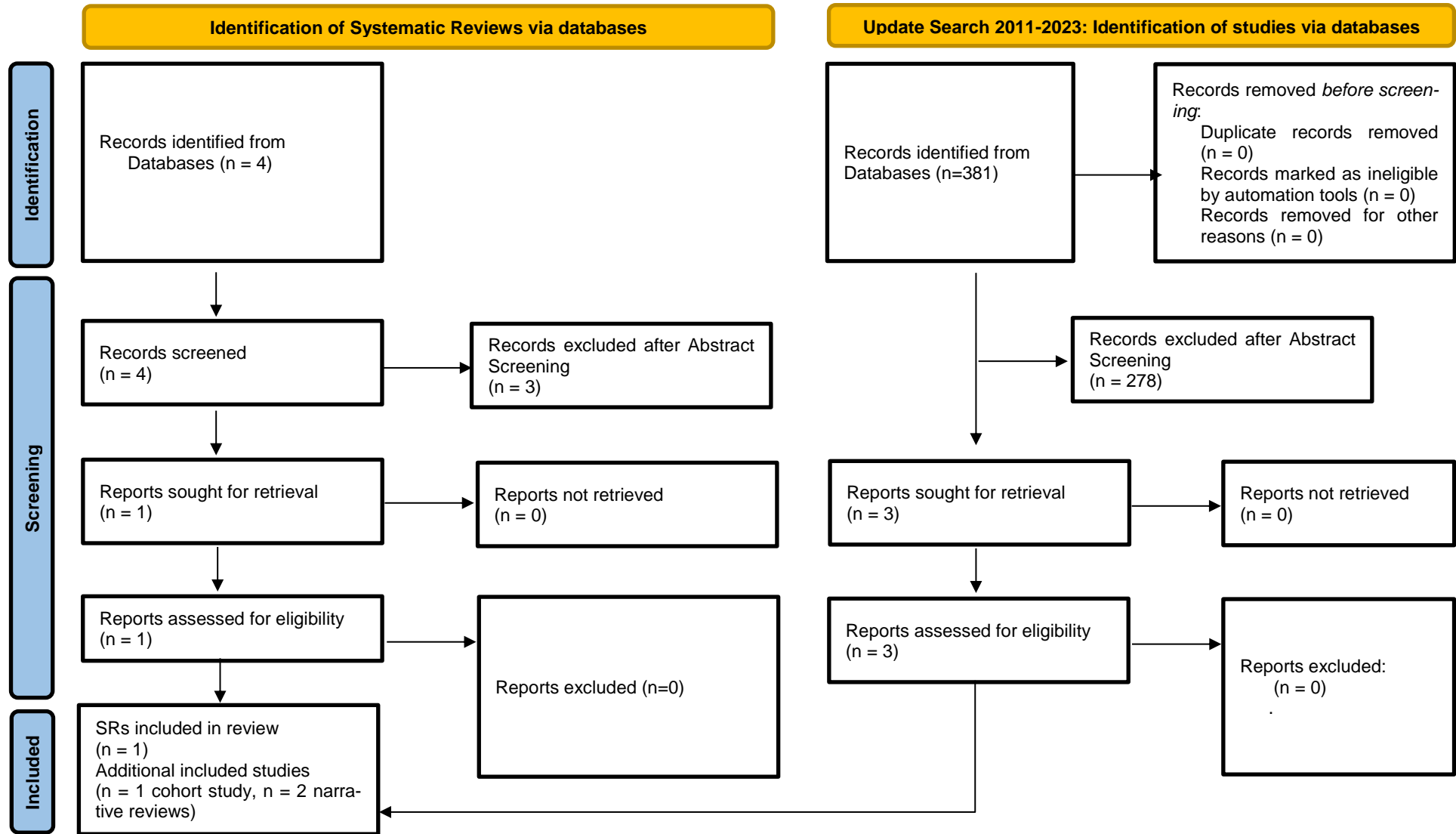
#2 cleft palate/genetics

#3 #1 OR #2

#4 genetic testing

#5 #3 AND #4

2.2.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart





### 2.3 PICO 3

Sollte Eltern von Kindern mit LKGF regelhaft psychologische Unterstützung angeboten werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Eltern von Patienten mit LKGF	Angebot an psychologischer/sozialer Beratung und Information	Kein Angebot	Bedarf an psychologischer Beratung, eingeleitete Interventionen, Zufriedenheit der Eltern mit (bestehendem) Angebot und Beratung, Zeitpunkt des Angebots

## 2.3.2 Evidenztabelle (Quality Assessment)

### 2.3.2.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Sree- jith/2018 SR	moderat	ja	ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Zufriedenheit der Eltern mit (beste- hendem) Beratungsangebot Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien in SR; rein qualitative Analyse, geringe Fallzahlen der Einzelstudien, Heterogenität der Studien, Indi- rektheit durch fehlende Intervention. Abwertung um eine Stufe.					
Srivastav/ 2021 SR	gering	ja	ja	Nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Zufriedenheit der Eltern mit (beste- hendem) Beratungsangebot
	Beobachtungsstudien; geringe RoB der Einzelstudien, strikte Einschlusskriterien, rein qualitative Analyse, Heterogenität, Indirektheit durch fehlende Intervention.					

2.3.2.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzer- rungspoten- tial	Indirektheit	Heterogenität/In- konsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nach- weis von Publi- kationsbias	
<b>Kumar/2020</b> Beobachtungsstu- die	moderat	ja	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung
	Mittlere Fallzahl, keine Limitationen aufgeführt, keine Angabe über Vollständigkeit der Daten, ungenaue Definition der Gruppenein- teilung, Indirektheit durch fehlende Intervention. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Grollemund/2020</b> Beobachtungsstu- die	gering	ja	ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Zeitpunkt des Angebots
	Prospektiv multizentrisch, mittlere Fallzahl, Heterogenität durch weite Einschlusskriterien und unterschiedliche OP-Zeitpunkte, feh- lende Daten in Fragebögen, Indirektheit durch fehlende Intervention. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Sato/2021</b> Beobachtungsstu- die	moderat	ja	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung
	ungleiche Vergleichsgruppen, kleine Betroffenenanzahl, fehlende Hintergrundinformationen zu Patienten, validierte Fragebögen, Indirektheit durch fehlende Intervention. Abstufung um eine Stufe. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Sunal Akturk/2023</b>	hoch	ja	Nein	Nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzer- rungspoten- tial	Indirektheit	Heterogenität/In- konsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nach- weis von Publi- kationsbias	
Beobachtungsstu- die						Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung
	Kleine Fallzahl, nur ein Befragungszeitpunkt, Väter nicht komplett ausgewertet, hoher RoB, Indirektheit durch fehlende Interven- tion. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Scheller/2020</b> Beobachtungsstu- die	moderat	ja	nein	ja	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Zufriedenheit der Eltern mit (bestehendem) Angebot
	Rein deskriptive Umfragestudie, keine Korrelationen bestimmt, keine Kontrollgruppe, kein festgelegter Zeitpunkt der Befragung, nicht-validierte Fragebögen, Indirektheit durch fehlende Intervention. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Stock/2020</b> Beobachtungsstu- die	moderat	ja	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an psychologischer Beratung
	Inkomplette Fragebögen, interne/externe Validität gegeben, größere Fallzahl, Indirektheit durch fehlende Intervention. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.3.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.3.4.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	In- ter- ven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
<p>Sreejith VP, Arun V, Devarajan AP, Gopinath A, Sunil M. Psychological Effect of Prenatal Diagnosis of Cleft Lip and Palate: A Systematic Review. <i>Contemp Clin Dent</i>. 2018 Apr-Jun;9(2):304-308. doi: 10.4103/ccd.ccd_673_17. PMID: 29875578; PMCID: PMC5968700.</p> <p>Systematische Übersichtsarbeit</p>	<p>8 eingeschlossene Studien, davon</p> <p>4 retrospektive Umfragestudien</p> <p>1 Umfragestudie mit Interviews</p> <p>1 qualitative Beobachtungsstudie</p> <p>1 SR</p> <p>1 Studie mit gezielter Stichprobe</p>	<p>Davalbhakta A, Hall PN. <i>Br J Plast Surg</i> 2000;53:298-301</p> <p>Rey-Bellet C, Hohlfeld J. <i>Swiss Med Wkly</i> 2004;134:640-4.</p> <p>Nusbaum R, Grubs RE, Losee JE, Weidman C, Ford MD, Marazita ML, et al. <i>J Genet Couns</i> 2008;17:336-50.</p> <p>Kuttenberger J, Ohmer JN, Polska E. <i>Int J Oral Maxillofac Surg</i> 2010;39:214-20.</p> <p>Hsieh YT, Chao YM, Shiao JS. <i>J Nurs Res</i> 2013;21:1-9.</p> <p>Zeytinoğlu S, Davey MP, Crerand C, Fisher K,</p>	N/A	N/A	Zeitpunkt der Diagnose, psychologisches Assessment der Eltern	<p>pränatale Diagnosestellung hilfreich für mentale Vorbereitung und Umgang mit Spaltbildung (<i>Davalbhakta and Hall 2000</i>):</p> <p>Pränatale Diagnose ermöglicht Vorbereitung Familie und Freunde und emotionale Balance (<i>Rey-Bellet and Hohlfeld 2004</i>)</p> <p>Erhöhte Zufriedenheit der Eltern bei pränataler Diagnose, Awareness, ermöglicht Austausch mit anderen betroffenen Eltern (<i>Nusbaum et al. 2008</i>)</p> <p>Verminderung von Ängsten, Verwirrungen und Unsicherheiten, Informationen über die Krankheit, Behandlungen, Prognose (<i>Kuttenberger et al. 2010</i>)</p> <p>Wichtigkeit von Beratung aufgrund hohen psychologischen Stresses der Mutter wegen Schulzuweisungen von Verwandten (<i>Hsieh et al. 2013</i>)</p>	<p>Kleine Fallzahlen</p> <p>Heterogenität der Studien</p> <p>Retrospektives Design der Studien</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	In- ter- ven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
		<p>Akyil Y. J Marital Fam Ther 2017;43:82-99</p> <p>Greives MR, Anderson CL, Dean RA, Scerbo ML, Doringo IL, Bebbington MW, et al. Cleft Palate Craniofac J 2017;54:668-73.</p> <p>Marokakis S, Kasparian NA, Kennedy SE. Prenat Diagn 2016;36:662-71</p>				<p>Pränatale Diagnosestellung ermöglicht Teamarbeit mit Spalt-Team; Bedenken der Eltern insbesondere in Bezug auf die Fütterungstechniken - pränatale Beratung trug dazu bei, solche Bedenken zu zerstreuen und führte zu einer erfolgreicherer Elternschaft (<i>Zeytinoglu et al. 2017 und Greives et al. 2017</i>)</p>	
<p>Srivastav S, Duggal I, Duggal R, Tewari N, Chaudhari PK, Pandey RM. Parental response to the feeding behavior problems in children with cleft lip and palate: A systematic review. Spec Care Dentist. 2021 Sep;41(5):559-571. doi: 10.1111/scd.12604. Epub 2021 May 12. PMID: 33978250.</p>	<p>8 eingeschlossene Studien zwischen 1994 und 2020, davon</p> <p>1 quasi-experimentelle Studie</p> <p>1 Querschnittsstudie</p> <p>5 Beobachtungsstudien, davon</p>	<p>Çınar S, Koc G. J Pediatr Nurs. 2020;53:e80-e86</p> <p>Mauriën K, Van de Casteele E, Nadjmi N. J Pediatr Nurs. 2019;48:e56-e66.</p> <p>Hasanpour M, Ghazavi Z, Keshavarz S. Iran J Nurs Midwifery Res. 2017;22:135-139.</p>	N/A	N/A	<p>Antworten der Eltern basierend auf Umfragebögen</p>	<p>In allen Studien wurde auf die Notwendigkeit hingewiesen, die ärztliche Beratung der Eltern von Säuglingen mit CL/P zu verbessern</p> <p>Mehrheit der Eltern äußerte sich unzufrieden über Wissen und die Anleitungen, die zu Fütterungsproblemen und -management gegeben wurden (<i>Young et al. 2001, Chuacharoen et al. 2009, Lindberg et al. 2014, Cinar et al. 2020</i>)</p> <p>Mehrheit der Eltern berichtet über Angst während des Fütterns bei Kindern mit CL/P (<i>Martin et al. 2014,</i></p>	<p>Kein Einbezug von Vätern in Großteil der inkludierten Studien</p> <p>Kleine Fallzahlen</p> <p>Hohe Variabilität in Sampling-Verfahren</p> <p>Geringe RoB der Einzelstudien,</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	In- ter- ven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	1 retrospek- tiv  1 Kohorten- studie mit Vergleichs- gruppe	Lindberg N, Berglund AL. <i>Scand J Caring Sci.</i> 2014;28:66-73  Chuacharoen R, Ritthagol W,Hunsri- sakhunJ,Nilmanat K. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2009;46:252-257.  Young J L, O’Riordan M, Goldstein J A,Robin N H. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2001;38:55-58.  Speltz ML, Goodell EW, Endriga MC, Clarren SK. <i>Infant Behav Dev.</i> 1994;17:131-139  Martin V, Greatrex- White S. <i>J Child Health</i> <i>Care.</i> 2014;18:72.				Speltz et al. 1994, Chuacharoen et al. 2009, Maurien et al. 2019)  Stillende Mütter ängstlicher, eher ge- neigt die Fütterungsmethode zu än- dern z. B. mit der Flasche zu füttern (Martin et al. 2014, Speltz et al. 1994, Lindberg et al. 2014, Maurien et al. 2019)  Mehrere Mütter erlebten aufgrund von Stillproblemen ein Gefühl von Verlust, geringes Selbstwertgefühl und Depressionen (Martin et al. 2014, Speltz et al. 1994, Lindberg et al. 2014, Cinar et al. 2020)	strikte Ein- schlusskrite- rien

2.3.4.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Stock NM, Costa B, White P, Rumsey N. Risk and Protective Factors for Psychological Distress in Families Following a Diagnosis of Cleft Lip and/or Palate. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2020 Jan;57(1):88-98. doi: 10.1177/1055665619862457. Epub 2019 Aug 4. PMID: 31378083</p> <p>Umfrage</p>	<p>1163 Eltern (664 Mütter und 519 Väter) von Dezember 2013 bis Dezember 2017</p>	<p>N/A</p>	<p>Eltern mit Kind und CL/P-Diagnose</p>	<p>Normalbevölkerung ohne Kinder mit CL/P-Diagnose</p>	<p>PedsQL-Family Impact Module</p> <p>Perceived Stress Scale</p> <p>Hospital Anxiety and Depression Scale</p> <p>Clinical Excellence Network Questionnaire</p>	<p><u>Research question 1: Welche psychologischen Auswirkungen hat die Diagnose von CL/P auf die Familie?</u></p> <p><b>PedsQL-FIM:</b> Mütter: ungünstige Werte bei „Worry and Communication“ (p&lt;.001), bessere bei „Family Functioning“, „health related quality of life summary“ und „daily activities“, „family relationships“ (p&lt;.001) im Vergleich zur Norm</p> <p>Mütter hatten höheres Maß an Ängsten und Depressionen im Vergleich zur Norm (small effect size, Cohen d=.391 und d=.162), Mütter + Väter berichten über ein höheres Maß an Stress</p>	<p>Inkomplette Fragebögen</p> <p><b>Niedrige Qualität</b></p>



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
						<p>(large effect size, <math>d=1.011</math> und <math>d=1.190</math>)</p> <p>Sorgen über Auswirkung auf Kind und Familie, Gefühl der sozialen Ausgeschlossenheit, Stigmatisierung</p> <p>Väter weniger Symptome des psychischen Stresses als Mütter</p> <p>Resilienz innerhalb der Familie: höheres Funktionsniveau im Vergleich zur Norm bei der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität und „Family functioning“</p> <p><b>HADS-A</b> keine Unterschiede zur Norm</p> <p><i>Research question 2: Risiko- und Protektivfaktoren für psychischen Stress:</i></p>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
						<p>Optimismus, Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung, Zufriedenheit mit Beziehung</p> <p>Mütter negativ: Vorliegen einer früheren psychischen Erkrankung (höheres Maß an Stress/Angst, stärkeren Auswirkung der Erkrankung des Kindes auf das Familienleben), jüngste belastende Lebensereignisse (höheres Maß an Stress) (<math>p &lt; .001</math>)</p> <p>Väter negativ: Alter zum Zeitpunkt der Empfängnis (mehr Stress und Depression, <math>p &lt; .01</math>), unerwartete Abwesenheit vom Arbeitsplatz (mehr Angst, <math>p &lt; .001</math>)</p>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
							Spalttyp keine Assoziation mit empfundenem Stress	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass nach einer CL/P-Diagnose ein angemessenes psychologisches Screening beider Elternteile erforderlich ist, und unterstreichen die Bedeutung einer koordinierten multidisziplinären Betreuung für die psychische Gesundheit. Präventive Interventionsmodelle zur Stärkung der familiären Beziehungen und zum Aufbau von Resilienz müssen weiter untersucht werden.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: externe Validität gut, Fallzahl angemessen, inkomplette Fragebögen mit einbezogen</p>								
Kumar K, Kumar S, Mehrotra D, Gupta S, Khandpur S, Mishra RK. A Psychologic Assessment of the Parents of Patients With Cleft Lip and Palate. J Craniofac Surg. 2020 Jan/Feb;31(1):58-61. doi: 10.1097/SCS.0000000000005835. PMID: 31369507.  Umfrage	240 Eltern (entweder Mutter oder Vater)		N/A	Gruppe A: Diagnose CL/P und/oder Behandlung unter 10 Jahren (vor Pubertät)	Gruppe C: Eltern mit Kindern ohne Diagnose CL/P oder anderer genetischer Mutation	(DASS)-21 questionnaire  General Health Questionnaire-12	Gruppe B erhöhter Score in allen drei Domänen (Angst, Depression, Stress) (mean±SD 8.91±4.86 95% CI (7.76-10.07)  (DASS)-21: Gruppe B 21,4% schwerwiegend Stress (Gruppe A 9,7%, Gruppe C 1%), 50% extrem schwerwiegende Angst (A: 12%, C: 6,1%), 42,9% schwere und sehr schwere Depression (A: 9,7%, C: 3%)	keine Limitationen aufgeführt, keine Angabe über Vollständigkeit der Daten
	<b>Pro Arm</b>							
	Gruppe A: n=72	Gruppe C: n=98		Gruppe B: Diagnose CL/P und/oder Behandlung über 10 Jahre				
	Gruppe B: n=70	Ausgeschlossen: bereits psychisch						
	Ausgeschlossen:							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	sen: bereits psychisch vortherapiert	vortherapiert		(nach Pubertät)			Keine Assoziationen mit soziodemografischen Daten (Chi-Quadrat-Test)	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Eltern vernachlässigen oft sich selbst, vermeiden Unterstützung durch Psychiater. Eltern und Familien spielen eine entscheidende Rolle bei der Erziehung von Kindern mit CL/P, sehr wichtig, geistig und körperlich fit und gesund zu sein. Daher hilft die psychologische Beurteilung bei der Bereitstellung einer psychiatrischen oder psychologischen Beratung und Behandlung für die Eltern von Kindern mit CL/P.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: Kontrollgruppe, mittlere Fallzahl, keine Limitationen aufgeführt, keine Angabe über Vollständigkeit der Daten, niedrige Qualität</p>								
Grollemund B, Dissaux C, Gavelle P, Martínez CP, Mullaert J, Alfaiate T, Guedeney A; CLIP team (Cleft Lip & palate Infant Parent). The impact of having a baby with cleft lip and palate on parents and on parent-baby relationship: the first French prospective multicentre study. BMC Pediatr. 2020 May 18;20(1):230. doi: 10.1186/s12887-020-02118-5. PMID: 32423402; PMCID: PMC7236125.  Prospektive Multi-Center-Studie	158 Kinder		T0 (4 Monate alt) = 143	Pränatale Diagnose n=128	Normalbevölkerung	Parenting Stress Index (PSI)  Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS)  Impact-on-Family Scale (IOFS)  Alarm Distress Baby Scale (ADBB)	Beide Elternteile in den ersten Monaten der Behandlung höhere Depressionswerte (EPDS) auf als die Allgemeinbevölkerung bei T0 und T1  IOFS-Werte zwischen T0 und T1 relativ stabil	Fehlende Daten bei den Fragebögen (PSI)  Syndromal und nicht-syndromal eingeschlossen  Unterschiedliche OP-Zeitpunkte in verschiedenen Zentren
	<b>Pro Arm</b>		Drop-out 15	Postnatale Diagnose n=28				
	N=128	N=28						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
			Drop-out 31	(1 Monat postnatal)  Gruppe 2: late intervention (3-6 Monate postnatal)			Frühe Behandlung senkt signifikant mütterliches Stresslevel (PSI) bei T1 ( $p=0.02$ )  Pränatale Diagnose führt zu besserer Vorbereitung auf Wartezeit bis zur Behandlung  Negativen Gefühle der Eltern in der Gruppe mit späterem Eingriff (3 bis 6 Monate nach der Geburt) nehmen tendenziell ab, gleichen sich denen der Eltern an, deren Kinder einen frühen Eingriff (1 Monat postnatal) hatten.	(1, 3 oder 6 Monate postnatal)
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Da die Folgen einer elterlichen Depression auf die Entwicklung des Kindes bekannt sind, unterstreicht diese Studie den Bedarf der Eltern an psychologischer Unterstützung, insbesondere im ersten Jahr der Behandlung, in dem die meisten chirurgischen Eingriffe erfolgen.</p>								

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Schlussfolgerungen des Begutachters: Heterogenität durch weite Einschlusskriterien und unterschiedliche OP-Zeitpunkte, fehlende Daten in Fragebögen, low RoB, niedrige Qualität								
<p>Sato Y, Yoshioka E, Saijo Y, Miyamoto T, Sengoku K, Azuma H, Tanahashi Y, Ito Y, Kobayashi S, Minatoya M, Bamai YA, Yamazaki K, Ito S, Miyashita C, Araki A, Kishi R; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Trajectories of the Psychological Status of Mothers of Infants with Nonsyndromic Orofacial Clefts: A Prospective Cohort Study From the Japan Environment and Children's Study. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2021 Mar;58(3):369-377. doi: 10.1177/1055665620951399 Epub 2020 Aug 26. PMID: 32844663</p> <p>Prospektive Kohortenstudie</p>	<p>N = 84 602</p> <p>Ausgeschlossen: syndromale Spalten, Mütter mit Drogenkonsum/psych. Therapie im letzten Jahr, nicht ausgefüllte Fragebögen</p>		N/A	Kinder mit CL (n=46), CL/P (n=72) und CP (n=30)	Kinder ohne kongenitale Anomalie	<p>Kessler Psychological Distress Scale (cut off <math>\geq 5</math>)</p> <p>15.SSW, 27. SSW und 12 Monate postnatal.</p> <p>Edinburgh Postnatal Depression Scale (cut off <math>\geq 9</math>) 1 Monat und 6 Monate postnatal</p>	<p>Mütter von Kindern mit CLP:</p> <p>1. 27. SSW höhere psychische Belastung als Kontrollgruppe (Prävalenzverhältnis [PR] = 1,36, 95% CI: 1,06-1,74, p=0.02)</p> <p>2. höhere Rate an postnataler Depression 1 Monat postnatal (PR = 2,21, 95% CI: 1,53-3,19, p&lt;0.01)</p> <p>Mütter von Kindern mit CP:</p> <p>1. 27. SSW erhöhte psychische Belastung (PR = 1,62, 95% CI: 1,21-2,17, p&lt;0.01))</p> <p>2. erhöhte Rate an postnataler Depres-</p>	<p>Große Unterschiede in Stärke der Vergleichsgruppen</p> <p>Kleine Fallzahl an Kindern mit Spalte</p> <p>Keine Daten bezüglich prä/postnataler Diagnosestellung, OP-Zeitpunkt, Unterstützungsmöglichkeiten für Mütter, präoperative orthodontische Behandlungen</p>
	<p><b>Pro Arm</b></p> <p>N = 148 Kinder mit non-syndromalen Spalten und deren Mütter</p> <p>N = 84454 nicht betroffene, gesunde Kinder und deren Mütter</p>							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
							<p>sion 6 Monate postnatal (PR = 1,86, 95% CI: 1,01-3,43, p=0.05) auf</p> <p>Mütter von Kindern mit CL: kein signifikantes Risiko für eine psychische Belastung oder eine postpartale Depression (p=0.1 und p=0.84)</p> <p>12 Monate nach Geburt wurden keine Unterschiede zwischen Müttern von Kindern mit einer Spaltbildung und Kontrollgruppe festgestellt</p>	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Mütter von Säuglingen mit CLP und CP hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für psychische Belastung und postpartale Depression. Nach einem Jahr scheint sich der Stress der Allgemeinbevölkerung anzugleichen.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: ungleiche Vergleichsgruppen, kleine Betroffenenanzahl, fehlende Hintergrundinformationen zu Patienten, validierte Fragebögen, niedrige Qualität</p>								

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
<p>Sunal Akturk E, Seker ED, Capkin D, Kutuk MS. Evaluation of Anxiety in Turkish Parents of Newborns with Cleft Palate with or Without Cleft Lip. Cleft Palate Craniofac J. 2023 Jan 3:10556656221148903. doi: 10.1177/10556656221148903. Epub ahead of print. PMID: 36594490.</p> <p>Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>N = 126, davon 64 Mütter und 64 Väter</p> <p>Kinder mit syndromaler Spalte und Eltern mit vorangegangener psychiatrischer Intervention/Erkrankung ausgeschlossen</p> <p>Zwischen Juni 2021 und Mai 2022</p>		N/A	<p>Eltern mit Kindern mit CL/P n = 40</p> <p>Eltern mit Kindern mit CP n = 42</p>	<p>Eltern von gesunden Kindern n = 46</p>	<p>State-Trait Anxiety Inventory (STAI) innerhalb der ersten zwei Wochen nach Geburt</p>	<p>Mütter gesunder Neugeborener signifikant niedrigere Werte für „Angst“ als die Mütter von Neugeborenen mit CLP und CP (p =</p> <p>Mütter von Neugeborenen mit CLP und CP hatten die meisten Sorgen um Sprache (CLP: 70 %, n = 14; CP: 52,4 %, n = 11) und Ernährung (CLP: 65 %, n = 13; CP: 66,7 %, n = 14)</p> <p>Mütter von Neugeborenen mit CLP höheres Maß an Angst vor dem Aussehen des Gesichtes als Mütter von Neugeborenen mit CP (p = 0,04)</p>	<p>Kleine Fallzahl nur ein Befragungszeitpunkt Väter nicht komplett ausgewertet</p>
	<b>Pro Arm</b>							
	<p>Eltern mit Kindern mit CL/P n = 40</p> <p>Eltern mit Kindern mit CP n = 42</p>	<p>Eltern von gesunden Kindern n = 46</p>						



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Mütter und Väter von Kindern mit CP oder CLP in der frühen postnatalen Phase psychologische Unterstützung benötigen könnten. Es ist wichtig, dass das an der Betreuung von CL/P-Neugeborenen beteiligte Personal einen Ansatz verfolgt, der dazu beiträgt, die Ängste der Eltern zu verringern und die Familien über die Spaltversorgung zu informieren, wobei der Schwerpunkt auf der Ernährung und dem Behandlungsprozess liegt.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: Kleine Fallzahl, nur ein Befragungszeitpunkt, Väter nicht komplett ausgewertet, hoher RoB</p>							
<p>Scheller K, Ulrich J, Scheller C, Watzke S. Psychosocial and socioeconomic aspects of mothers having a child with cleft lip and/or palate (CL/P): a pilot-study during the first year of life. J Clin Exp Dent. 2020 Sep 1;12(9):e864-e869. doi: 10.4317/jced.56288. PMID: 32994876; PMCID: PMC7511053.</p> <p>Deskriptive Studie</p>	<p>N = 84 Mütter von Kindern mit Nicht-syndromaler Lippen- oder Lippen- und Gaumenspalte; deutschsprachig</p> <p>Ausgeschlossen wurden Mütter von Kindern mit syndromaler LKGF oder nicht sichtbarer LKGF.</p>	<p>103 Mütter wurden um die Teilnahme gebeten, 84 hiervon beantworteten die Fragebögen vollständig</p>	<p>Befragung der Mütter mittels Fragebögen zu einem nicht beschriebenen Zeitpunkt</p>	<p>N/A</p>	<p>Soziale Faktoren, Zeitpunkt der Diagnosestellung</p> <p>Gefühle und Emotionen im Zusammenhang mit der Diagnose</p>	<p>60,7% der Mütter hatten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Angst, 27,4% Verzweiflung, 17,9% Trauer, 16,7% Schuld.</p> <p>In 60,2% der Fälle wurde die Information und Aufklärung durch die betreuenden Ärzte als gut bzw. sehr gut empfunden.</p> <p>6,0% forderten psychologische Unterstützung ein.</p>	<p>Keine Kontrollgruppe</p> <p>kein festgelegter/einheitlicher Befragungszeitpunkt</p> <p>Rein deskriptiv, keine Korrelationen</p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Der beste Zeitpunkt der Diagnosestellung ist pränatal, der schlechteste Zeitpunkt für Mütter von Kindern mit CL/CLP ist bei der Geburt. Ausführliche Information und Aufklärung der Mütter ist von großer Bedeutung. Mütter von Kindern mit CL/CLP haben oft negative Gefühle und Emotionen bezüglich der Diagnose, nutzen aber nur selten psychologische Unterstützung.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: Keine Kontrollgruppe, kein festgelegter/einheitlicher Befragungszeitpunkt, rein deskriptiv, keine Korrelationen</p>							

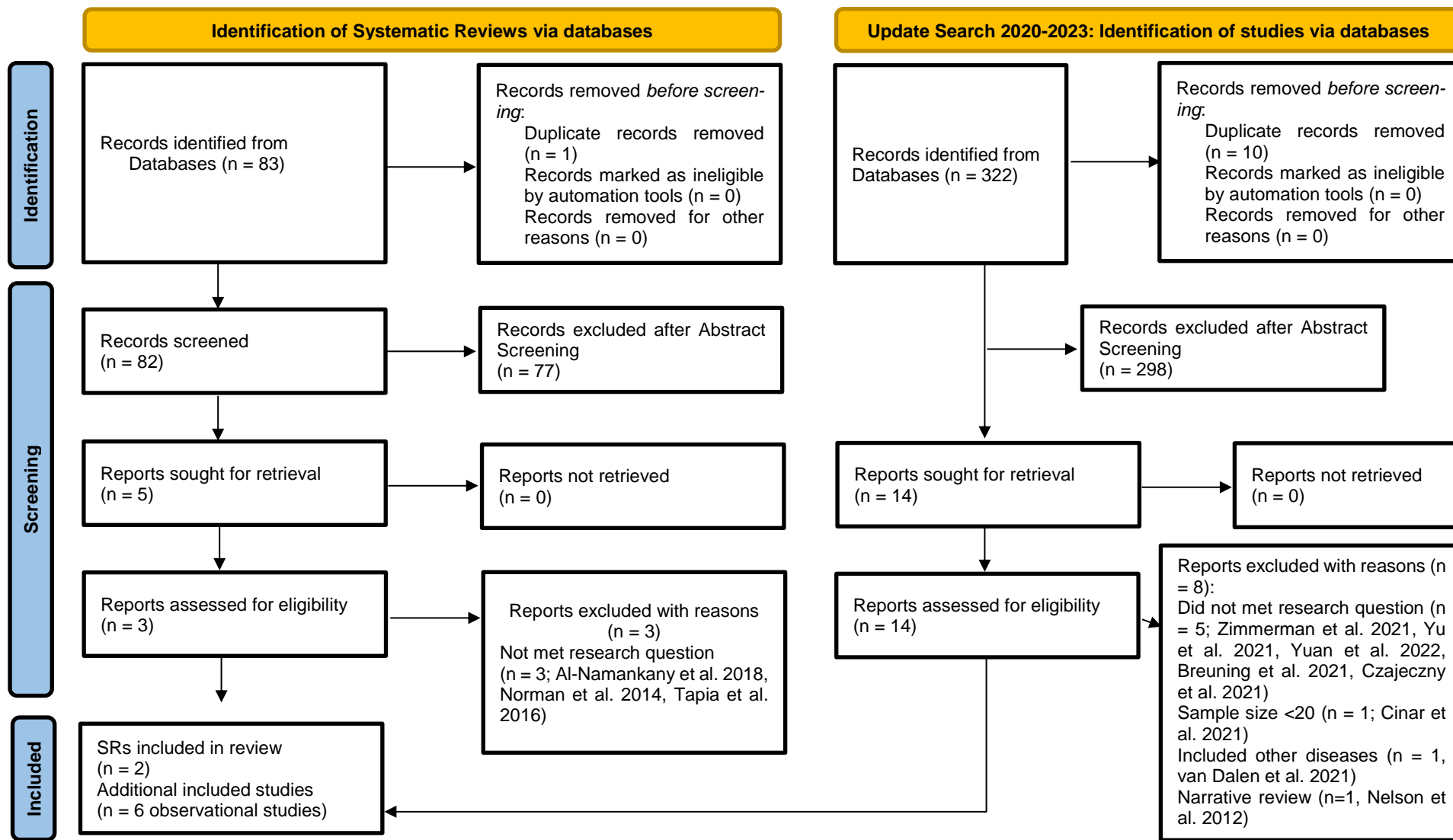
### 2.3.5 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 17.07.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 17.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3 Auswahl der Evidenz

#1 cleft lip	#6 mental health	#11 father*
#2 cleft palate	#7 #4 OR #5 OR # 6	#12 #9 OR #10 OR #11
#3 #1 OR #2	#8 #3 AND #7	#13 #8 AND #12
#4 psychological	#9 parent*	
#5 support	#10 mother*	

2.3.7 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.4 PICO 4

Sollte Patienten mit LKGF psychologische Unterstützung angeboten werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit LKGF	Psychologische Unterstützung	Keine psychologische Unterstützung	Lebensqualität, psychologische Probleme, psychosoziale Probleme

### 2.4.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.4.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Branson/2022 SR	Moderat	ja	ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychologische Probleme Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychosoziale Probleme
	Basierend auf Beobachtungsstudien; Metaanalyse nicht von allen Einzelstudien, Varianz im RoB der Einzelstudien, dadurch Heterogenität, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO). Abwertung um eine Stufe.					
Acum/2020 SR	Moderat	Ja	Ja	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Lebensqualität

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspo- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien, eine RCT; Keine Metaanalyse, hohe Heterogenität, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO), RoB und geringe Qualität der Evidenz der Einzelstudien, unterschiedliche Befragungszeitpunkte und Häufigkeit der Befragung. Abwertung um eine Stufe.					
<b>AI-Namank- any/2018</b> SR	Moderat	ja	Ja	Ja	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychologische Probleme
	Beobachtungsstudien; Keine Metaanalyse, deskriptive Auswertung, Unterschiedliche Fragebögen/Befragungstools, Unterschiedliche Befragungszeitpunkte oder nicht genauer angegeben, Heterogene Kohorten, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO). Abwertung um eine Stufe.					
<b>Norman/2015</b> SR	Hoch	nein	Ja	Ja	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychosoziale Probleme
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien, zwei RCT; Keine Metaanalyse, Deskriptive Auswertung, RoB hoch z.B. durch geringe Größe der Kohorten, Heterogenität der Interventionen. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Klassen/2012</b> SR	Moderat	Ja	Ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Lebensqualität
	Beobachtungsstudien; Keine Metaanalyse, deskriptive Auswertung, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO), Heterogenität der Einzelstudien bei Verwendung von verschiedenen Fragebögen. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Hunt/2005</b> SR	Hoch	ja	Ja	Ja	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychosoziale Probleme
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien; Keine Metaanalyse, Deskriptive Auswertung, hohe Heterogenität der Einzelstudien, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO). Abwertung um eine Stufe.					

2.4.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Yusof/2023</b> Beobach- tungsstudie	moderat	ja	ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Lebensqualität
	Keine Metaanalyse, rein deskriptiv, Große Varianz der Verwendeten Tools, Kleine Kohorten in den Einzelstudien, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO). Abwertung um eine Stufe.					
<b>Alighi- eri/2022</b> Beobach- tungsstudie	hoch	ja	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Lebensqualität Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychosoziale Probleme
	Hoher RoB, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO). Abwertung um eine Stufe.					
<b>Payer/2022</b> Beobach- tungsstudie	moderat	ja	nein	ja	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Lebensqualität
	Kleine Kohorten, COHIP begrenzt geeignet zur Erfassung psychosozialer Faktoren, Einschluss von Patienten mit Robin Sequenz (RS), Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO). Abwertung um eine Stufe.					
<b>Mo- haideen/2023</b> Beobach- tungsstudie	moderat	ja	nein	ja	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Lebensqualität Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychologische Probleme Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Psychosoziale Probleme

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Nur Patienten in kieferorthopädischer Behandlung, Nicht validierte Modifikation des Fragebogens, Fragebögen nicht spezifisch für die Fragestellung, Indirektheit durch fehlende Interventionen (PICO). Abwertung um eine Stufe.					

## 2.4.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.4.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
Branson EK, Branson VM, McGrath R, Rausa VC, Kilpatrick N, Crowe LM. Psychological and Peer Difficulties of Children with Cleft Lip and/or Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cleft Palate Craniofac J. 2022 Sep 9;10556656221125377. doi: 10.1177/10556656221125377. Epub ahead of print. PMID: 36082954	41 eingeschlossene Studien - 2 prospektive Studien - 3 Fall-Kontroll-Studien - 7 Retrospektive Audits - 29 Cross-sectional-Kohortenstudien	prospektive Kohortenstudie: Aleksieva et al., 2021  Prospektive, longitudinale Studie: Ruff et al., 2016  Cross-sectional Kohortenstudie: Berger and Dalton, 2009 Berger and Dalton 2011 Bjerke et al., 2018 Boes et al., 2007 Bous et al., 2020	Patienten mit nicht-syndromaler LKGF im Alter bis 17 Jahren	- Pat. ohne LJGF - N/A	psychologische Symptome, Probleme im Umgang mit Gleichaltrigen, Selbstbild, Selbstwertgefühl, Selbstwertgefühl, Hyperaktivität, Verhaltensstörungen, Belastbarkeit und Bewältigung sowie die allgemeine psychologische Funktion	Metaanalyse - Verhaltensprobleme waren in der Selbsteinschätzung signifikant geringer als in der Kontrollgruppe ohne LKGF (p=0,01) - in allen anderen Zielwerten gab es keine Unterschiede zwischen Patienten mit LKGF und der Kontrollgruppe	- Metanalyse berücksichtigt nur 9 Publikationen und nur die Ergebnisse des SDQ  - niedriger RoB in den Studien der Metaanalyse  - große Unterschiede

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	Hiervon 9 in der Metaanalyse, die alle den Strength and Difficulties questionnaire (SDQ) verwendet haben)	<p>Brand et al., 2009                      Cheung et al., 2007                      Crepaldi et al., 2019                      Damiano et al., 2007                      Demir et al., 2011                      Fadeyibi et al., 2012                      Goh et al., 2019                      Gussy and Kilpatrick, 2006                      Ha et al., 2013                      Hunt et al., 2007                      Kelly and Shearer, 2020                      Millar et al., 2013                      Murray et al., 2010                      Nopoulos et al., 2010                      Petrackova et al., 2015                      Potemra et al., 2020                      Ruiz-Guillen et al., 2021                      Ruiz-Guillen et al., 2021                      Sagheri et al., 2009                      Slifer et al., 2006                      Soedjana et al., 2021                      Thompson et al., 2021                      Waylen et al., 2017                      Wehby et al., 2012</p> <p>Fall-Kontroll-Studie: Collett et al., 2012 Leopoldo-Rodado et al., 2021 Lima et al., 2015</p> <p>Retrospektives Audit:</p>				<p>- in der Fremdeinschätzung durch die Eltern waren Pat. mit LKGF stärker von emotionalen Problemen (<math>p &lt; 0,05</math>), Verhaltensproblemen (<math>p = 0,04</math>) und Hyperaktivität (<math>p = 0,03</math>) betroffen</p> <p>Review</p> <p>- Insgesamt scheinen die psychologischen Ergebnisse bei Kindern mit LKGF denen in der nicht betroffenen Bevölkerung ähnlich zu sein. Allerdings zeigen einige Symptome wie Angst und Depression höhere Werte bei Kindern mit LKGF</p>	im RoB in allen Studien, v.a. durch fehlende Kontrollkohorten



Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
		Feragen et al., 2009 Feragen et al., 2010 Feragen and Stock, 2014 Feragen and Stock, 2016 Feragen et al., 2015 Feragen et al., 2014 Snyder and Pope, 2010					
Acum M, Mastroiannopoulou K, O'Curry S, Young J. The Psychosocial Patient-Reported Outcomes of End of Pathway Cleft Surgery: A Systematic Review. Cleft Palate Craniofac J. 2020 Aug;57(8):990-1007. doi: 10.1177/1055665620911328. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32174163.	22 Einzelstudien - 1 RCT - 6 Prospektive Kohortenstudien - 7 retrospektive Kohortenstudien - 7 Querschnittsstudien - 1 Fallstudie	Karabekmez et al., 2015, Simon et al., 2016, Chua et al., 2012, Andersen et al., 2012, Cheung et al., 2006, Eggermont et al., 2007, Albers et al., 2016, Ricketts et al., 2016, Vass et al., 2016, Pausch et al., 2016, Sawyer et al., 2017, Gassling et al., 2015, Byrne et al., 2014, Roosenboom et al., 2014, Hens et al., 2011, Pitak-Arnnop et al., 2011, Tiong et al., 2014, Chaithanyaa et al., 2011, Sandor et al., 2006, Balaji et al., 2016, Jones et al., 2017, Scopelliti et al., 2013	Patienten mit LKGF nach End-of-Pathway-Operationen im späten Jugend- oder frühen Erwachsenenalter (Orthognathie, Distraction, Rhinoplastik, Lippenkorrektur, sekundäre Sprachoperation)	N/A	Patient Reported Outcome; Erfassung durch Fragebögen	Nach der End-of-pathway-Chirurgie ist die Patientenzufriedenheit der Patienten mit LKGF hoch. In den verschiedenen PROs zeigte sich eine verbesserte Lebensqualität, verbesserte soziale Interaktion und weniger auf das äußere Erscheinungsbild bezogener Stress.	Keine Metaanalyse  Hohe Heterogenität, RoB und geringe Qualität der Evidenz der Einzelstudien,  Unterschiedliche Befragungszeitpunkte und Häufigkeit der Befragung
Norman A, Persson M, Stock N, Rumsey N, Sandy J, Waylen A, Edwards Z, Hammond V, Partridge L, Ness A. The Effectiveness of Psychosocial Intervention for	7 Einzelstudien Hiervon	RCTs: Besell et al., 2012	Psychosoziale Interventionen bei Patienten mit	keine Intervention verglichen/	Jegliche Ergebnisse bzgl. Der Psychosoziale	Bei erheblich geringer Studienanzahl und Heterogenität der Einzelstudien	Keine Metaanalyse möglich

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Individuals With Cleft Lip and/or Palate. Cleft Palate Craniofac J. 2015 May;52(3):301-10. doi: 10.1597/13-276. Epub 2014 May 30. PMID: 24878344	- 2 in vollständige Datenanalyse eingeschlossen  - 5 nur in narrative Synthese einbezogen, da die Interventionsgruppe zu weniger als 90% aus Pat. mit LKGF bestand bzw. die Rohdaten nicht zur Verfügung standen	Newell and Clarke et al., 2000  Beobachtungsstudien:  Maddern et al., 2006  Pelchat et al., 2004  Kapp-Simon et al., 2005  Kleve et al., 2002  Robinson et al., 1996	nicht-syndromaler LKGF oder Patienten mit Syndromen ohne bekannte Entwicklungsverzögerungen	verschiedene psychosoziale Interventionen /psychosoziale Interventionen zu verschiedenen Zeitpunkten	Funktion der Betroffenen	lässt sich keine Empfehlung zu Art, Umfang und Zeitpunkt der psychosozialen Interventionen bei Patienten mit LKGF geben.  Hauptergebnis ist der Mangel an Daten und systematischen, Multicenter-Studien.	Deskriptive Auswertung  Heterogenität der Kohorten, geringe Größe der Kohorten (n (gesamt)=28)  Heterogenität der Interventionen  Unterschiedliche Befragungszeitpunkte und -alter
Klassen AF, Tsangaris E, Forrest CR, Wong KW, Pusic AL, Cano SJ, Syed I, Dua M, Kainth S, Johnson J, Goodacre T. Quality of life of children treated for cleft lip and/or palate: a systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012 May;65(5):547-57. doi: 10.1016/j.bjps.2011.11.004. Epub 2011 Nov 25. PMID: 22118856.	26 Einzelstudien	Berger et al., 2009 , Boes et al., 2007, Brand et al., 2009, Broder et al., 1989, Cheung et al., 2007, Damiano et al., 2007, Feragen et al., 2009, Feragen et al., 2010, Gussy et al., 2006, Hunt et al., 2006, Hunt et al., 2007, Kapp-Simon et al., 1986, Kramer et al., 2008, Kramer et al., 2009,	Patienten mit Gaumen- und/oder Lippenspalte unter 21 Jahren	Normalbevölkerung oder Kontrollgruppe	Erfassung der Lebensqualität durch Fragebögen:  - Physische Gesundheit  - Psychische Gesundheit  - Soziale Gesundheit	In 26 Einzelstudien wurden 28 verschiedene Fragebögen zur Ermittlung der Lebensqualität von Patienten mit LKGF verwendet. Der Inhalt der verschiedenen Fragebögen variiert erheblich, sodass ein Vergleich	Keine Metaanalyse  Deskriptive Auswertung

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Leonard et al., 1991, Millard et al., 2001, Murray et al., 2010, Persson et al., 2002, Richman et al., 1985, Richman et al., 1997, Richman et al., 1997, Sagheri et al., 2009, Schneiderman et al., 1984, Slifer et al., 2003, Starr et al., 1984, Warschausky et al., 2002				der Ergebnisse schwierig ist. Aktuell gibt es keinen standardisierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit LKGF.	
Al-Namankany A, Alhubaishi A. Effects of cleft lip and palate on children's psychological health: A systematic review. J Taibah Univ Med Sci. 2018 Jun 5;13(4):311-318. doi: 10.1016/j.jtumed.2018.04.007. PMID: 31435341; PMCID: PMC6694901.	26 Einzelstudien (01/2007-01/2017)	Stock et al, 2016, Feragen et al., 2015, Feragen et al., 2016, Nillson et al., 2012, Klassen et al., 2011, Feragen et al., 2014, Chimruang et al., 2011, Hexem et al., 2013, Pradubwong et al., 2014, BrOder et al., 2014, Mahalingam et al., 2013, Chua et al., 2012, Lorot-Marchand et al., 2015, Jeong et al., 2013, Wang et al., 2013, Grollemund et al., 2012, Hasanzadeh et al., 2014, Feragen et al., 2014, Wang et a., 2009, Gajarao et al., 2015, Beluci et al., 2016, Alansari et al., 2014, Augsornwan et al.,	Patienten mit LKGF, teilweise Eltern von Patienten mit LKGF	N/A	Primäres Outcome: Psychologische Auswirkungen von LKGF auf betroffene Kinder sowie deren Eltern  Sekundäres Outcome:  Beziehung zwischen psychologischen Auswirkungen und Zeitpunkt der chirurgischen Therapie und sozialer Unterstützung	Die Literatur gibt Hinweise darauf, dass die psychologische Gesundheit von Patienten mit LKGF durch die Fehlbildung und ihre Therapie nicht tiefgreifend beeinträchtigt wurde. Insgesamt war die psychosoziale Kompetenz und Funktion von Patienten mit LKGF zufriedenstellend.  Aktuell gibt es kein standardisiertes Befragungstool zur Erfassung von PROs	Keine Metaanalyse  Deskriptive Auswertung  Unterschiedliche Fragebögen/Befragungstools  Unterschiedliche Befragungszeitpunkte oder nicht genauer angegeben  Heterogene Kohorten, teilweise

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		2011, Zamora Linares et al., 2010, Gong et al., 2011				bei Patienten mit LKGF	Einschluss der Eltern
Hunt O, Burden D, Hepper P, Johnston C. The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. Eur J Orthod. 2005 Jun;27(3):274-85. doi: 10.1093/ejo/cji004	64 Einzelstudien (01/1966-12/2003)	Hoeksma et al. (1996), Jocelyn et al. (1996), Speltz et al. (1997), Maris et al. (2000), Heller et al. (1985), Richman (1997), Berk et al. (2001), Brantley and Clifford (1979), Broder and Strauss (1989), Broder et al. (1994), Chapman et al. (1998), Endriga and Speltz (1997), Kapp (1979), Kapp-Simon (1986), Kasuya et al. (2000), Marcusson (2001), Marcusson et al. (2002), Persson et al. (2002), Peter and Chinsky (1974a), Peter and Chinsky (1974b), Peter and Chinsky (1975), Peter et al. (1975), Ramstad et al. (1995a), Ramstad et al. (1995b), Richman (1976), Richman (1983), Slifer et al. (2003), Speltz et al. (1993), Starr (1978), Wirls and Plotkin (1971), Bjornsson Agustsdottir (1987), Bressman et al. (1999), Broder et al. (1992),	Patienten mit operierter, nicht-syndromaler LKGF aller Altersgruppen	N/A	Psychosoziale Probleme bei Patienten mit LKGF	Hinweise darauf, dass Patienten mit LKGF in Einzelfällen auf Grund der Fehlbildung psychosoziale Probleme haben. Insgesamt scheinen die Auswirkungen auf die psychosoziale Funktion der Patienten mit LKGF nicht beeinträchtigt zu sein.	Keine Metaanalyse Deskriptive Auswertung Hohe Heterogenität der Einzelstudien, geringe Qualität der Evidenz, Inkonsistenz

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
		Clifford (1969), Clifford et al. (1972), Cochrane and Slade (1999), Geier and Wittstock (1986), Harper and Richman (1978), Heller et al. (1981), King et al. (1993), Leonard et al. (1991), McWilliams and Musgrave (1972), McWilliams and Paradise (1973), Millard and Richman (2001), Neiman and Savage (1997), Noar (1991), Noar (1992), Richman (1978), Richman et al. (1985), Schneiderman and Auer (1984), Starr (1980a), Starr (1980b), Starr (1982), Thomas et al. (1997), Bjornsson and Agustsdottir, 1987, Bressman et al., 1999), Tobiasen and Hiebert (1984), Turner et al. (1997), Bernstein and Kapp (1981), Broder et al. (1998), Kapp-Simon and Krueckeberg (2000), Richman and Millard (1997), Starr et al. (1977), Tyl et al. (1990)					

2.4.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)	Drop- out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
Yusof MS, Mohd Ibrahim H. The impact of cleft lip and palate on the quality of life of young children: A scoping review. Med J Malaysia. 2023 Mar;78(2):250-258. PMID: 36988538 Scoping Review	20 Einzelstudien				Quality of Life von Patienten mit nicht-syndromaler LKGF im Alter von 7-18 Jahren	- Hinweise auf schlechtere QoL in den Bereichen psychische Gesundheit, funktionales Wohlbefinden, sozial-emotionales Wohlbefinden und Schulumgebung bei Patienten mit LKGF in mehreren Studien  - Unterschiedliche Tools zur Messung der QoL in den Einzelstudien, die jeweils konsistente Ergebnisse lieferten	Keine Metaanalyse, rein deskriptiv  Große Varianz der verwendeten Tools  Kleine Kohorten in den Einzelstudien
	<b>Pro Arm</b>						
Schlussfolgerungen der Autoren: Mehrere Hinweise auf schlechtere QoL bei Patienten mit LKG. Weitere Studien mit größeren Stichproben erforderlich, auch zu gezielten Präventionsmaßnahmen.  Schlussfolgerungen des Begutachters: Die Übersicht liefert Hinweise auf schlechtere QoL bei Patienten mit LKGF, allerdings bei niedriger Quality of Evidence bei fehlender Metaanalyse.							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)		Drop- out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
Alighieri C, D'haeseleer E, Bettens K, Bonte K, Vermeersch H, Vermeire N, Claeys M, Sseremba D, Galiwango G, Van Lierde K.  Sociodemographics and Quality of Life in Dutch-Speaking Adolescents and Adults With and Without a Cleft Lip and/or Palate.  Cleft Palate Craniofac J. 2022 Apr;59(4_suppl2):S65-S73.  doi: 10.1177/10556656211024513  Fall-Kontroll-Studie	N = 60, G		N/A		30 Teilnehmer:innen ohne LKGF im Alter von durchschnittlich 26,87 Jahren	Selbsteinschätzungen bzgl. Soziodemographie, Lebensqualität, Ästhetik, Lebenszufriedenheit, sozialer Belastung und Auswirkungen der LKGF auf Wohlbefinden und Funktion	- keine signifikanten Unterschiede zwischen Erwachsenen mit und ohne eine Gaumenspalte oder Lippenspalte in Bezug auf soziodemografische Variablen, Lebensqualität und soziale Funktionen.  - bzgl. der Ästhetik bestanden keine Unterschiede, außer in der Zufriedenheit mit dem Aussehen der Kiefer. Hier war die Interventionsgruppe zufriedener als die Kontrollgruppe.  - Die Mehrheit der Interventionsgruppe gab keinen oder nur geringen Einfluss der LKGF auf ihr Wohlbefinden und Funktion an  - es gab keine geschlechterspezifischen Unterschiede in Bezug auf die Zielgrößen	- nicht-validierte Übersetzung des verwendeten Fragebogens  - kleine Kohorte  - RoB durch Rekrutierung über die Sprach-Sprechstunde  - kleine Querschnittstudie, keine longitudinale Studie
	Pro Arm							
Schlussfolgerungen der Autoren: Keine Unterschiede bei Erwachsenen mit und ohne LKGF in Bezug auf soziodemografische Variablen und wenig bis keinen Einfluss der LKGF auf Wohlbefinden und Funktion.								

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)	Drop- out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
Schlussfolgerungen des Begutachters: Keine erkennbaren Unterschiede zwischen den Kohorten, bei kleinen Kohorten, einem einzigen Befragungszeitpunkt und RoB durch Rekrutierung via Sprechstunde							
Payer D, Krimmel M, Reinert S, Koos B, Weise H, Weise C.  Oral health-related quality of life in patients with cleft lip and/or palate or Robin sequence.  J Orofac Orthop. 2022 Jul 19. English.  doi: 10.1007/s00056-022-00414-6  Fall-Kontroll-Studie	N = 131  Durchschnittsalter 11,98 +- 3,28 Jahre	1 (Kontrollgruppe)			COHIP-G19 Fragebogen zur Mundgesundheit bei Kindern  Oral Health Related Quality of Life (OHRQoL) (Mundgesundheit, Funktion und Sozioemotionale Faktoren)	Patienten ohne LKGF oder RS hatten statistisch signifikant eine bessere OHRQoL als Patienten aus der Interventionsgruppe. Insbesondere bei den männlichen Patienten bestand dieser Unterschied.  In beiden Gruppen nahm die OHRQoL mit zunehmendem Alter ab.  In den Zielgrößen Mundgesundheit, Aussprache, Mobbing und Selbstvertrauen erzielte die Interventionsgruppe niedrigere Werte, als die Kontrollgruppe.	Kleine Kohorten  Querschnitt, kein Längsschnitt  COHIP begrenzt geeignet zur Erfassung psychosozialer Faktoren  Einschluss von Patienten mit Robin Sequenz (RS)
	<b>Pro Arm</b>						
	61 Patienten in kieferorthopädischer Behandlung mit LKGF oder Robin Sequenz	70 Patienten in kieferorthopädischer Behandlung ohne LKGF oder RS					
Schlussfolgerungen der Autoren: Frühe Intervention und Therapie aller auf der LKGF beruhenden Einschränkungen zur Vermeidung einer Reduktion der OHRQoL bei Patienten mit LKGF  Schlussfolgerungen des Begutachters: Frühes Erkennen und frühe Intervention von Problemen im Zusammenhang mit LKGF erforderlich.							



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)		Drop- out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
<p>Mohaideen AK, Singh SP, Kohli A, Verma S, Kumar V, Verma RK.</p> <p>Assessment of Self-Esteem and Quality of Life in Patients with Complete Unilateral Cleft Lip and Palate Undergoing Orthodontic Treatment.</p> <p>Contemp Clin Dent. 2023 Jan-Mar;14(1):32-38.</p> <p>doi: 10.4103/ccd.ccd_435_21</p> <p>Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>N = 300</p> <p>3 Altersgruppen:</p> <p>10-15 Jahre</p> <p>16-20 Jahre</p> <p>21-25 Jahre</p>		<p>150 Patienten mit einseitiger Lippen- und Gaumenspalte in kieferorthopädischer Therapie</p>	<p>150 Gesunde ohne LKGF</p>	<p>Selbstbewusstsein (Rosenberg self esteem scale)</p> <p>Physisches Funktionieren, Emotionales Funktionieren, Schulisches Funktionieren, Soziales Funktionieren (Modified pediatric quality of life inventory scale)</p>	<p>- Die Lebensqualität der Patienten in der Interventionsgruppe war in Bezug auf körperliche, emotionale und schulische Funktion ähnlich der Kontrollgruppe</p> <p>- Im frühen Alter (10-15 Jahre) hatten Patienten mehr Angst, weniger Energie und fehlten häufiger in der Schule; in den älteren Altersgruppen gab es keine Unterschiede in diesen Bereichen</p> <p>- Sprachstörungen und mangelnde Ästhetik führte zu einer schlechteren sozialen Funktion bei den Patienten der Interventionsgruppe.</p>	<p>Nicht validierte Modifikation des Fragebogens</p> <p>Fragebögen nicht spezifisch für die Fragestellung</p>	
	<p><b>Pro Arm</b></p>							
	<p>150 Patienten mit einseitiger Lippen- und Gaumenspalte in kieferorthopädischer Therapie</p>	<p>150 Gesunde ohne LKGF</p>						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Psychologische Probleme wie z.B. geringes Selbstbewusstsein und Schwierigkeiten bei sozialer Interaktion sollten im Rahmen der multidisziplinären Behandlung von Patienten mit LKGF detektiert werden. Hierfür sollte ein Psychologie Teil des Behandlungsteams sein.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: Hinweise auf Beeinträchtigung der psychischen Gesundheit und sozialer Fähigkeit von Patienten mit LKGF; Diese sollten während der Behandlung erfasst und entsprechende Interventionen eingeleitet werden.</p>								

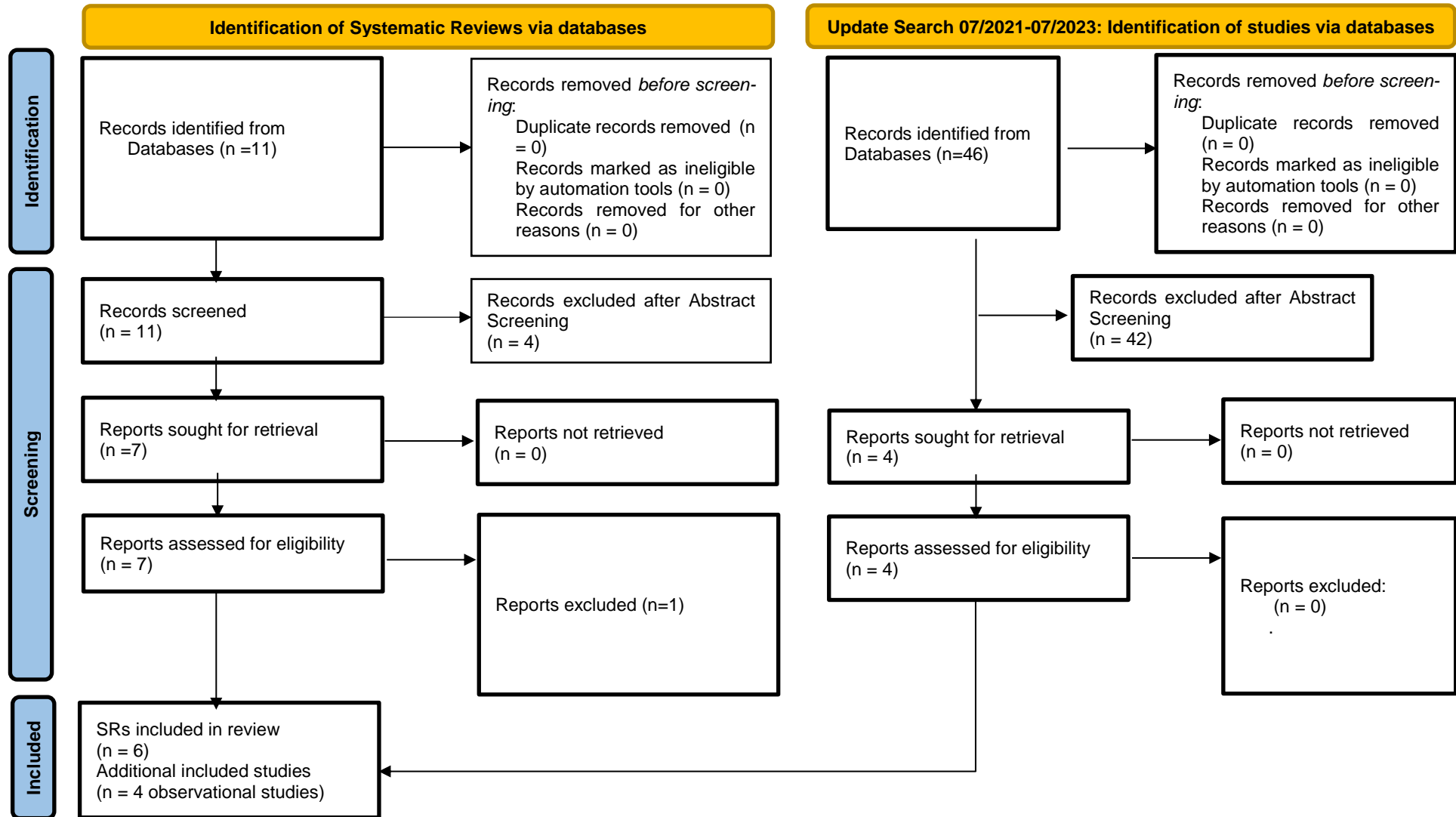
### 2.4.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 21.07.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 21.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Title: (cleft[Title]) AND (psycho\*[Title] OR quality of life[Title] OR mental\*[Title])

2.4.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.5 PICO 5

Sollten Patienten mit LKGF an einem spezialisierten Zentrum behandelt werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit LKGF	Multidisziplinäre Behandlung an einem Zentrum	Behandlung durch die verschiedenen Disziplinen an mehreren Standorten	Entwicklung, Komplikationen, Lebensqualität, Zufriedenheit der Patienten und Eltern

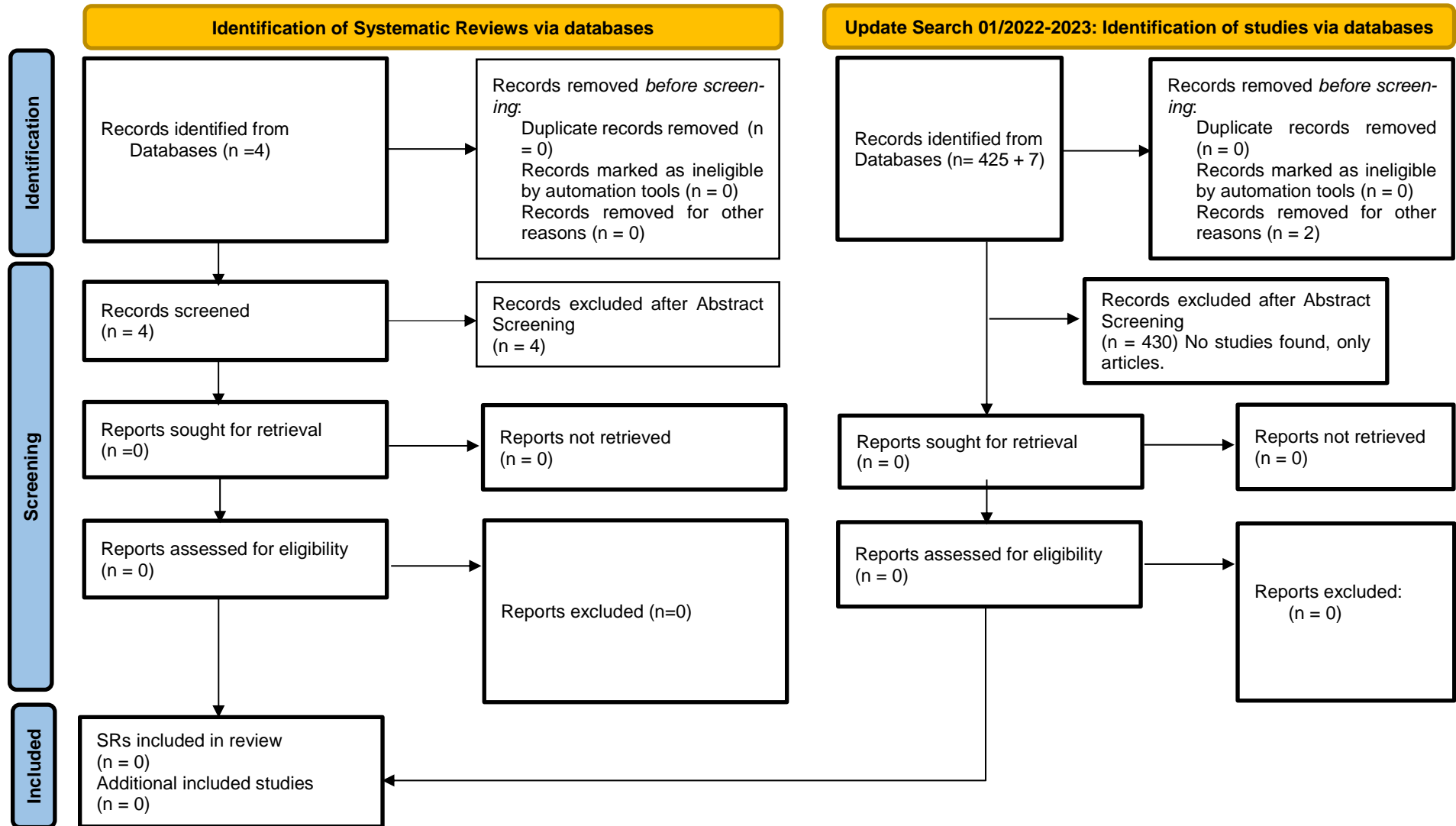
### 2.5.1 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 25.07.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 25.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

All fields: (cleft) AND ((multidis\*) AND (team))

2.5.2 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.6 PICO 6

Welche Ernährungsmethode ist für Neugeborene mit LKGF am besten geeignet?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Neugeborene mit LKGF	Nahrungsaufnahme mit Hilfsmitteln (Spezialflaschen/alternativen Fütterungssystemen/Mund-Nasen-Trennplatten/etc.)	Nahrungsaufnahme ohne Hilfsmittel; Stillen	Gewichtszunahme, Wachstum, Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme

### 2.6.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.6.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Penny/2022 SR	Gering	Ja	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Gewicht und Gewichtszunahme niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Wachstum niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme
Überwiegend RCT und SR; Keine Meta-Analyse; Inkonsistenzen: teilweise kein direkter Vergleich, sondern nur A mit C und B mit Vergleich; in einer Studie Kontrolle mit Nicht-LKGF-Pat.; Indirektheit durch Unterschiede in Patient und Comparison (PICO). Abwertung um zwei Stufen.						

2.6.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunkt- bezug
	Verzerrungspo- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publi- kationsbias	
<b>Penny/2022</b> Beobachtungs- studie	moderat	ja	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Gewichtszunahme
	Retrospektive Studie mit kleiner Stichprobe, Einschluss von Pat. ohne und mit Pierre-Robin-Sequenz, daher relevante Indirektheit. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.6.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.6.3.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Penny C, McGuire C, Be-zuhly M.</p> <p>A Systematic Review of Feeding Interventions for Infants with Cleft Palate.</p> <p>Cleft Palate Craniofac J. 2022 Dec;59(12):1527-1536.</p> <p>doi: 10.1177/10556656211051216, PMID: 34714161</p>	<p>14 Einzelstudien</p> <p>5 SR</p> <p>6 RCT</p> <p>2 pCCT prospek-tive Kohorten-studien (davon 2 Single Center Studien)</p> <p>1 rCCT retro-spektive Kohor-tenstudie (Single Center Studie)</p>	<p>Bessell et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2:CD003315</p> <p>Brine et al. J Am Diet Assoc. 1994;94(7):732-738.</p> <p>Shaw et al. Cleft Palate-Craniofacial J. 1999;36(3):262-268.</p> <p>Duarte et al. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(5):602-609.</p> <p>Goyal et al. Eur Arch Paediatr Dent. 2014 Feb;15(1):1-9.</p> <p>Madhoun et al. Cleft Palate-Craniofacial J. 2021;58:470-478.</p> <p>Reid et al. Cleft Palate Craniofac J. 2004;41(3):268-278</p>	<p>Pat. mit GS +/- LS, präoperativ:</p> <p>Quetschbare Flasche</p> <p>Verschiedene Spezial-flaschen/Sauger</p> <p>Dr Brown's Specialty Feeding System mit Level 1 oder Level 2 Nippel</p>	<p>Starre Flasche</p> <p>Herkömmliche Flaschen/Sauger</p> <p>Dr Brown's Na-tural Flow Ori-ginal oder Opti-ons Flaschen (bei Pat. ohne LKG-Spalte)</p>	<p>Gewicht, Gewichtszu-nahme, Länge und Kopfumfang, Fütte-rungsgeschwindig-keit, Fütterungsverhalten (orale Moto-rik), Schwierigkeiten beim Füttern, Zufrie-denheit der Eltern</p>	<p>Keine Metaanalyse</p> <p>Einzelergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine statistisch signifi-kanten Unterschiede bzgl. der Zielgrößen bei Quetschflasche vs. star-rer Flasche</li> <li>- in einer Studie (RCT) statistisch signifikante Zunahme von Gewicht (p=.038) und Kopfum-fang (p =.004) bei Säug-lingen im Alter von 12 Monaten, die mit einer quetschbaren Flasche gefüttert wurden. Dieser Effekt bestätigte sich nicht in einer Metaana-lyse.</li> </ul>	<p>Saugermodifikationen bei starren Flaschen wurden nicht berück-sichtigt</p> <p>Unzureichende Evidenz bzgl. des Nutzens ver-schiedener Saugermo-difikationen bei starren Flaschen (Querschnitt, große Öffnung, Ver-wendung von Einweg-ventilen usw.)</p> <p>Unzureichende Evidenz bzgl. des Nutzens ver-schiedener Spezialsau-ger/-flaschen</p> <p>Madhoun et al.: Kon-trollgruppe mit Nicht-LKG-Spaltpatienten; fehlende Vergleichbar-keit; beantwortet nicht die Fragestellung nach Wirksamkeit des ver-wendeten Saugers in der Interventions-gruppe; zusätzlich vom</p>



Referenz Studientyp	Anzahl Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
							Hersteller finanzierte Studie

Referenz Studientyp	Anzahl Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Bessell et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011;2:CD003315</p> <p>Goyal et al. Eur Arch Paediatr Dent. 2014 Feb;15(1):1-9.</p> <p>Hosseini et al. PLoS One. 2017;12(7):e0181768.</p> <p>Masarei et al. Cleft Palate-Craniofacial J. 2007;44(2):182-193.</p> <p>Prahl et al. Cleft Palate-Craniofacial J. 2005;42(2):171-177.</p> <p>Reid et al. Cleft Palate Craniofac J. 2004;41(3):268-278.</p>	Mund-Nasen-Trennplatte	Keine Mund-Nasen-Trennplatte/ NA		- keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Zielgrößen	- unzureichende Evidenz bzgl. des Nutzens von Mund-Nasen-Trennplatten zusammen mit anderen Hilfsmitteln

Referenz Studientyp	Anzahl Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Duarte et al. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82(5):602-609.</p> <p>Goyal et al. Eur Arch Paediatr Dent. 2014 Feb;15(1):1-9.</p> <p>Ize-Iyamu et al. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40(9):916-919.</p> <p>Ravi et al. Indian J Pediatr. 2015;82(7):581-585.</p> <p>Reid et al. Cleft Palate Craniofac J. 2004;41(3):268-278.</p>	Füttern mit Spritze, Becher oder Löffel	Stillen, Flaschenfütterung, NA		<p>- Das Füttern mit einer Spritze führt in der berücksichtigten Kohorte zu einer größeren Gewichtszunahme bei größerer Fütterungsgeschwindigkeit als das Füttern mit dem Becher und Löffel.</p> <p>- Das Füttern mit dem Paladai führte zu einer größeren Gewichtszunahme als das Füttern mit der Flasche. Am wenigsten Gewichtszunahme wurde bei den Patienten beobachtet, die mit dem Löffel gefüttert wurden.</p>	- unzureichende Evidenz bzgl. des Nutzens der genannten Hilfsmittel
		<p>Murthy et al. Spec Care Dent. 2020;40(3273-279.</p> <p>Richard et al. Pediatr Nurs. 1994;20(2):191-196.</p>	Schulungsprogramme → PICO 7			<p>- insgesamt unzureichende Evidenz der Einzelstudien bei sehr kleinen Kohorten, ungleichen Kontrollgruppen, nur indirekten Vergleichen</p>	

2.6.3.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Penny C, Nugent KA, Gilgan H, Be-zuhly M.  Comparison of two Specialized Cleft Palate Feeders.  Cleft Palate Crani-ofac J. 2022 Oct 11:1055665622112 9977.  doi: 10.1177/10556656 221129977  Retrospektive Ko-hortenstudie	55 Patienten mit Gaumenspalte (mit o-der ohne Lippenspalte) (mit oder ohne syndromale Erkrankung)		N/A	Füttern mittels Medela Special-Needs® Sauger in einem Zeit-raum von 3 Mo-naten ab Geburt	Füttern mittels Dr. Brown's® Spe-cialty Feeding Sys-tem in einem Zeitraum von 3 Monaten ab Ge-burt	Fütterungsge-schwindigkeit (ml/min)  Kalorienge-schwindigkeit (kcal/min)  Gewicht  Menge der pro Fütterung aufge-nommenen Nah-rung  Art und Kalorien-dichte der ver-wendeten Nah-rung (Art der Milch-nahrung, abgepumpte Muttermilch und Vorhandensein ei-ner Anreicherung)  Fütterungszeit	keine statistisch signifikanten Un-terschiede zwi-schen den Gruppen zum Zeitpunkt der Erstbeurteilung (P = .89 für die Fütte-rungs- und Kalori-engeschwindigkeit) oder bei der späte-ren Nachuntersu-chung (P = .34 für die Fütterungsge-schwindigkeit und P = .36 für die Kalo-riengeschwindig-keit)  keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Ro-bin-Sequenz in bei-den Gruppen oder beim Vergleich al-ler Patienten mit Robin-Sequenz mit	Kleine ungleiche Kohorten, Wech-sel innerhalb der Gruppen wäh-rend des Be-obachtungszeit-raums wird nicht berücksichtigt, Vermischen von Patienten mit LKGF und PRS, RoB durch län-gere Erfahrung der anleitenden Personen mit dem Medela-Sauger
	<b>Pro Arm</b>  39 Patient*innen gefüttert mit Medela Special-Needs® Sauger							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
						Fütterungshäufigkeit)	Patienten ohne Robin-Sequenz  mittlere Gewichts-Z-Scores unterschieden sich weder bei der Erstbeurteilung (P = .84) noch bei der erneuten Beurteilung bei der Nachuntersuchung (P = .20) signifikant	

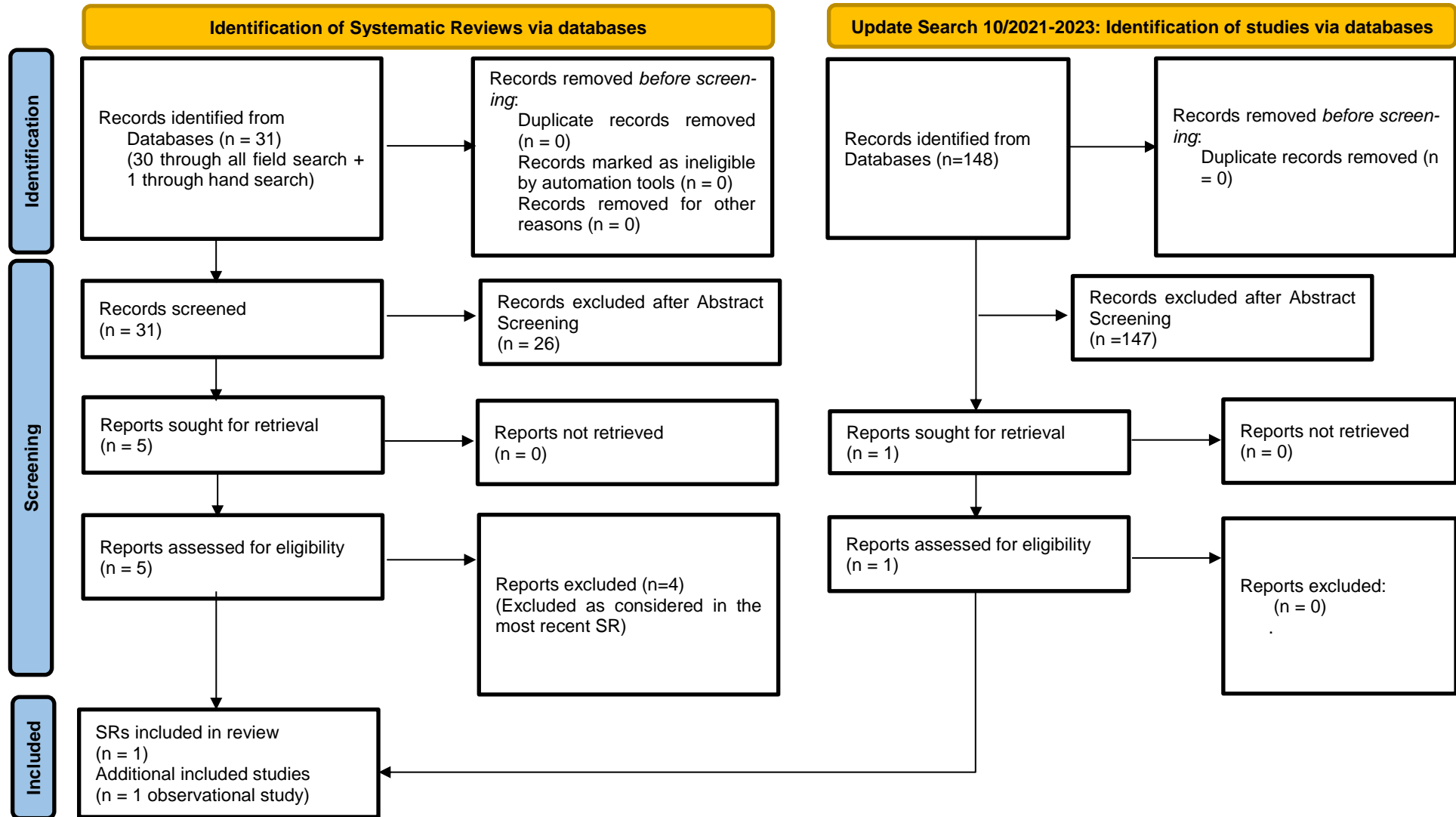
#### 2.6.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 10.07.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 10.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

All fields: ((cleft palate) OR (cleft lip) OR (cleft)) AND ((feeding) OR (nutrition))

2.6.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.7 PICO 7

Ist das Erlernen von Fütterungstechniken durch geschultes Personal mit signifikanten Vorteilen bezüglich Gewichtszunahme, elterlichen Umgang mit Problemen und Komplikationen verbunden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Eltern von Neugeborene Pat. mit LKGF	Professionelle Unterstützung beim Erlernen von Fütterungstechniken	Erlernen von Fütterungstechniken ohne professionelle Unterstützung	Gewichtszunahme, Komplikationen bei der Nahrungsaufnahme, elterlicher Umgang mit Problemen

### 2.7.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.7.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Penny/2022 SR	gering	ja	ja	nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Gewichtszunahme
Überwiegend RCT und SR; Keine Meta-Analyse; Inkonsistenzen: teilweise kein direkter Vergleich, sondern nur A mit C und B mit Vergleich; in einer Studie Kontrolle mit Nicht-LKGF-Pat.; Indirektheit durch Unterschiede in Patient und Comparison (PICO). Abwertung um zwei Stufen.						

2.7.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzer- rungspoten- tial	Indi- rekt- heit	Heterogeni- tät/ Inkonsis- tenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publi- kationsbias	
<b>Coste/2022</b> Beobach- tungsstudie	gering	ja	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Elterlicher Umgang mit Proble- men
	Deskriptive Studie; Indirektheit bei Kontrolle (PICO): Beide Gruppen mit professioneller Unterstützung. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Linden- berg/2023</b> Beobach- tungsstudie	gering	nein	ja	Nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Elterlicher Umgang mit Proble- men
	Geringe Heterogenität der inkludierten Patienten, Fragebögen nicht extern validiert					
<b>Thomp- son/2022</b> Fallserie	moderat	nein	ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Elterlicher Umgang mit Proble- men sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Komplikationen bei Nahrungs- aufnahme
	Keine Definition der Konsultation, Heterogenität der inkludierten Patienten, fehlende Dokumentation demografischer Daten, keine Ver- blindung, Fallserie niedrigste Evidenzstufe.					



## 2.7.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.7.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Penny C, McGuire C, Bezuhly M.  A Systematic Review of Feeding Interventions for Infants with Cleft Palate. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2022 Dec;59(12):1527-1536. doi: 10.1177/10556656211051216. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34714161	Insgesamt 14 Studien Bis 30.05.2021  Davon 5 SR 6 RCT 2 prospektive Kohortenstudien 1 retrospektive Kohortenstudie  Fragebezogen eingeschlossen 2 Studien  Davon 1 RCT 1 retrospektive Kohortenstudie	Murthy PS, Deshmukh S, Murthy S. <i>Spec Care Dent.</i> 2020;40(3):273-279.	Audiovisuelles Modul Stilltechniken (n=15)	Stilltechniken via Broschüre (n=14)	Gewicht, Größe, Kopfumfang	Alle Patienten mit CLP  Gewichtszunahme zwischen 3./4. Monat (p = .050), 4./5. Monat (p = .048) und 5./6. Monat (p = .019) in audiovisueller Gruppe signifikant größer als in Gruppe mit traditionellen Stillanweisungen  Längenwachstum zwischen dem 3./4. Monat (p = .048) und Zunahme des Kopfumfangs zwischen 1./2. Monat (p = .012) signifikant größer in der audiovisuellen Gruppe	Heterogenität  unklare Risk-of-bias bei Murthy et al.  kleine Stichprobengrößen der einzelnen Studien  keine Meta-Analyse
		Richard ME. <i>Pediatr Nurs.</i> 1994;20(2):191-196.	ESSR-Technik zur Fütterung (enlarge, stimulate, swallow, rest)	Herkömmliche Fütterungsanweisungen	Gewicht	Alle Patienten mit CLP im Alter von etwa 2 Monaten wogen Säuglinge mit der ESSR-Technik signifikant mehr als Säuglinge mit traditionelle Fütterungsanweisungen erhielten (p = .001 für Jungen und Mädchen).	

2.7.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupter- gebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
<p>Coste MC, Huby M, Neiva-Vaz C, Soupre V, Picard A, Kadlub N.</p> <p>Evaluation of prenatal breastfeeding workshop to inform and support mother with antenatal diagnosis of cleft lip/palate. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2022 Nov;123(6):e1002-e1006. doi: 10.1016/j.jor-mas.2022.06.021. Epub 2022 Jun 26. PMID: 35760311</p> <p>Prospektive Umfrage</p>	124 Mütter eingeschlossen von Februar 2018 bis April 2022		<p>Erste Umfrage 10</p> <p>Zweite Umfrage 29</p>	<p>1. Workshop zur Stilltechnik in Präsenz pränatal mit anschließendem Fragebogen</p> <p>2. Follow-up-Umfrage postnatal per E-Mail: Wird gestillt? Hat Workshop dabei geholfen?</p>	<p>1. Teleworkshop pränatal mit anschließendem Fragebogen</p> <p>2. Follow-up-Umfrage postnatal per E-Mail: Wird gestillt? Hat Workshop dabei geholfen?</p>	<p>Sicherheit beim Stillen, Zufriedenheit der Eltern</p>	<p>Von 124 Kindern wurden 112 (90%) bis mindestens 1 Monat postnatal gestillt</p> <p>Follow-Up-Umfrage: 1 Monat (n = 123) 90% 3 Monate (n = 120) 62,5% 6 Monate (n = 117) 41,9% 12 Monate (n = 114) 18,4%</p> <p>In beiden Vergleichsgruppen gleiche Stilldauer (p = 0,022)</p> <p>Zufriedenheit mit Workshop sehr gut, kein signifikanter Unterschied</p>	<p>Deskriptive Studie, kein Vergleich mit Müttern ohne Workshop</p>
	<b>Pro Arm</b>							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
							Präsenz-/Tele- workshop (p=0.7)	
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Empfehlung zur pränatalen Schulung der Mütter über Möglichkeit des Stillens bei Neugeborenen mit Spaltfehlbildungen und Technik sowie postnatal zur Erhöhung der Stilldauer</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: deskriptives Design, keine Kontrollgruppe ohne Workshop, Indirektheit</p>								
<p>Lindberg NE, Kynø NM, Billaud Feragen K, Pripp AH, Tønseth KA.</p> <p>Early Follow-up of Parents by a Specialized Cleft Nurse After the Birth of an Infant with Cleft lip and/or Palate. Cleft Palate Craniofac J. 2023 May 7:10556656231171750. doi: 10.1177/10556656231171750. Epub ahead of print. PMID: 37151047.</p> <p>Prospektive Beobachtungsstudie</p>	<p>70 Familien (69 Mütter und 57 Väter) und Kinder mit CL/P</p>		<p>QDTS n=125/140</p> <p>Drop-out-Rate 10,71 %</p> <p>PDCDS N=125/140</p> <p>Drop-out-Rate 10,71 %</p> <p>Feedback bei Follow-up N=115/140</p>	<p>Zusätzlich zu Standard Care: Auf Spaltpati- enten speziali- sierte Pflege- kräfte boten auf der Wöch- nerinnensta- tion Konsulta- tion an sowie nachfolgend telefonische o- der in Präsenz stattfindende Follow-ups 1, 3, 8 Wochen und 6 Monate nach Geburt</p>	<p>Standard Care: Telefonische Kontaktauf- nahme inner- halb 2-4 Wo- chen nach Über- weisung der Mütter zum Ge- burts-KH mit In- fos über Pflege, Ernährung und Behandlung, 4- 10 Wochen postnatal eintä- giger Kurs mit anderen Fami- lien</p>	<p>Quality of dis- charge teaching scale (QDTS)</p> <p>Post discharge coping difficulty scale (PDCDS)</p> <p>Feedback an medizinisches Personal bei Follow-ups</p>	<p>Säuglinge in In- terventions- gruppe selte- ner in NICU eingewiesen (21,9 % vs 51,4 %, p = .012)</p> <p>Eltern in Inter- ventions- gruppe nutz- ten das Inter- net weniger häufig aus spaltbezoge- nen Gründen (74,6 % vs.</p>	<p>Heterogeni- tät bei de- mografi- schen Da- ten der Neugebore- nen, keine Dokumen- tation der Behand- lung, Spalt- OP, Kompl- kationen, CI-Level 5 %</p> <p>Keine ex- terne Vali- dierung</p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
			Drop-out-Rate 17,86 %				<p>85,9 %, p = .112)</p> <p>Die Interventionsgruppe zeigte einen höheren Mittelwert für die Zufriedenheit mit der gesamten Spaltversorgung (p = .001)</p> <p>keine signifikanten Gruppenunterschiede in Bezug auf die mittlere Gesamtpunktzahl für Zufriedenheit mit Vorbereitung nach Entlassung (p = .315) und den Umgang mit Problemen (p = .919)</p>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Die Nachsorge durch spezialisierte Pflegekraft erleichtert die Expertise in der Spaltversorgung. Es besteht die Notwendigkeit einer engeren Zusammenarbeit zwischen Spaltteams und nicht-spezialisierten Pflegekräften in Geburtskliniken und Kindergesundheitszentren. Spaltteams mit dem Expertenwissen vor Ort haben daher eine zentrale Verantwortung für die Vermittlung von spaltspezifischem Wissen. Die verstärkte Nutzung digitaler Plattformen kann Möglichkeiten für den Wissensaustausch bieten.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: Heterogenität der inkludierten Patienten, Fragebögen nicht extern validiert, fehlende Dokumentation von Patientendaten</p>								
<p>Thompson RL, Thorson HL, Chinnadurai S, Tibusar RJ, Roby BB. Prenatal Consultation Outcomes for Infants With Cleft Lip With and Without Cleft Palate. Cleft Palate Craniofac J. 2022 Apr 18:10556656221093174. doi: 10.1177/10556656221093174. Epub ahead of print. PMID: 35437035. Retrospektive Fallserie</p>	<p>N=160 Neugeborene mit CL/P</p>		<p>N/A</p>	<p>n=26 CL und n=54 mit CL/P pränatale Konsultation, nicht näher definiert</p>	<p>n=26 CL und n=54 CP keine pränatale Konsultation</p>	<p>Frühe Hospitalisation wegen Fütterungs- oder Wachstumsstörung Fütterungsschwierigkeiten Zeitpunkt der Korrektur-OP</p>	<p>Pat. mit pränataler Beratung hatten eine signifikant kürzere durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der NICU (4,6 ± 2,6 Tage vs 10,1 ± 6,8 Tage) (p = 0.05) Mehr Patienten in der Kontrollgruppe benötigten eine telefonische Ernährungsberatung (27 % (22/80) vs 13,7 % (10/73) mit</p>	<p>Keine Definition der Konsultation, retrospektiv, fehlende Dokumentation demografischer Daten der Mütter und Gewicht der Pat. Mit CL/P, Heterogenität der Patienten (syndromal vs nicht-syndromal,</p>
<p><b>Pro Arm</b></p>		<p>N=80</p>						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
							Konsultation) (p=0.03). Säuglingen mit pränataler Beratung weniger ungeplante KH-Aufenthalte (2,7% (2/73) vs 11,3% (9/80) der Kontrollpatienten) (p = 0.04) Säuglingen mit pränataler Beratung (n = 73) LSV eher (13,4 ± 0,9 Wochen vs Säuglinge in Kontrollgruppe (n = 80) 15,3 ± 2,1 Wochen) (p = 0.04).	Komorbiditäten vs keine Komorbiditäten)
Schlussfolgerungen der Autoren: Pränatale Beratung bei CL ± P führte zu einer kürzeren Hospitalisationsdauer bei frühen Krankenhausaufenthalten bezüglich Fütterungsschwierigkeiten, zu früheren Lippenspaltverschluss und zu einer geringeren Inanspruchnahme der Fütterungsklinik wegen Fütterungsschwierigkeiten Schlussfolgerungen des Begutachters: Retrospektiv, keine Verblindung, fehlende Daten, Heterogenität der Patienten								



#### 2.7.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 13.07.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 13.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, education

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 feeding\*

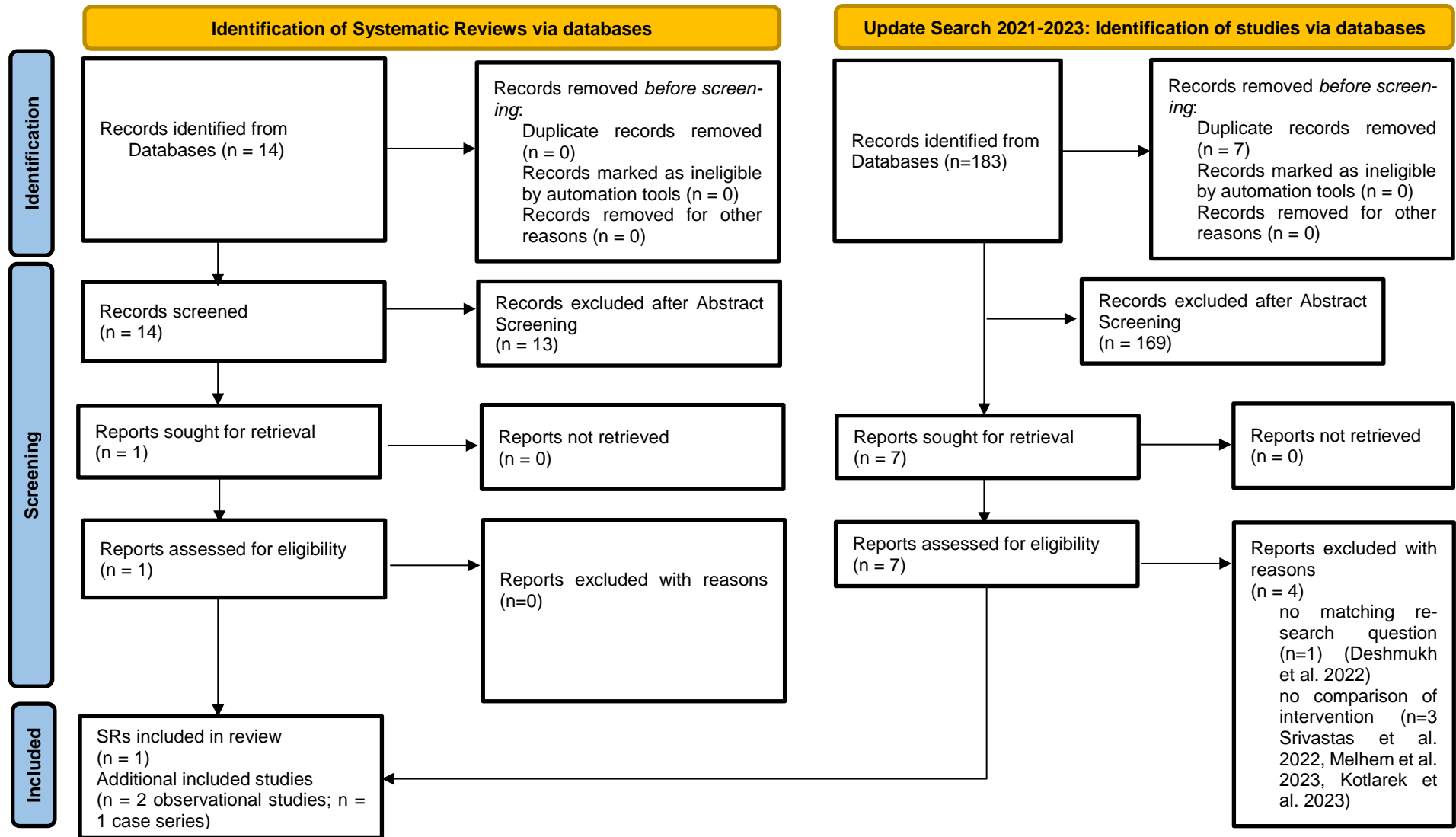
#5 #3 AND #4

#6 mother

#7 education



2.7.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.8 PICO 8

Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Neugeborene Pat. mit LKGF nach Lippenspaltverschluss	Stillen	Ernährung mit Flasche/Sonde/Tasse/Spritze	Wunddehiszenz, postoperative Komplikationen

### 2.8.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Matsunaka/2019</b> SR	moderat	nein	nein	nein	nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Wunddehiszenzen moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Postoperative Komplikationen
	Mehrheitlich RCTs inkludiert; teils unklarer RoB der Einzelstudien, unvollständige Berichterstattung z.B. über Patientenselektion, Studien mit kleiner Stichprobe. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Ranzer/2021</b> SR	moderat	nein	nein	nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Wunddehiszenzen
	Outcomebezogenes RCT und Non-RCT gleich; teils unklarer RoB der Einzelstudien, unvollständige Berichterstattung z.B. über Patientenselektion, Studien mit kleiner Stichprobe. Mit Meta-Analyse. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.8.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.8.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Matsunaka E, Ueki S, Makimoto K. Impact of breastfeeding and/or bottle-feeding on surgical wound dehiscence after cleft lip repair in infants: A systematic review. <i>J Craniomaxillofac Surg.</i> 2019 Apr;47(4):570-577. doi: 10.1016/j.jcms.2019.01.019. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30737178.</p> <p>Systematische Übersichtsarbeit</p>	<p>PubMed, CI-NAHL, EM-BASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and Mednar</p> <p>bis November 2017</p> <p>5 inkludierte Studien</p> <p>3 RCTs</p> <p>1 prospektive Kohortenstudie</p> <p>1 retrospektive Befragung</p>	<p>Weatherley-White RC, Kuehn DP, Mirrett P, Gilman JI, Weatherley-White CC. <i>Plast Reconstr Surg</i> 79(6): 879e887, 1987</p> <p>Darzi MA, Chowdri NA, Bhat AN. <i>Br J Plast Surg.</i> 1996 Jan;49(1):24-6. doi: 10.1016/s0007-1226(96)90182-4, PMID: 8705098</p> <p>Skinner J, Arvedson JC, Jones G, Spinner C, Rockwood J. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol</i> 42(2): 169e178, 1997</p> <p>Assunção AG, Pinto MA, Peres SP, Tristao MT. <i>Cleft Palate. Craniofac J</i> 42(4): 434e438, 2005</p>	<p>Gleiche Fütterungsmethoden, die präoperativ angewendet wurden (Stillen und/oder Flasche)</p>	<p>Alternative Fütterungsmethoden (spoon-, cup-, syringe-feeding)</p>	<p>Primär: Inzidenz chirurgischer Wunddehiscenzen innerhalb der ersten postoperativen Woche</p> <p>Sekundär: Wundheilungsstörungen (Schwellung, Blutung, Infektion), Gewichtszunahme</p>	<p>5 Studien (3 RCT, 2 Kohortenstudien) n = 342 Kinder mit LSV</p> <p>Wunddehiscenz: Keine Deshiscenzen in der Interventionsgruppe innerhalb einer Woche; zwei Fälle in der Gruppe der alternativen Fütterungsmethoden (Weatherley-White et al., Darzi et al.)</p> <p>Wundheilungsstörungen: Assuncao et al. und Augsornwan et al.: Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fütterungsgruppen. <i>Blutungen</i> direkt postoperativ in der Flaschen- gruppe (Assuncao et al.) und fünf Kinder mit Stillen/Flasche sowie zwei Löffel/Spritze, jedoch keine Blutung nach dem</p>	<p>Darzi et al. (1996): Keine Beschreibung Verblindung und Verteilungsmethode, zwei verschiedene OP-Techniken</p> <p>Assuncao et al. (2005): Keine Beschreibung der Verteilungsmethode/Verblindung, Drop-out-Rate 15</p> <p>Augsornwan et al. (2013): Keine Prüfer-Verblindung,</p> <p>Weatherley-White et al. (1987): Keine Beschreibung der Charakteristik der Gruppen, keine Beschreibung der Messmethoden der Ergebnisse, keine Berücksichtigung von Confoundern</p> <p>Skinner et al. (1997): Keine Beschreibung der Charakteristika der Gruppe, Ungleichverteilung Flasche/Tassenfütterung</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Augsornwan D, Surakunprapha P, Pattangtanang P, Pongpagatip S, Jenwitheesuk K, Chowchuen B. J Med Assoc Thai 96(Suppl. 4): S61eS70, 2013				<p>ersten POT <i>Infektionen</i> Assuncao et al. ohne Infektion, Augsornwan et al. mit zwei Infektionen in der Löffel/Spritzen-Gruppe</p> <p>Gewichtszunahme: Darzi et al. beschreibt Tendenz zur besseren Gewichtszunahme bei Stillen im Gegensatz zur Löffel-Gruppe ohne statistische Signifikanz zu erreichen (<math>p &gt; 0.01</math>). Nach 6 Wochen Durchschnittsgewicht der gestillten Gruppe signifikant höher als mit Löffelfütterung (<math>6.35 \pm 0.48</math> und <math>5.88 \pm 0.37</math> kg, t Wert = 3.36, <math>P &lt; 0.01</math>).</p> <p>Weatherley-White et al. beschreiben 28 % Gewichtszunahme des präoperativen Gewichts bei Stillen vs 17 % bei Löffel/Spritze einen Monat post-op. Drei Monate post-op Stillen mit 67 % Gewichtszunahme gegen-</p>	Keine Empfehlung für zukünftigen Studien zu dieser Frage durch Autor*innen: Inzidenz bei 0 %, alternative Fütterungsmethoden sind bis dato ohne Benefit, schnellere Gewichtszunahme bei Stillen/Flasche

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
						<p>über präoperativem Ge- wicht vs 43 % der Löff- fel/Spritzen-Gruppe.</p> <p>Zusammenfassung: Die Daten deuten darauf hin, dass bei Säuglingen, die weiterhin gestillt oder mit der Flasche gefüttert werden, im Vergleich zu Säuglingen, die mit alter- nativen Methoden er- nährt werden, kein er- höhtes Risiko für eine chi- rurgische Wunddehiszenz nach einer Lippenspalten- reparatur besteht.</p>	
<p>Ranzer M, Daniele E, Purnell CA. Perioperative Management of Cleft Lip Repair: A Meta-Analysis and Clinical Practice Guideline. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2021 Oct;58(10):1217-1225. doi: 10.1177/1055665620984909. Epub 2021 Jan 5. PMID: 33401938.</p> <p>Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse</p>	<p>Fragebezo- gen 6 inkludi- erte Studien</p> <p>3 RCTs</p> <p>1 prospektive Kohortenstu- die</p>	<p>Weatherley-White RC, Kuehn DP, Mirrett P, Gilman JJ, Weather- ley-White CC. <i>Plast Reconstr Surg</i> 79(6): 879e887, 1987</p> <p>Darzi MA, Chowdri NA, Bhat AN. <i>Br J Plast Surg.</i> 1996 Jan;49(1):24-6. doi: 10.1016/s0007-</p>	<p>Gleiche Füt- terungsme- thoden, die präoperativ angewen- det wurden (Stillen und/oder Flasche)</p>	<p>Alternati- ve Fütte- rungsme- thoden (spoon-, cup-, sy- ringe-fee- ding)</p>	<p>Inzidenz chi- rurgischer Wunddehis- zenzen nach LSV</p>	<p>Kein Hinweis auf ver- mehrte Wunddehiszen- zen bei Nahrungsauf- nahme mit Stillen/Flasche in Meta-Analyse (OR: 0.61, 95% CI = 0.19-1.95, P = .277)</p>	<p>Eine Abkehr von der Be- schränkung der postopera- tiven Ernährung wird wahr- scheinlich nicht zu mehr Komplikationen führen und kann die Zufriedenheit von Patienten und Familien ver- bessern. Die vorhandene Li- teratur unterstützt die Pra- xis, das Stillen oder die Fla- schennahrung unmittelbar</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	<p>1 retrospek- tive Beobach- tungsstudie</p> <p>1 retrospek- tive Befra- gung</p> <p>Studien ver- öffentlicht zwischen 1970 und 2020 mit ver- gleichenden Daten</p>	<p>1226(96)90182-4, PMID: 8705098</p> <p>Skinner J, Arvedson JC, Jones G, Spinner C, Rockwood J. Int J Pe- diatr Otorhinolaryn- gol 42(2): 169e178, 1997</p> <p>Assunção AG, Pinto MA, Peres SP, Tristao MT. Cleft Palate. Cra- niofac J 42(4): 434e438, 2005</p> <p>Augsornwan D, Sura- kunprapha P, Pattang- tanang P, Pongpagatip S, Jen- witheesuk K, Chowchuen B. J Med Assoc Thai 96(Suppl. 4): S61eS70, 2013</p> <p>Cohen M., Marschall M. A., Schafer M. E. (1992). Journal of Craniofacial Surgery, 3(1), 30-32. Crossref. PubMed.</p>					nach einer Lippenspalten- operation zu erlauben.

### 2.8.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 10.07.2023 sowie PubMed und Cochrane am 12.07.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 12.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip

#1 cleft lip

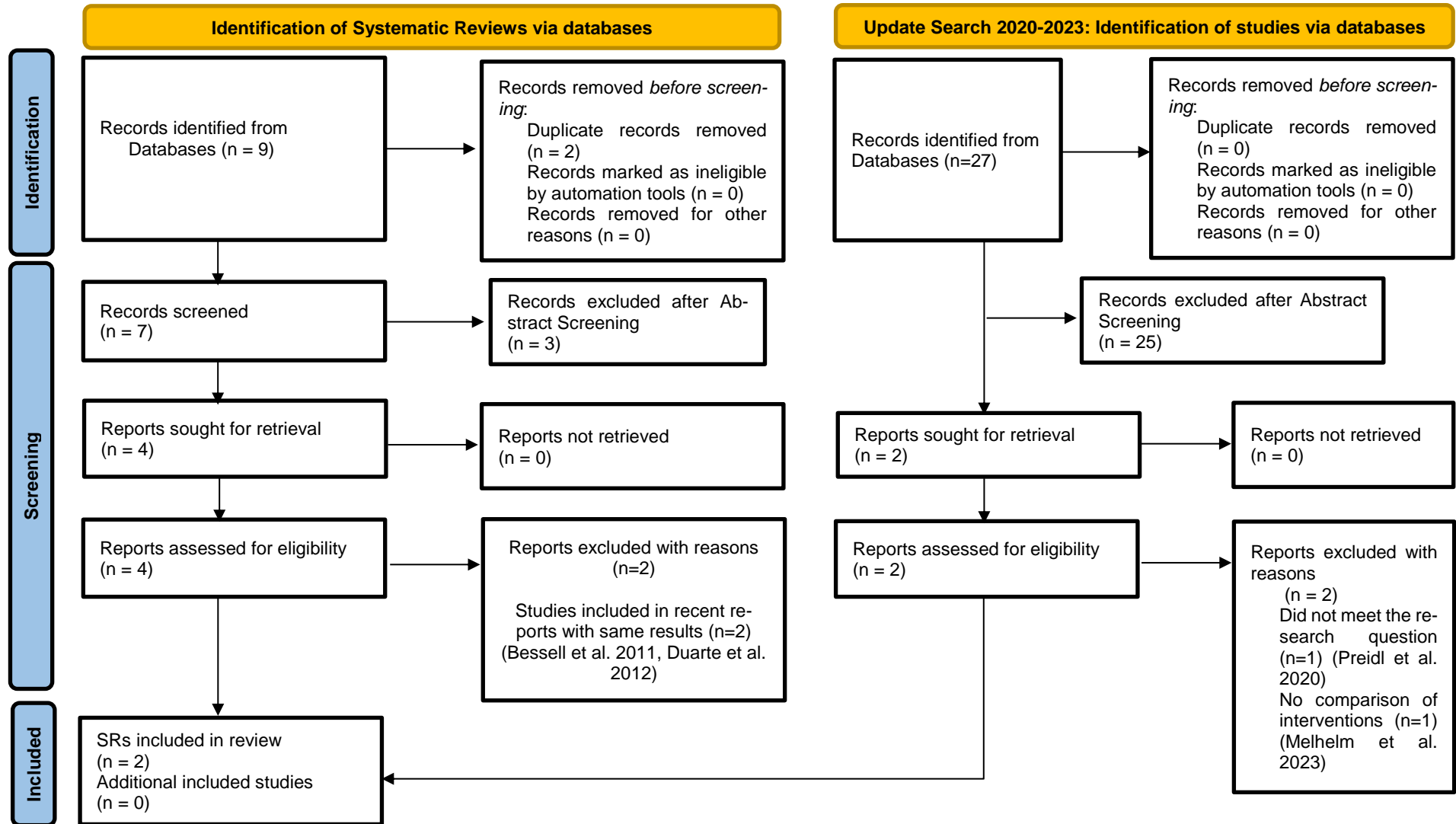
#2 postoper\*

#3 #1 AND #2

#4 feed\*

#5 #3 AND #4

2.8.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart





## 2.9 PICO 9

Welche Ernährungsform führt zu den niedrigsten Raten an Wunddehiszenzen und postoperativen Komplikationen nach Gaumenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Pat. mit LKGF nach GSV	Stillen	Ernährung mit Flasche/Sonde/Tasse/Spritze	Wunddehiszenz, postoperative Komplikationen, Schmerzepisoden, benötigte Analgesie

### 2.9.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.9.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz					Quality Rating nach GRADE und Studienendpunkt
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Duarte/2016 SR	gering	ja	ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Analgesie sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: postoperative Komplikationen
Fragebezogen gleich RCT und Non-RCT; Indirektheit durch Unterschiede in der Intervention (kein Stillen), Heterogenität, geringe Fallzahlen. Abwertung um eine Stufe.						

2.9.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz					Quality Rating nach GRADE und Studienendpunkt
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Cohen/1992 Beobachtungsstudie	hoch	nein	nein	ja	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: postoperative Komplikationen
	starke Einschränkungen aufgrund hohen Risk of bias, methodische Ungenauigkeiten und fehlenden Report an Patientendaten. Abwertung um eine Stufe.					

### 2.9.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

#### 2.9.3.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl/ Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Duarte, Giesse Albeche; Ramos, Ramon Bossardi; Cardoso, Maria Cristina de Almeida Freitas (2016):  Feeding methods for children with cleft lip and/or palate: a systematic review. In: <i>Brazilian journal of otorhinolaryngology</i> 82 (5), S. 602–609. DOI: 10.1016/j.bjorl.2015.10.020.	Insgesamt 11 Studien eingeschlossen  Fragebezogen 4 Studien:  2 high-quality RCTs  1 Outcome-Studie  1 Kohortenstudie	Trettene Ados S, Mondini CC, Marques IL. <i>Rev Esc Enferm USP.</i> 2013;47:1298-304.	Becher	Löffel	Husten, Fütterungszeit, Nahrungsvolumen, Sicherheitsgefühl der Pflegenden, Verschlucken	Löffel: weniger Nahrungsverlust durch Lippen und mehr Nahrungsvolumen	Kent/2009: Geringe Fallzahl, lack of blinding  Hughes/2013: Geringe Fallzahl, lack of blinding  Heterogenität, geringe Fallzahlen, Verzerrungspotential durch fehlende Verblindung, keine Meta-Analyse
		Kim EK, Lee TJ, Chae SW. <i>J Craniofac Surg.</i> 2009;20 Suppl. 2:1886-8.	Flasche	Löffel, Becher, Spritze	Komplikationen (Blutung, Schwellung, Wunddehiszenz), Gewichtszunahme, Sedierungsmittel	Sedierungsbedarf und Gewichtszunahme in beiden Gruppen gleich  Flasche: Mehr Nahrungsvolumen am 6. POT	
		Kent R, Martin V. <i>Pediatr Nurs.</i> 2009;21:24-9.	Nasogastrialsonde	Flasche	Fütterung, Analgesie/Schmerz, Hospitalisationszeit	Sonde: weniger Analgesie, kürzere Hospitalisation  Flasche: mehr Flaschenverweigerung, mehr Schmerz, vermehrt Füttern und längere Fütterungszeiten	

Referenz Studientyp	Anzahl/ Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Hughes J, Lindup M, Wright S, Naik M, Dhese R, Howard R, et al. Nurs Child Young People. 2013;25:26-30.	Nasogastrolsonde	Orale Ernährung	Analgesie/Schmerz, iv Flüssigkeitssubstitution, Volumen der oralen Ernährung	Gleiche Anzahl Schmerzepisoden und Morphinbedarf  Sonde: höheres Nahrungsvolumen  Oral: höherer iv Flüssigkeitsbedarf	

### 2.9.3.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Cohen, M., Marschall, M. A., & Schafer, M. E. (1992). Immediate Unrestricted Feeding of Infants Following Cleft Lip and Palate Repair. Journal of Craniofacial Surgery, 3(1), 30–32.	Insgesamt 80 konsekutive Patienten, die aufgrund unilateraler oder bilateraler Lippenspalte oder Gaumenspalte operiert wurden	N/A	Fütterung durch Sonde oder Spritze für 7 Tage nach Lippenspaltverschluss und für 10 Tage	Stillen oder Flaschenfütterung nach LSV direkt postoperativ,	Komplikationen	1 partielle Wunddehizienz der Lippe in „restricted-feeding“-Gruppe	Hohe methodische Ungenauigkeiten: Keine Angabe aller absoluten Zahlen, Mit-Gruppe

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
doi:10.1097/00001665-199207000-00011 Retrospektive Observationsstudie	Alter zwischen 4 Tagen und 12 Monaten			nach Gaumenspaltverschluss	nach GSV einen Tag postoperativ		2 postoperative Fisteln im Übergang Hart-/Weichgaumen	telwert oder Prozentangaben, p-Wert, Konfidenzintervalle
	LSV unilateral: Durchschnittsalter 7 Wochen (4 Tage bis 3 Monate)							
	LSV bilateral: Durchschnittsalter 5 Monate (2 bis 7 Monate)							
GSV Durchschnittsalter 8,5 Monate (3 Monate bis 12 Monate)								
		<b>Pro Arm</b>						
		Etwas 40 Patienten in der „restricted feeding“-Gruppe	Etwas 40 Patienten					

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren: Sofortige uneingeschränkte Nahrungsaufnahme zeigt keinen negativen Effekt auf das operative Endergebnis, zeigt keine erhöhte Rate an postoperativen Komplikationen und kann implementiert werden.</p> <p>Schlussfolgerungen des Begutachters: Methodische Qualität und Aussagekraft der Studie, externe Validität: starke Einschränkungen aufgrund hoher Risk of bias, retrospektives Studiendesign, methodische Ungenauigkeiten und fehlenden Report an Patientendaten</p>							

### 2.9.5 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 12.07.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 12.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft palate

#1 cleft palate

#2 postoper\*

#3 #1 AND #2

#4 feed\*

#5 #3 AND #4

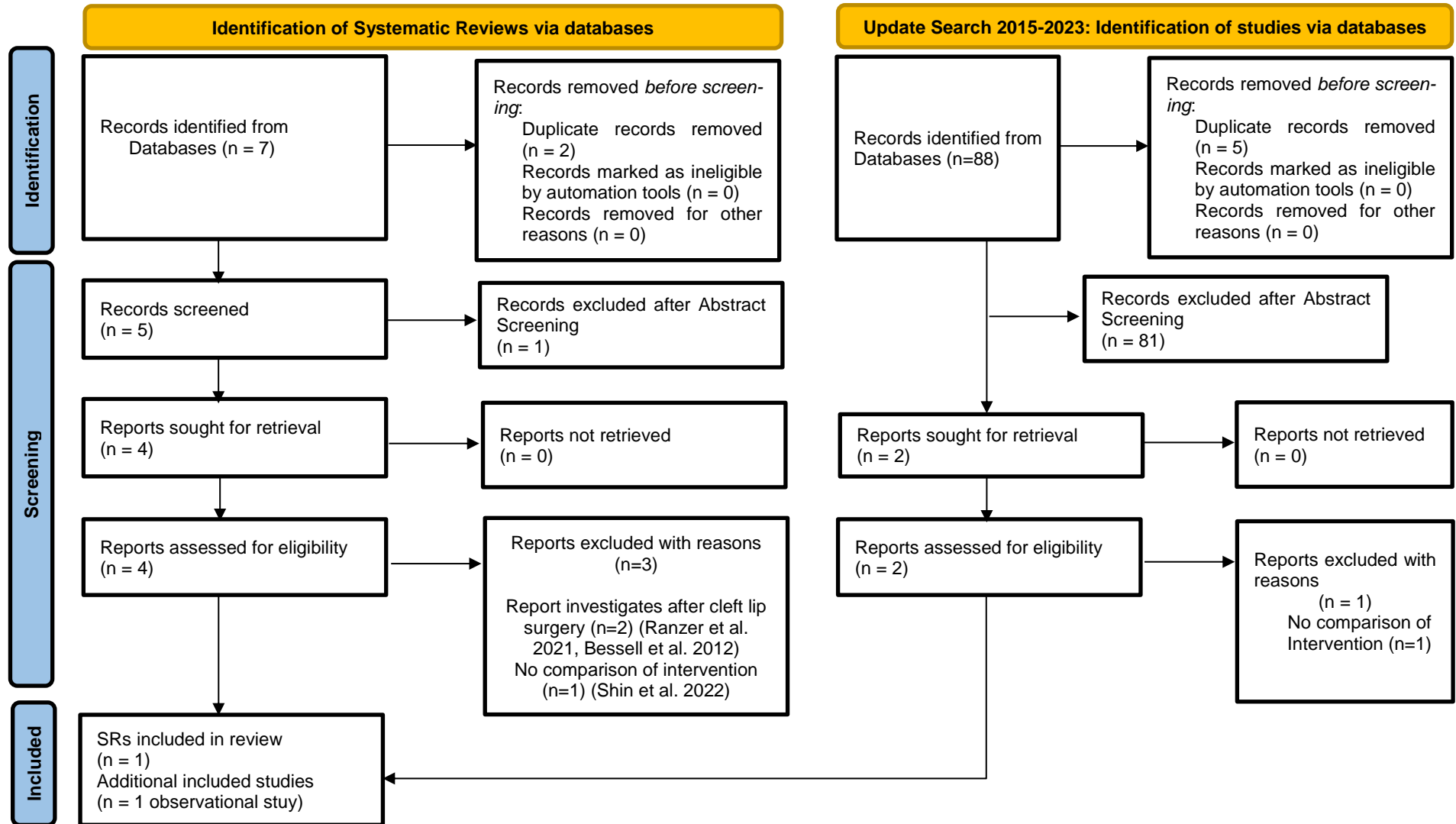
#8 practice

#9 knowledge

#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

#11 #5 AND #10

2.9.7 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart





## 2.10 PICO 10

Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit LKGF mit auffälligem Hörscreening eine therapeutische Intervention erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Neugeborene Pat. mit LKGF mit auffälligem Hörscreening und Paukenerguss ab Geburt	Zeitpunkt und Art der therapeutischen Intervention - Vergleich verschiedener Zeitpunkte	Zeitpunkte/Arten gegeneinander	Hörvermögen Sprachentwicklung Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankungen

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q25, S. 117-118).

### 2.10.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.10.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Stanton/2023</b> SR	Hoch	Ja	Ja	Nein	Nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankungen Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Mehrheitlich retrospektive Kohortenstudien, keine Metaanalyse, Heterogenität der Ergebnisse, unterschiedliche Follow-up-Intervalle, variierende Fragestellungen. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Chang/2022</b> SR	Gering	Nein	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankun- gen
	Geringe Heterogenität der Einzelstudien, Studiendesign der Einzelstudien nicht aufgeführt					

### 2.10.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit End- punktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogeni- tät/ Inkon- sistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Machado/2023</b> Retrospektive Kontrollstudie	Moderat	Nein	Nein	Nein	Nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebe- dürftigen Folgeerkrankungen
	Aufteilung in Fall- und Kontrollgruppe nach Vorliegen einer Mittelohrproblematik, deshalb stark variierende Gruppengrößen und Biasri- siko. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Frisina/2023</b>	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Retrospektive Kohortenstudie						Endpunkt: Hörvermögen
	Unklare Definition Intervention/Kontrolle, damit indirektheit, Zeitpunkt der „frühen“ Intervention mit 18-20 Monaten definiert, damit Indirektheit. Abwertung um eine Stufe.					
Iemura-Kashiwagi/2022 Retrospektive Kohortenstudie	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankungen
	Kleine Stichprobe, keine Kontrollgruppe. Relativ hohe Drop-out-Rate 18/94. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.10.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.10.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Stanton et al. (2023): Tympanostomy Tubes: Are They Necessary? A Systematic Review on Implementation in Cleft Care</p>	<p>23 eingeschlossene Studien (10926 eingeschlossene Patienten)  (13 retrospektive Kohortenstudien 4 retrospektive Fallserien 3 Querschnittstudien 2 Fall-Kontroll-Studien 1 prospektive Kohortenstudie)</p>	<p>Inoue et al. Acta Otolaryngol. 2020;140(12):982-989.  Kuscu et al. J Cranio-Maxillofac Surg. 2015;43(10):2112-2115  Yang et al. Plast Reconstr Surg. 2019; 143(2):368e-374e.  Fitzsimons et al. Cleft Palate Craniofac J. 2017;54(1):80-89  Tengroth et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2017;97:102-108.  Kapitanova et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018(114):80-86  Ahn et al. Acta Otolaryngol. 2012;132(7):702-707.  Kim et al. Cleft Palate Craniofac J. 2017;54(6):650-655.</p>	<p>Zeitpunkt der Anlage von Paukenröhrchen  Frühe Paukenröhrchenanlage (Ventilation tube insertion – VTI), definiert als vor oder zum Zeitpunkt des GSV</p>	<p>Späte Paukenröhrchenanlage, definiert als nach dem Gaumenspaltverschluss</p>	<p><u>Primär</u> Hörvermögen und Sprachentwicklung  <u>Sekundär</u> 1) Auftreten/Rezidive von Paukenergüssen 2) Komplikationen der Röhrchenanlage</p>	<p><u>Primär</u> - kein Effekt des Zeitpunkts auf Hörvermögen (Kuscu et al.; Imbery et al.; Goudy et al.) - größere Hörminderung bei 4 oder mehr VTI (Goudy et al.) - schlechteres Outcome wenn kein VTI während Primär-OPs (Kapitanova et al.) - frühe VTI und GSV führen zu besserem Hörvermögen (Yang et al.) - frühe VTI zum Zeitpunkt des GSV führt zu besseren Hörschwellen (Tengroth et al.) - kein Einfluss auf das Hörvermögen (Kim et</p>	<p>Die meisten Studien fanden entweder keinen Einfluss des Zeitpunkts der VTI auf die Hör- oder Sprachergebnisse oder berichteten über schlechtere Ergebnisse bei frühzeitiger VTI, zusätzlich zu einer höheren Wahrscheinlichkeit von Komplikationen oder notwendiger Neuinsertion</p> <p>Prospektive RCTs fehlen und sollten zukünftig geplant werden, um unser Verständnis für den besten Zeitpunkt der VTI, Risiken und Patientenauswahl zu schärfen und Behandlungsprotokolle und Langzeit-Outcome zu verbessern!</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Kobayashi et al. Int J Pediatr Otorhino- laryngol2012;76(5):718- 721.</p> <p>Ezzi et al. Int J Pediatr Otorhino- laryn- gol2015;79(12):2243- 2247.</p> <p>Klockars and Rautio Int J Pediatr Otorhino- laryngol2012;76- (10):1481-1484.</p> <p>Koempel et al. Int J Pediatr Otorhinolaryn- gol2021;145:110744.</p> <p>Andrews et al. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2004;29(1):10-17.</p> <p>Brgoch et al. Eplasty. 2015;15(e32):298–302.</p> <p>Merrick et al. Br J Oral Maxillofac Surg. 2007;45(7):527-533.</p> <p>Rieu-Chevreu et al. Int J Pediatr Otorhinola- ryngol2019;120:1-5.</p>				<p>al.) - keine Unterschiede in der Sprachentwick- lung, Hörminderung in 6,3% nach VTI, keine Angabe zu Kon- trollgruppe ohne VTI (Kobayashi et al.)</p> <p><u>Sekundär</u> - häufigere VTI not- wendig bei früherer Insertion (Fitzsimons et al.) - häufigere VTI asso- ziiert mit Hörminde- rung (Ahn et al., Goudy et al, Kim et al., Yang et al.) - bei mehr VTI häufi- gere Myringoskle- rose, Perforationen, Retraktionen (Imbery et al)</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Garcia-Vaquero et al. BMC Pediatr. 2018;18(1):350.</p> <p>Reiter et al. Cleft Palate Craniofac J. 2009;46(6):598-602</p> <p>Shaffer et al. Cleft Palate Craniofac J. 2018;55-(3):389-395.</p> <p>Imberry et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2017;157(4):676- 682.</p> <p>Lethonen et al. J Craniomaxillofac Surg. 2016;44-(4):460-464.</p> <p>Knapik and Saliba Int J Pediatr Otorhino- laryngol2012;76-(2):278- 283.</p> <p>Goudy et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;134(6):946- 948.</p>					
Chang et al. (2022):	9 einge- schlossene Studien	Wang et al. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2019, 33, 647–650	Insertion von Paukenröh- rchen (VTI) zum Zeitpunkt des	Keine Insertion von Pauken- röhrchen zum	<u>Primär</u> Abwesenheit von Paukener- güssen (Otitis	<u>Primär</u> Signifikant weniger Paukenergüsse nach	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Efficacy of Ventilation Tube Insertion with Palatal Repair for Otitis Media in Cleft Palate: Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis	(Studiendesign nicht aufgeführt)	<p>Li et al. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2015 , 33, 259–262</p> <p>Huang et al. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2012, 26, 1017–1019</p> <p>Zheng et al. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2003, 21, 28–30</p> <p>Xu et al. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi 2003, 38, 269–270.</p> <p>Fu et al. J. Clin. Med. Off. 2000, 28, 42–44.</p> <p>Robson et al. J. Laryngol. Otol. 1992, 106, 788–792</p> <p>Subarebic et al. Vojnosanit. Pregl. 2018, 75, 253–259.</p> <p>Dhillon et al. J. R. Soc. Med. 1988, 81, 710–713.</p>	Gaumenspaltverschlusses	Zeitpunkt des GSV	<p>media with ef-fusion OME)</p> <p><u>Sekundär</u> Komplikationen (Otorrhö)</p>	<p>VTI während GSV OR, 2.73;</p> <p>95% CI, 1.37 to 5.42; p = 0.004; I<sup>2</sup> = 84%)</p> <p>Subgruppenanalyse: kein Unterschied bzgl. Paukenergüssen wenn VTI nach GSV (Wang et al.)</p> <p><u>Sekundär</u> gepoolte Otorrhö-Rate 6% (Rate, 0,06; 95% CI, 0,02-0,2; I<sup>2</sup> = 89%)</p>	

2.10.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Machado et al. (2023) Cleft palate and ventilation tubes: a prophylactic dilemma Retrospektive Fall-Kontrollstudie	138 Patienten, 76 männlich, 62 weiblich		N/A	Röhrchenanlage zum Zeitpunkt des GSV	Keine Röhrchenanlage	1) Notwendigkeit der Röhrchenanlage im Lauf des Follow-Ups 2) Komplikationen assoziiert mit Röhrchenanlage	1) bei 56.5% der Patienten aus Gruppe 2 war keine Röhrchenanlage im Verlauf notwendig - bei 5,8% aus Gruppe 1 war eine erneute Anlage notwendig 2) Myringosklerosis (23.3%), Trommelfellperforation (10%), beides (3.3%) Otorrhö (30%)	Bei Fehlen einer Mittelohrproblematik sollte keine Röhrchenanlage erfolgen Patienten, bei denen keine Röhrchenanlage zum Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses erfolgt ist, sollten engmaschig HNO-ärztlich nachkontrolliert werden
	<b>Pro Arm</b>							
	Patienten mit Mittelohrproblematik (OME, rezidivierende akute Otitis media) und Röhrchenanlage während des Gaumenspaltverschlusses N=23	Patienten ohne Mittelohrproblematik zum Zeitpunkt des GSV und ohne Röhrchenanlage N=115						
Frisina et al. (2023):	285 konsekutive Fälle, 176 männlich, 109 weiblich		N/A	N/A	N/A	Hörvermögen bei der letzten Follow-Up-Untersuchung	Fehlen von VTI (früh): unabhängiger prognostischer Faktor	CAVE: frühe VTI ist hier als während des Hartgaumensverschlusses



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Hearing Status and Ventilation Tube at Time of Palatoplasty in Cleft Lip and Palate Patients: A Retrospective Study	Weichgaumenrekonstruktion mit 4 Monaten Lippen-/Nasenrekonstruktion mit 6 Monaten Hartgaumenrekonstruktion mit/ohne VTI mit 18 bis 20 Monaten (früh) Bei OME während Follow-Up: VTI (spät)  VTI (früh): n=75 (26.3%) VTI (spät): n=69 (24.2%)				(medianes Alter 16.2 Jahre)	nostischer Faktor für Hörreduktion (OR = 18.2; p = 0.0003, CI95% 1.46–35.90)  Erhöhtes Risiko für VTI (spät)	mit 18 bis 20 Monaten definiert!  Schlussfolgerung der Autoren: frühe VTI während Hartgaumenverschluss kann Hörverlust und entsprechenden Komplikationen vorbeugen, große RCTs empfohlen
Iemura-Kashiwagi et al. (2023):  Prognosis of otitis media with effusion in pediatric patients with cleft palate during language-acquisition period treated by simultaneous tympanostomy tube placement with palatoplasty  Retrospektive Kohortenstudie	94 Patienten mit VTI während der Gaumenrekonstruktion  76 Patienten eingeschlossen (150 Ohren)	18 Patienten (keine Follow-Up-Untersuchungen)	N/A	N/A	N/A	81% mit nur einmaliger VTI und ohne OME-Rezidiv während der ersten drei LJ  Verbleiben des ersten Paukenröhrchen <20.1 Mon. als Risikofaktor für OME-Rezidiv	Gute Mittelohrkonditionen während der Follow-Up-Periode (drei Jahre)

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Inter- vention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
	insgesamt						
						Spaltentität als relevanter Risi- kofaktor  Keine signifi- kanten Unter- schiede bzgl Komplikations- raten zwischen einmaliger und mehrfacher VTI	

#### 2.10.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 07.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 07.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip\*/complications, cleft palate\*/complications, middle ear ventilation/adverse effects, otitis media with effusion\*, hearing tests, hearing disorders/therapy

#1 cleft lip\*/complications

#2 cleft palate\*/complications

#3 #1 OR #2

#4 middle ear ventilation/adverse

#5 otitis media with effusion\*

#6 #4 OR #5

#7 hearing test

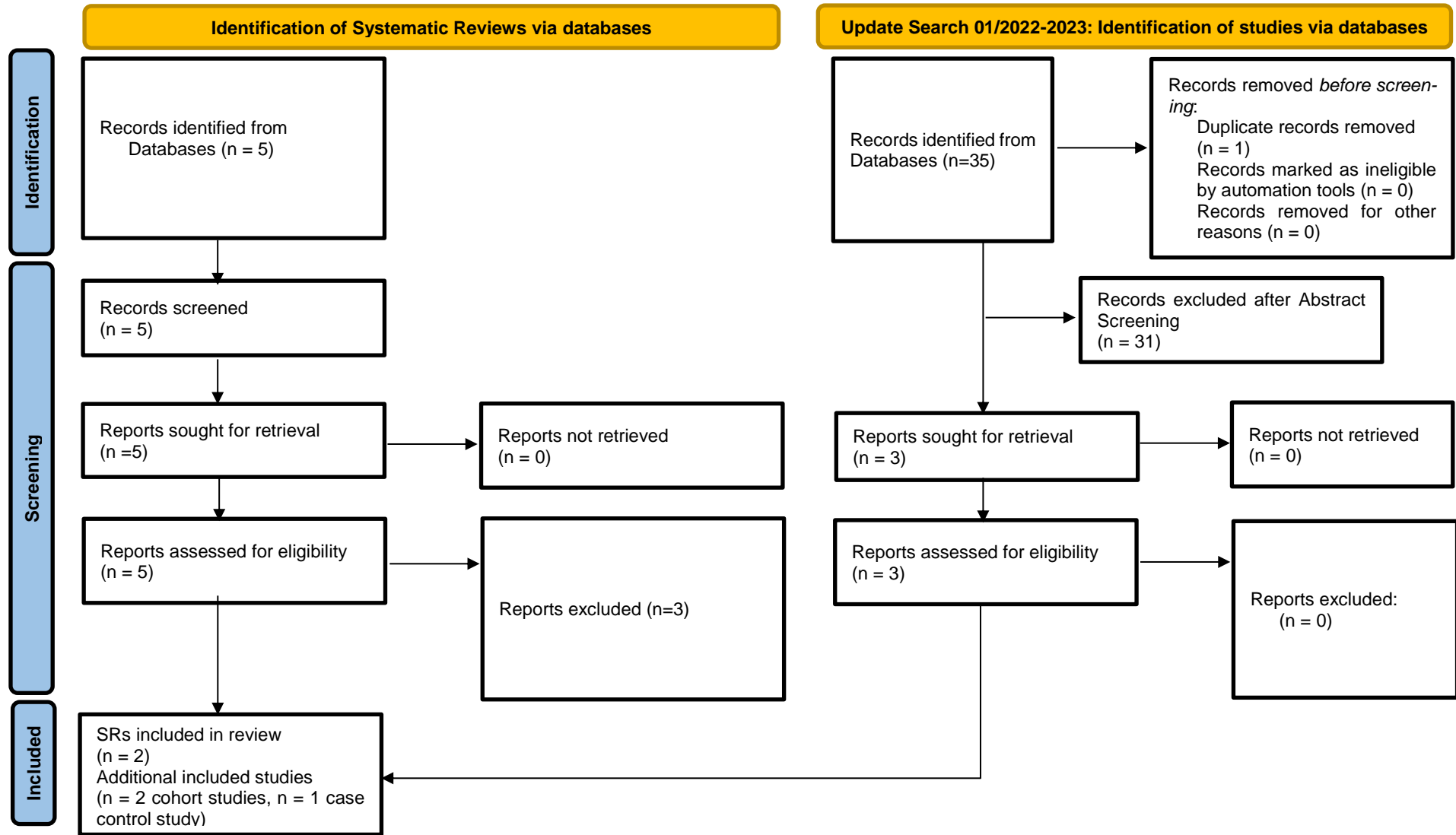
#8 hearing disorders/therapy

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

#11 #3 AND #8

2.10.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.11 PICO 11

Hat die frühzeitige Anlage von Paukenröhrchen bei Patienten mit LKGF einen Behandlungsvorteil?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Pat. mit LKGF vor der primären Rekonstruktion von Hart- und Weichgaumen	Probatorische/ frühzeitige Röhrchenanlage (vor dem sechsten Lebensmonat)	Röhrchen gemäß „regulärer“ Indikationsstellung, Röhrchen nach dem 6. Lebensmonat	Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankungen Hörvermögen Sprachentwicklung

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q25, S. 117-118).

### 2.11.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.11.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Felton/2018 SR	Gering	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Häufigkeit von Rezidiven/ therapiebedürftigen Folgeerkrankungen Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien; Heterogene Studiendesigns der Einzelstudien (unterschiedliche gemessene Outcomes, unterschiedliche Kontrollgruppen, unterschiedliche Zeitpunkte der Follow-up-Untersuchungen).					
<b>Ponduri/2009</b> SR	Hoch	Ja	Ja	Unklar	Nein	Sehr niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen Sehr niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien; Heterogene Ergebnisse und niedrige Qualität der Einzelstudien, Procedere zu Zeitpunkt/Indikationsstellung der Röhrenchenanlage in Primärliteratur unzureichend beschrieben, teils sehr kleine Stichproben ohne Power-Analyse, teils keine adäquaten Kontrollgruppen, häufig nur kurzfristige Ergebnisse und keine Auswertung von Sprachentwicklung. Abwertung um eine Stufe.					

### 2.11.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indi- rektheit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Davis/2020</b> Retrospektive Ko- hortenstudie	Gering	Nein	Nein	Ja	Nein	Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Häufigkeit von Rezidiven/ thera- piebedürftigen Folgeerkrankungen

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indi- rektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Kleine Gruppengröße					
<b>Shaffer/2017</b> Retrospektive Ko- hortenstudie	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung
	Selektionsbias bei Ausschluss von 153 Patienten, die keine logopädische Beurteilung erhalten hatten, Indirektheit bei unzureichend dokumentierter Kohortenbildung, Abwertung um eine Stufe.					

## 2.11.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.11.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Felton et al. (2018): Early Placement of Ventilation Tubes in Infants with Cleft Lip and Palate: A Systematic Review	6 Einzel- studien  (1 RCT 2 pros- pektive	Brgoch et al. Eplasty. 2015;15:e32  Klockars and Rautio Int J Ped Otolaryngol. 2012;76: 1481-1484.  Curtin et al. Arch Otolaryngol	Frühzeitige Einlage von Paukenröh- chen vor dem Zeit- punkt des Gau- menspaltverschlus- ses	1) Pau- kenröh- chen bei GSV 2) Pau- kenröh- chen nach	Primär 1. Prävalenz von OME präoperativ 2. Komplikationen der Paukenröh- chen (Otorrhö,	Primär 1. Prävalenz von OME im Mittel 94% bei allen unter- suchten Ohren 2. -2% Perforation, 3% Granulation bei 8-M-	Sehr hohe Prävalenz von Paukenergüssen vor dem Gau- menspaltverschluss

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	Kohortenstudien 2 prospektive Fall-Kontroll-Studien 1 retrospektive Kohortenstudie)	Head Neck Surg. 2009;135:748-751  Valtonen et al. Laryngoscope. 2005;115:1512-1516  Dhillon J R Soc Med. 88;81:710-713  Hubbard et al. N Engl J Med. 1985;312:1529-1534	(Alter 3-6 Monate)	GSV 3) Paukenröhrchen bei Kindern ohne LKGF 4) keine Kontrolle	Trommelfellrektionen, Granulation etc.)  Sekundär 1. Funktionsfähigkeit der Paukenröhrchen 2. Hörminderung (Schalleitung), Sprachentwicklung	Follow-up (Klockars&Rautio) - Otorrhö vor GSV 67% vs nach GSV 33% (Curtin et al.) - Retraktion Trommelfell im Vgl zu Pat. ohne LKGF 8% vs.18% Perforation 10% vs 3% (Valtonen et al.) - 20% Otorrhö, 6% Entfernung der Paukenröhrchen (Dhillon) - Retraktion/ Atelektase im Vgl zu späterer Intervention 15% vs 8%, Perforation 13% vs. 6%  Sekundär 1. -1.4 vs 0.7 Paukenröhrchen im Schnitt bei früher vs Anlage bei GSV (Brgoch et al.) -63% funktionsfähig vor GSV, 79% funktionsfähig 6 Mon. nach GSV (Curtin et al.) -wiederholte Anlage 69%	Hörergebnisse scheinen nach früher Röhrchenanlage vergleichbar mit Normalbevölkerung  Kein Vergleich von Paukenröhrchen vor GSV vs Paukenröhrchen zeitgleich zum GSV bezüglich Langzeit-Outcome



Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
						<p>in Studien- vs. 39% in Kontrollgruppe ohne LKGF (Valtonen et al.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 80% funktionsfähig im 2J-Follow-up (Dhillon)</li> </ul> <p>2.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- normale Audiogramme vor GSV (Curtin et al.)</li> <li>- normale Hörschwelle vergleichbar mit Nicht-LKGF-Kontrollgruppe nach 6 Jahren</li> <li>- bessere Hörergebnisse (nicht signifikant) und bessere Aussprache nach 8 Jahren im Vgl. zu späterer Myringotomie im Alter von 30 Mon.</li> </ul>	
<p>Ponduri et al. (2009):</p> <p>The Management of Otitis Media With Early Routine Insertion of Grommets in</p>	<p>18 Einzelstudien</p> <p>(1 RCT 3 prospektive</p>	<p>Potsic et al. Cleft palate J. 1979;16:56–58.</p> <p>Freeland and Evans Br J Plast Surg. 1981;34:142–143.</p>	<p>Routineinsertion von Paukenröhrchen bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten</p>	<p>1) anderes Ohr</p> <p>2) keine Routine-</p>	<p>Primär</p> <p>1. Grad der Schallleitungsschwerhörigkeit</p>	<p>Primär</p> <p>1. Hörminderung in 67% vor Röhrchen, 8% danach (Smith et al.)</p>	<p>Wenig Evidenz, um frühe Routine-Insertion von Paukenröhrchen zu stützen</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Children With Cleft Palate—A Systematic Review	Kohor- tenstu- dien 6 retro- spektive Kohor- tenstu- dien 8 Fallse- rien)	Gordon et al. Int J Pediatr Otorhino- laryngol. 1988;15:149– 156  Robson et al. J Laryngol Otol. 1992;106:788–792  Sheahan et al. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2002;27:494–500  Moller Acta Otolaryngol. 1981;92:521–528.  Zheng et al. Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. 2003;21:28–30.  Smith et al. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;111:423 – 429  Broen et al. Cleft Palate Craniofac J. 1996;33:127–133  Liu et al. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi. 2004;39:216– 218.  Hubbard et al. N Engl J Med. 1985;312:1529–1534.		Pauken- röhchen  3) Pau- kenröhr- chen bei GSV 4) keine Behand- lung  5) Kinder ohne LKGF  6) keine Kontrolle	Sekundär 1. mögliche Komplika- tionen 2. Allgemeine Ent- wicklung 3. Sprech- und Sprachentwicklung 4. Lebensqualität	Hörverbesserung in behan- delten Ohren, keine Verbes- serung bei Kontrollen (Liu et al.)  Kein Unterschied beim Hör- vermögen (Potsic et al.; Gor- don et al.; Robson et al.)  Besseres Hören bei früher Behandlung (Broen et al.)  Besserer Mittelohrstatus un- abhängig von Röhrenchenan- lage (Hormann et al.)  Sekundär 1. 68% Otorrhö, 38% OME >1 Monat (Paradise&Bluestone)  Viele mit Otorrhö, Vernar- bungen (Paradise, Gordon et al., Robson et al.)  Mehr Kompikationen, wenn Röhrenchen<2.LJ (Moller)  Mehr Komplikationen bei häufigerer Anlage (Sheahan et al., Hormann et al.)  2. Verhalten ohne Unter- schiede (Robson et al., Hub- bard et al.)	Weitere Studien er- forderlich

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Grieg et al. Laryngol Otol. 1999; 113:1068–1071.</p> <p>Shaw et al. J Craniomaxillofac Surg. 2003; 31:316–320</p> <p>Paradise and Bluestone Pediatrics. 1974;53:48– 54.</p> <p>Paradise Ann Otol Rhinol Laryn- gol Suppl. 1976;85:285– 288</p> <p>Frable et al. Laryngoscope. 1985;95:1044 –1046.</p> <p>Hormann et al. Dtsch Z Mund Kiefer Ge- sichtschir. 1991;15:149– 152.</p>				<p>3. 78% mit Sprachentwick- lungsverzögerung (Grieg et al.)</p> <p>Keine Verbesserung der Spra- che (Freeland et al., Robson et al.)</p> <p>Hören und Konsonantenaus- sprache besser, keine Unter- schiede bei der Sprache (Hubbard et al.)</p> <p>Bessere Sprache (Shaw et al.)</p> <p>4. /</p>	

2.11.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Davis et al. (2020): Change in Initial Tym- panostomy Tube Placement Timing Yields Decreased Bur- den of Care Without Increased Complica- tions in Patients With Cleft Lip and Palate  Retrospektive Ko- hortenstudie	Insgesamt 52 Patienten, Vergleich von altem und neuem Behandlungspro- tokoll		4 Patienten aus Gruppe 1 mit Auffällig- keiten im Neugebore- nen-Hörscreen- ing	Paukenröhrchen- einlage zum Zeit- punkt des Gau- menspaltver- schlusses	Pauken- röhr- chenein- lage zum Zeit- punkt des LSV	1) Hörsta- tus mit 1 und 2 Jah- ren  2) Häufig- keit von Komplikati- onen	1) Gruppe 1: normales Hören 1 Jahr: 19 (95%) von 20 2 Jahre: 16 (84.21%) von 19  Gruppe 2: normales Hören 1 Jahr: 19 (82.6%) von 23 2 Jahre: 22 (88%) von 25  - Kein signifikanter Unter- schied (p=0.1840 und p=0.3157)  2) Komplikationen  Signifikant weniger Otorrhö in Gruppe 1 vor GSV und insgesamt  Nach GSV kein signifikanter Unterschied	Kein Einfluss auf das Hörvermögen mit 1 und 2 Jahren bei spä- terer Einlage von Pau- kenröhrchen mit dem Gaumenspaltver- schluss, insgesamt signifikant weniger Episoden von Otorrhö
	<b>Pro Arm</b>							
	27 Patien- ten mit LKGF – Pauken- röhrchen- einlage zum Zeit- punkt des GSV  (neues Be- handlungs- protokoll)	25 Patien- ten mit LKGF – Pauken- röhrchen- einlage zum Zeit- punkt des LSV  (altes Be- hand- lungspro- tokoll)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Shaffer et al. (2017): The Impact of Tympanostomy Tubes on Speech and Language Development in Children with Cleft Palate Retrospektive Kohortenstudie	318 Patienten zwischen April 2005 und April 2015 152 Patienten mit isolierter Gaumenspalte 166 Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	N/A	Einfluss von Hörminderung, Röhrenchenanlage vor Gaumenspalverschluss, Anzahl der erhaltenen Paukenröhrenchen	N/A	Verzögerung der Sprachentwicklung	Hörverlust nach Röhrenchenanlage, aber nicht davor, war mit Sprachverzögerungen im Alter von 24 Monaten ( $P = .005$ ) und Sprachentwicklungsverzögerung ( $P = .048$ ) und Sprachklangproduktionsstörungen (SSPDs, $P = .040$ ) mit 5 Jahren assoziiert.  Hörminderung nach Röhrenchenanlage ( $P = .021$ ), Sprachentwicklungsverzögerungen ( $P = .025$ ), SSPDs ( $P = .003$ ), und velopharyngeale Insuffizienz ( $P = .032$ ) mit 5 Jahren und sprechverbesserte Operationen ( $P = .022$ ) waren mit häufigerer Röhrenchenanlage assoziiert	Anhaltende Mittelohrproblematik <u>nach</u> Röhrecheneinlage mit nachfolgender Hörminderung ist mit Sprachverzögerungen und assoziiert  Weder Hörminderung vor Röhrenchenanlage noch Zeitpunkt der Anlage hatten signifikante Auswirkung auf Sprachentwicklung

#### 2.11.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 07.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 07.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip\*/complications, cleft palate\*/complications, infant, middle ear ventilation/adverse effects, otitis media with effusion\*

#1 cleft lip\*/complications

#2 cleft palate\*/complications

#3 #1 OR #2

#4 middle ear ventilation/adverse

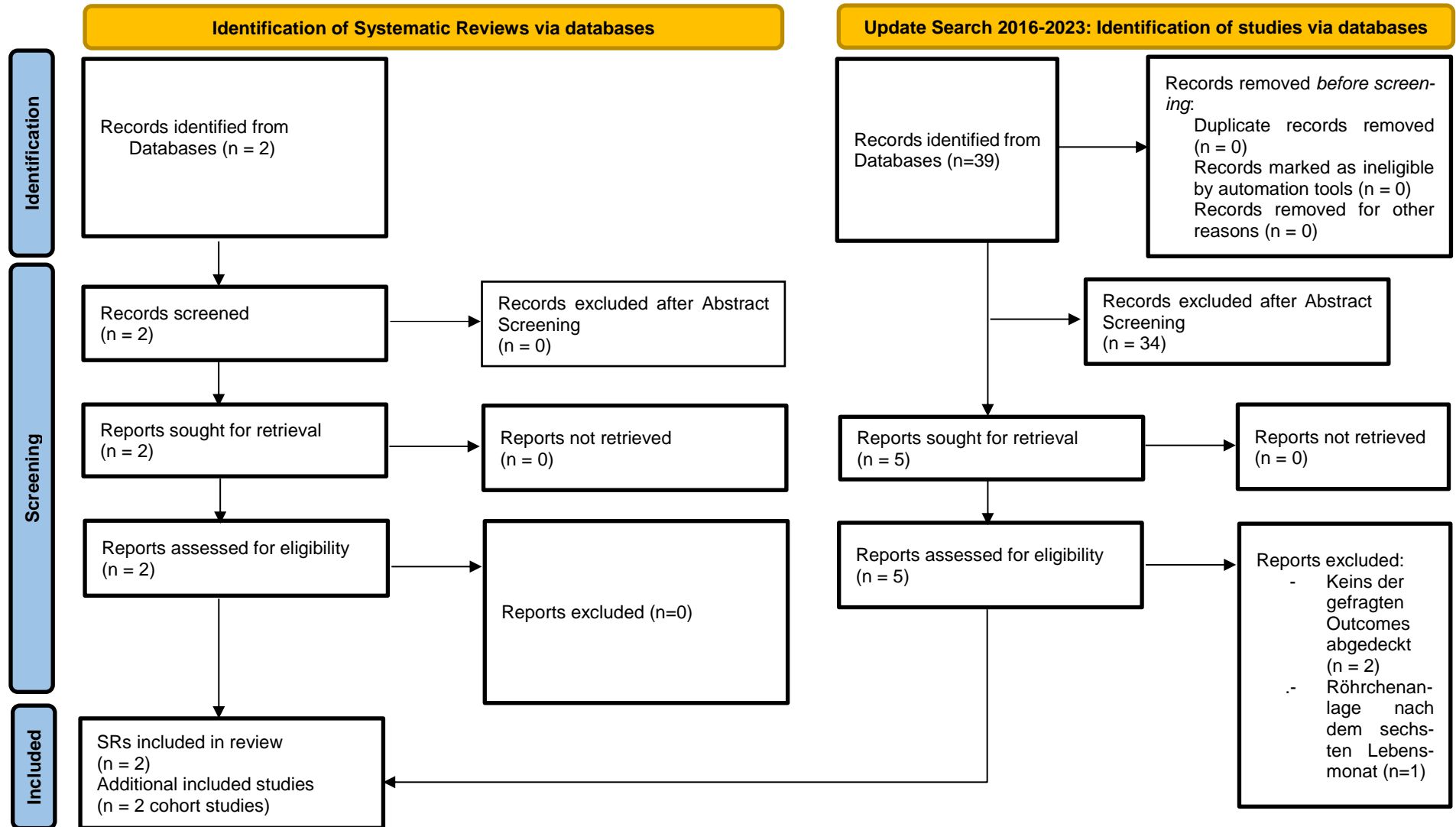
#5 otitis media with effusion\*

#6 #4 OR #5

#7 grommet\*

#8 #3 AND #6 AND #7

2.11.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.12 PICO 12

Welche Art der Paukenröhrchen ist bei Patienten mit LKGF und entsprechender Indikation zu bevorzugen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Neugeborene mit LKGF vor und nach primärer Velumplastik mit Paukenergüssen	Art der Drainageröhrchen diverse Arten gegeneinander	/	Therapieerfolg, Rezidivhäufigkeit, Häufigkeit von therapiebedürftigen Folgeerkrankungen

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q20, S. 116).

### 2.12.1 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 08.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 08.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, middle ear ventilation

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

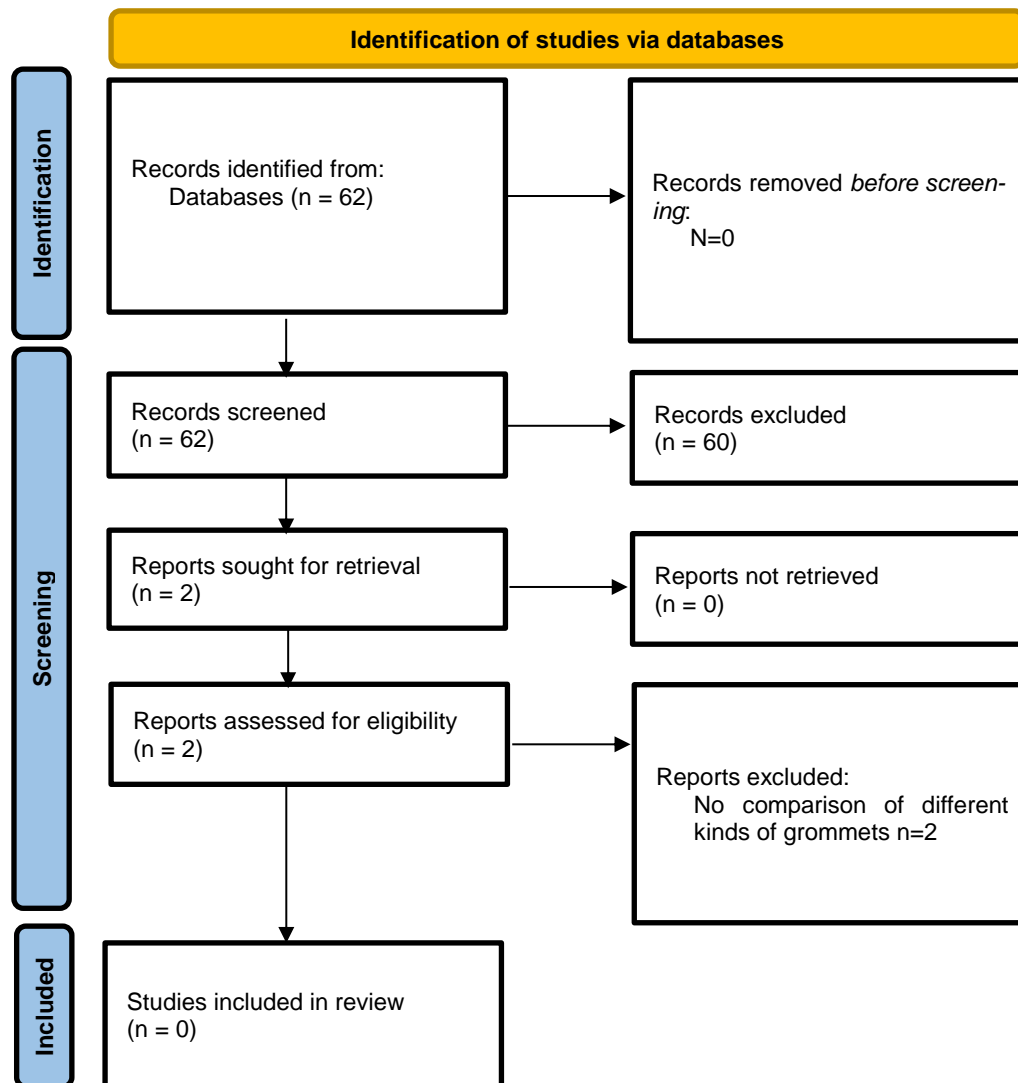
#4 middle ear ventilation

#5 grommets [tiab]

#6 #3 AND #4 AND #5 -> #7 #3 AND (#4 OR #5)



### 2.12.2 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.13 PICO 13

<b>Soll, und wenn ja, wann soll eine pädaudiologische Untersuchung bei Patienten mit LKGF erfolgen?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Neugeborene/Kinder mit LKGF	Pädaudiologische/phoniatische Kontrolluntersuchung diverse Indikationen, Zeitpunkte, Umfang der Diagnostik	Kontrolluntersuchungen gegeneinander Indikationen gegeneinander Zeitpunkte gegeneinander	Behandlungsbedürftiger Befund

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q21, S. 116-117).

## 2.13.2 Evidenztabelle (Quality Assessment)

### 2.13.2.1 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indi- rektheit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Ellis/2023</b> Retrospektive Kohorten- studie	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Behandlungsbedürftiger Befund
	Kleine Stichprobe, abgeleitete therapeutische Konsequenzen fragwürdig. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Horn/2021</b> Retrospektive deskriptive Auswertung	Gering	ja	Nein	Nein	Nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Behandlungsbedürftiger Befund
	Rein deskriptive Auswertung, syndromale Patienten eingeschlossen. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.13.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.13.4.1 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Inter- ven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Ellis et al. (2023): An Enhanced Audio- logic Protocol for Early Identification of Conductive Hearing Loss in Patients with Cleft Palate  Retrospektive Ko- hortenstudie	64 Patienten		N/A	Intensi- viertes Scree- ning	Keine zusätz- lichen Kon- trollen	Anzahl der Pati- enten mit inter- ventionsbedürf- tiger Schwerg- hörigkeit vor dem 9. LM	68% der Patienten mit unauffälli- gem Neugeborenen-Screening ha- ben Schallleitungsschwerhörigkeit vor dem 9. Lebensmonat	Intensiviertes Protokoll mit routinemäßiger diagnosti- scher ABR im Alter von 3 Monaten soll Früherken- nung und Interventions- strategien und somit mög- licherweise die audiometri- schen Ergebnisse verbes- sern  <b>Kommentar: therapeuti- sche Konsequenzen frag- lich</b>
	Pro Arm							
	38 Patien- ten mit in- tensivier- tem Scree- ning <9.Le- bensmo- nat	26 Patien- ten mit Kontrolle nach Stan- dard-Proto- koll (Kon- trolle vor GSV im 9.- 12. Lebens- monat)						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Inter- ven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Horn et al. (2021):</p> <p>Detecting Hearing Loss in Infants With a Syndrome or Craniofacial Abnormalities Following the Newborn Hearing Screen</p> <p>Retrospektive deskriptive Auswertung</p>	<p>Patienten mit kraniofazialen Anomalien oder Syndrom</p>	N/A	N/A	N/A	<p>Frequenz von permanenter Hörminderung</p>	<p>Permanente Hörminderung (PCHL) war häufiger bei auffälligem Neugeborenenhörscreening (51.20%), aber auch bei unauffälligem Screening war bei 27.47% später eine Hörminderung diagnostiziert worden (4.45% permanent, 23.02% Schallleitung), die dauerhafte Hörminderung war im allgemeinen geringer</p>	<p>Gaumenspalte und Pierre-Robin-Syndrom waren mit die häufigsten Diagnosen bei permanentem Hörverlust</p> <p>-Kinder, bei denen ein Syndrom/eine kraniofaziale Anomalie festgestellt wurde, profitieren von frühzeitiger audiologischer Diagnostik, unabhängig vom Ergebnis des Neugeborenen-Hörscreenings</p>

### 2.13.5 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 10.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 10.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, middle ear ventilation, audiology, hearing test

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

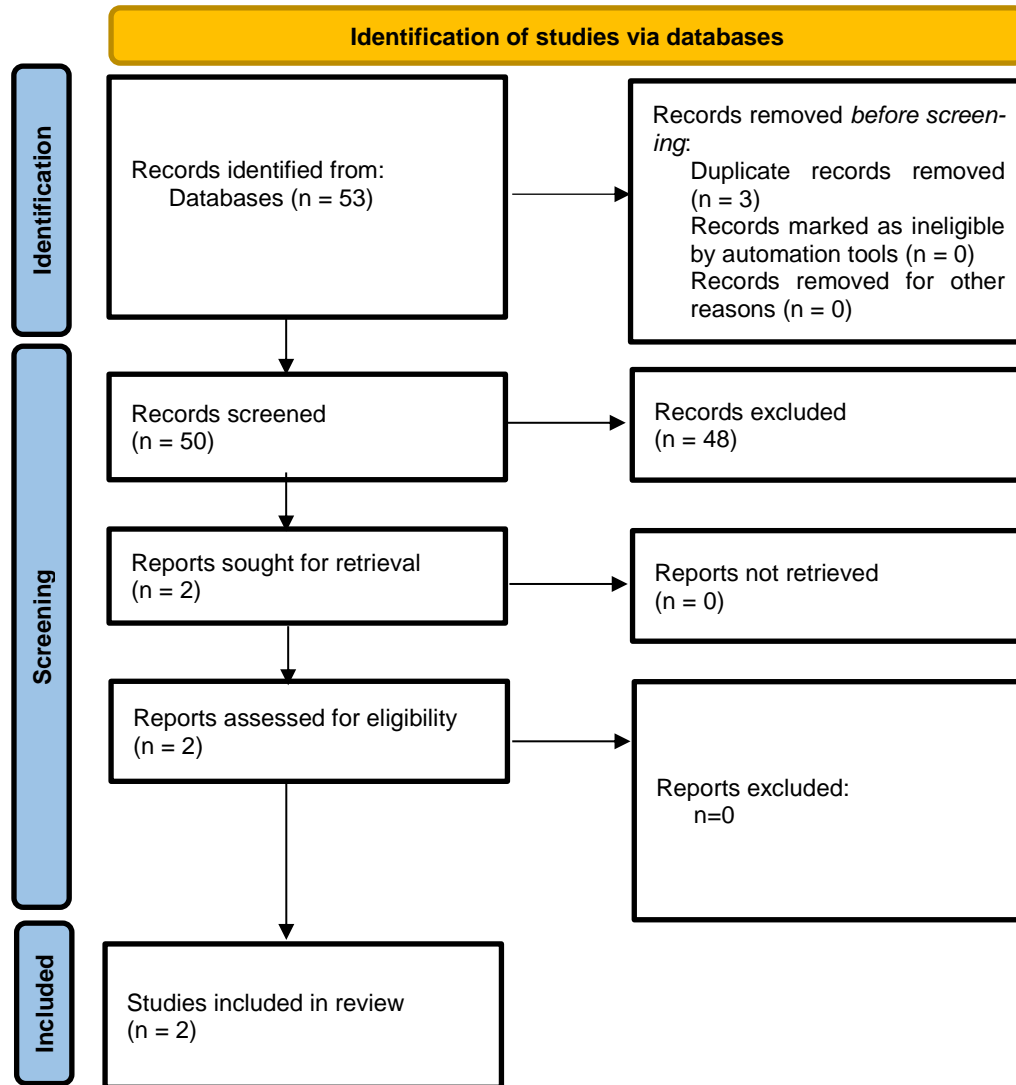
#4 audiology

#5 hearing test

#6 audiology OR hearing test

#7 #3 AND #6

### 2.13.7 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.14 PICO 14a

Welcher Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Neugeborene mit LKGF (mit Velumspalte)	Zeitpunkt des Gaumenspaltverschlusses	Altersgruppe	Physiologische Mittelohrbelüftung, Mittelohrkomplikationen, Hörvermögen, dauerhafte Beeinträchtigung

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q23, S. 117).

### 2.14.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.14.1.1 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Mirashrafi/2022 Querschnitt	moderat	ja	ja	unklar	nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Mittelohrkomplikationen Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen
	Geringe Stichprobengröße, ungenaue Definition der Kontrollgruppe und damit Indirektheit. Abwertung um eine Stufe.					
Azman/2020 Querschnitt	moderat	ja	nein	unklar	nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Mittelohrkomplikationen



	Mängel im Studiendesign, retrospektive Untersuchung multipler Einzelfaktoren, möglicher Bias, kein Vergleich zu Altersgruppen. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Yang/2019</b> Retrospektive Kohortenstudie	gering	nein	nein	nein	nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen
	Retrospektive Auswertung verschiedener Einflussfaktoren, unzureichende Definition der Gruppen, kein Vergleich gegen Altersgruppe. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Lou/2018</b> Retrospektive Kohortenstudie	gering	ja	ja	unklar	nein	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen
	Retrospektive Auswertung, geringe konkrete Relevanz, da sehr hohes Alter bei Primäroperation, kein Vergleich gegen Altersgruppe. Abwertung um eine Stufe.					

### 2.14.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

#### 2.14.3.1 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Mirashrafi et al. (2022): Middle Ear Status in Cleft Lip and Palate Patients: A Five-Year Follow-Up Querschnittstudie	40 Kinder nach Weichgaumenrekonstruktion mittels Sommerlad-Technik		N/A	HNO-Kontrolle nach 5 Jahren	N/A	Otologisches Outcome	Keine signifikanten Unterschiede zwischen frühem und spätem GSV bzgl. otologischem Outcome, Zeitpunkt und Häufigkeit der VTI	Keine klare Definition der Vergleichsgruppen, sehr geringe Qualität
Azman and Manuel (2020): Otological outcome in cleft lip and palate children with middle ear effusion Prospektive Kohortenstudie	102 Kinder mit LKGF und Paukenergüssen Alter 1 bis 18 Jahre		7 Patienten (unvollständige Nachuntersuchungen)	Otologische Untersuchung - Kinder <4 J. otoakustische Emissionen (DPOAE) - Kinder >4 J. Reintonaudiometrie (PTA)	N/A	Otologisches Outcome  Retrospektive Untersuchung multipler möglicher Einflussfaktoren	Früher GSV: normales Hörvermögen in 62,7 % der Ohren (p < 0,01)  Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Spaltentitäten  Später GSV: höhere Inzidenz von pathologischen Befunden (70%, p>0.05)	Früher GSV führt zu günstigem Hörergebnis  VTI soll sorgfältig abgewogen werden, um Langzeitfolgen zu vermeiden
	55 Kinder mit frühem GSV vor Abschluss des	34 Kinder mit spätem GSV						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	ersten Le- bensjahrs	13 zum Un- tersuchungs- zeitpunkt noch ausste- hend						
Yang et al. (2019): Prognostic Factors for Hearing Outcomes in Children with Cleft Lip and Palate	90 Patienten nach primärer Gaumenrekonstruktion und VTI		N/A	N/A	N/A	Auswertung verschiedener Einflussfaktoren auf das audiolo- gische Outcome  - Alter bei GSV - Alter bei erster VTI - häufigere VTI - Art der Fehlbil- dung	medianer Reinton-Mittel- wert von Gruppe 1 war 17,50 dB (Inter-Quartils- bereich, 11,25 bis 23,75 dB) - signifikant niedriger als in Gruppe 2 (20,00 dB, Interquartil-Bereich, 17,19 bis 30,31 dB (p = 0,007)	Alter bei Gau- menspaltverschluss und Häufigkeit der VTI werden als signifi- kante prognostische Faktoren für das Hör- vermögen betrachtet
Retrospektive Ko- hortenstudie	<b>Pro Arm</b>							
	63 Kinder mit frühem GSV (vor Ab- schluss des ersten Le- bensjahres)	27 Kinder mit spätem GSV (nach Ab- schluss des ersten Le- bensjahres)						
Lou et al. (2018): The Effects of Age at Cleft Palate Repair on	126 Patienten nach primä- rem Gaumenspaltverschluss  Gruppe 1 (OP mit 1-3 Jah- ren): 73 Patienten		N/A	Audiologische Untersuchung	N/A	Auswertung von Mittelohrfunk- tion, Hör-	Hörstörungen bei 2,0% (3/146) der Gruppe I, 12,1% (7/58) der Gruppe II, 37,5% (12/32) der	Steigende Prävalenz von Mittelohrfehl- funktionen und Hör-

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Middle Ear Function and Hearing Level  Retrospektive Ko- hortenstudie	Gruppe 2 (OP mit 4-7 Jah- ren): 29 Patienten Gruppe 3 (OP mit 8-11 Jah- ren): 16 Patienten Gruppe 4 (OP mit 12 Jahren oder älter): 8 Patienten				schwelle abhän- gig von Alter beim GSV	Gruppe III und 43,7 % (7/16) der Gruppe IV	verlust mit zuneh- mendem Alter zum Zeitpunkt des GSV  Geringe Relevanz, da sehr hohes Alter bei Primär-OP

### 2.14.5 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 08.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 08.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft palate, middle ear ventilation, ear middle, otitis media with effusion, surgical procedures, operative

#1 cleft palate

#2 middle ear ventilation

#3 ear, middle

#4 otitis media with effusion

#5 #2 OR #3 OR#4

#6 surgical procedures, operative

#7 palatoplast\*

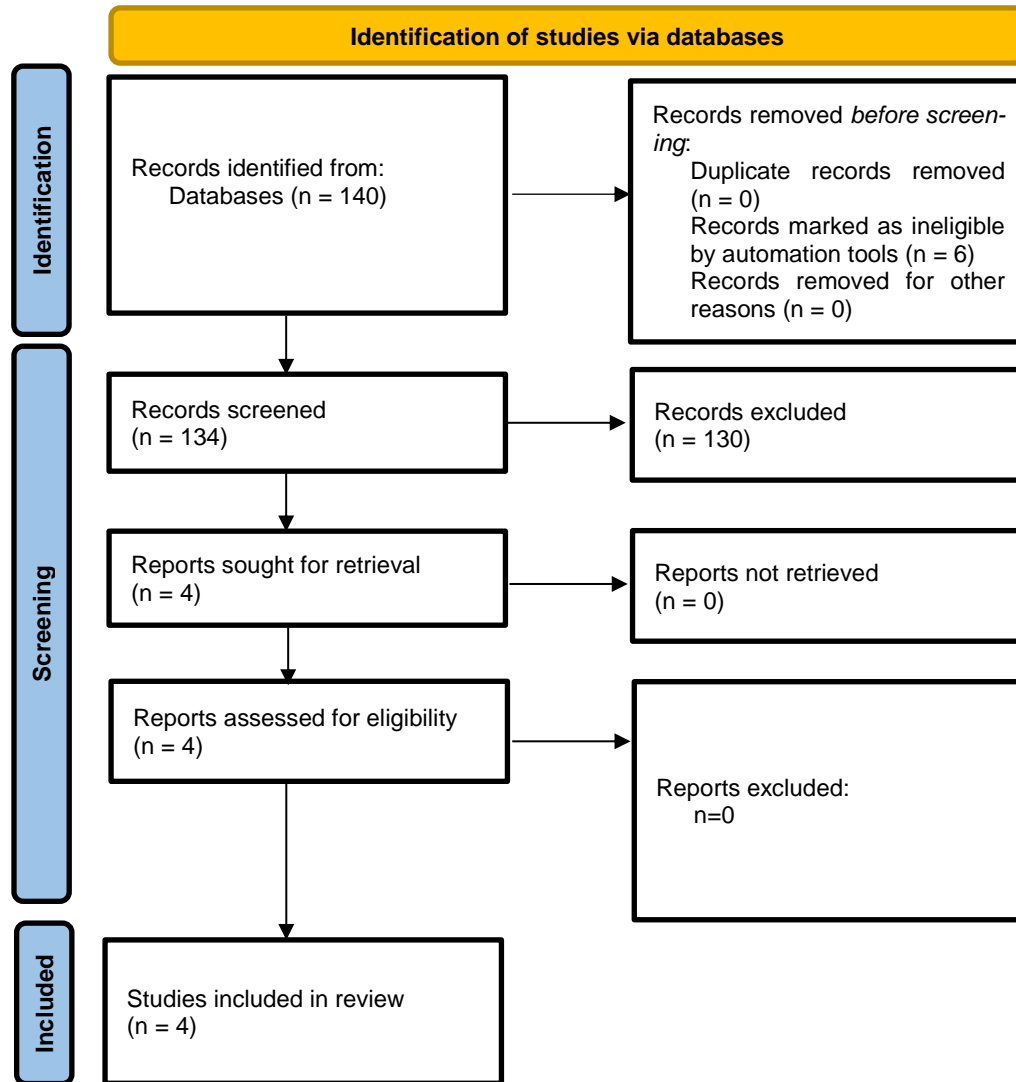
#8 veloplasty

#9 repair

#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

#11 #1 AND #5 AND #10

### 2.14.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.15 PICO 14b

Welche Technik des Gaumenspaltverschlusses bei Patienten mit LKGF erreicht das beste Outcome bezüglich des Hörvermögens?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Neugeborene mit LKGF (mit Velumspalte)	Technik des Gaumenspaltverschlusses	Andere Techniken	Physiologische Mittelohrbelüftung, Mittelohrkomplikationen, Hörvermögen, dauerhafte Beeinträchtigung

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q22, S. 117).

### 2.15.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.15.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Téblick/2019 SR	gering	nein	ja	nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Mittelohrkomplikationen
Kohortenstudien mit heterogenen Methoden, teils geringe Qualität und kleine Stichprobengröße der Einzelstudien.						

2.15.1.3 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Pollet/2022</b> Retrospektive Ko- hortenstudie	gering	nein	nein	nein	nein	Niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Mittelohrkomplikationen
	Relativ kleine Stichprobe.					

2.15.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

2.15.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Téblick et al. (2019): Effect of Cleft Palate Closure Technique on Speech and Middle Ear	23 einge- schlossene Studien  4 prospek- tive Kohor- tenstudien	Guneren et al. 2000  Hassen and Askar 2007  Spauwen et al. 1992  Wilson et al. 2017	Primäre Re- konstruktion des Gaumens – chirurgische Technik	Techni- ken ge- genei- nander	Kurz- und langfristiges klinisches Outcome bzgl. Sprache, Spre- chen und Mittelohr- funktion	<u>OME-Frequenz:</u> 4 Studien keine Unter- schiede zwischen Techniken, 1 Studie Kriens-Technik we- niger OME als Veau-Wardill- Killner (VWK) (Hassan and Asker)	Techniken nach Sommerlad und Fur- low waren mit der geringsten Prä- valenz von OME und geringster Anzahl von VTI assoziiert  Furlow-Gaumenplastik erzielte die bes- ten audiometrischen Ergebnisse



Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Outcome: A Systematic Review	19 retrospektive Kohortenstudien	Antonelli et al. 2011 Smith et al. 2008 Kappen et al. 2017a Kappen et al. 2017b Lithovius et al. 2015 Carrol et al. 2013 Musgrave et al. 1975 Dayashankara et al. 2011 Dong et al. 2012 Funayama et al. 2014 Vokurkova et al. 2000 Yamanishi et al. 2011 Yu et al. 2001				<p><u>Frequenz von VTI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- kein Unterschied zwischen Furlow und von Langenbeck (Antonelli et al.)</li> <li>- keine Unterschiede</li> <li>- geringere Frequenz nach Sommerlad als VWK (D'Andrea et al.)</li> <li>- Intravelare Veloplastik könnte Frequenz senken (Brgoch et al.)</li> <li>- geringere Frequenz bei Furlow im Vgl. zu 2-flap palatoplasty (Smith et al.)</li> <li>- geringere Frequenz bei Furlow und 2-flap-palatoplasty als bei von Langenbeck und VWK (Carroll et al.)</li> </ul> <p><u>Hörvermögen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- beste Ergebnisse bei Furlow (Antonelli et al., Carrol et al.)</li> <li>- stärkere Hörminderung bei VWK als von Langenbeck (Musgrave et al.)</li> <li>- keine Unterschiede (Lithovius et al.)</li> </ul>	<p>Sommerlad und Furlow-Technik sind bezüglich des Sprachergebnisses vorteilhafter als 2-Lappen-Palatoplastik, die Veau-Wardill-Kilner V-zu-Y-Pushback-Technik und die von Langenbeck-Palatoplastik</p> <p>Weitere RCTs werden empfohlen, um diese Ergebnisse zu bestätigen</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>D'Andrea et al. 2018</p> <p>Brgoch et al. 2015</p> <p>Dissaux et al. 2016</p> <p>Doucet et al. 2013</p> <p>Gunther et al. 1998</p> <p>Nadjmi et al. 2013</p>				<p><u>Sprache:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- schlechtestes Outcome bei VWK (Dissaux et al.)</li> <li>- bestes Outcome bei Sommerlad (Dissaux et al.; Doucet et al.)</li> <li>- schlechteres Outcome bei Malek Protokoll</li> <li>- bessere Ergebnisse bei Furlow als bei IVVP (Gunther et al.)</li> <li>- Furlow besser als von Langenbeck (Spauwen et al.; Vokurkova et al.; Yu et al.)</li> <li>- Furlow besser als 2-flap-palatoplasty (Dong et al.)</li> </ul> <p><u>Velopharyngeale Funktion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sommerlad besser als GSV ohne IVVP (Doucet et al.)</li> <li>- kein Unterschied zwischen Furlow und VWK (Yamanishi et al.)</li> <li>- Furlow besser als von Langenbeck (Yu et al., Spauwen et al.)</li> <li>- Furlow besser als 2-flap-palatoplasty (Dong et al.)</li> </ul>	

2.15.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Pollet et al. (2022): Otomicroscopic and functional outcomes after cleft palate repair via Sommerlad intravelar veloplasty vs. modified Veau-Wardill-Kilner push-back  Retrospektive Kohortenstudie	108 Kinder mit LKGF nach primärer Rekonstruktion		7 Patienten mit anderer OP-Technik	Modifizierte Veau-Wardill-Killner-Plastik oder Sommerlad intravelare Veloplastik, kein Unterschied bzgl. Alter zum OP-Zeitpunkt (12 Monate)	N/A	Mittelohrkomplikationen im Alter von drei Jahren (akute Otitis media, Mittelohrerguss, Trommelfellretraktion, Trommelfellperforation, Trommelfell-Atelektase und chronische Otitis media mit Cholesteatom)  Häufigkeit oronasaler Fisteln  Anzahl von Paukenröhrchen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- normale Mittelohruntersuchung nach Sommerlad 3,07 (95% Konfidenzintervall (95%CI): [1,52, 6,12]; <math>p &lt; 0,05</math>) mal wahrscheinlicher als nach VWK</li> <li>- Mittelohrerguss nach VWK signifikant höher als nach Sommerlad IVVP (40,7 % im Vergleich zu 26,7 % - <math>X^2(1) = 4,38, p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- signifikant höhere Anzahl von Reinsertion (VTI) (<math>X^2(2) = 12,22, p &lt; 0,05</math>)</li> <li>- signifikant höhere Inzidenz von oronasalen Fisteln festgestellt (53,5% vs. 17,2%, <math>X^2(1) = 14,75, p &lt; 0,05</math>) - signifikant mit einem höheren Bedarf an VTI-Reinsertion assoziiert (<math>X^2(1) = 7,34, p &lt; 0,05</math>).</li> </ul>	Besseres Mittelohr-Outcome und weniger oronasale Fisteln nach Sommerlad-Technik im Vergleich zu modifizierter Veau-Wardill-Killner-Technik
	Pro Arm							

#### 2.15.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 08.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 08.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft palate, middle ear ventilation, ear middle, otitis media with effusion, surgical procedures, operative

#1 cleft palate

#2 middle ear ventilation

#3 ear, middle

#4 otitis media with effusion

#5 #2 OR #3 OR#4

#6 surgical procedures, operative

#7 palatoplast\*

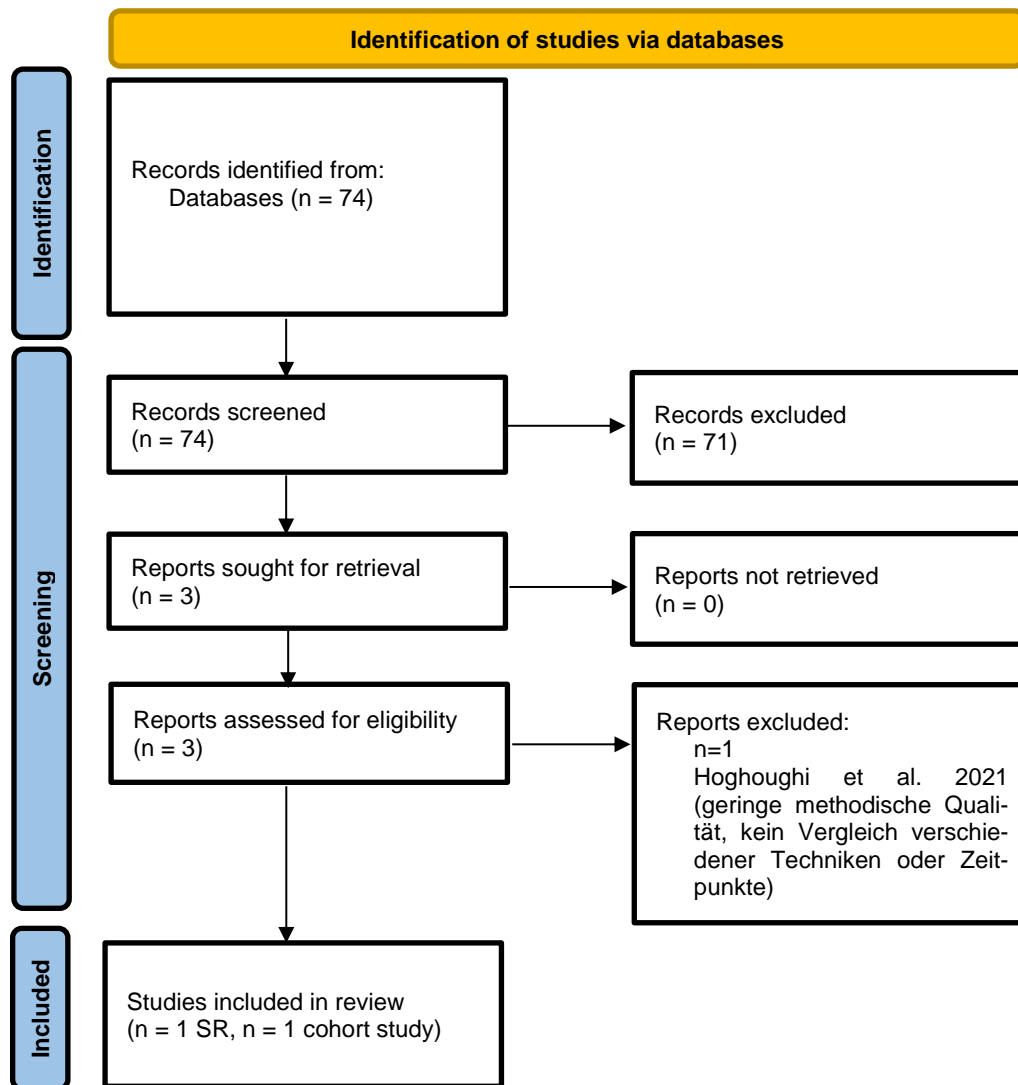
#8 veloplasty

#9 repair

#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9

#11 #1 AND #5 AND #10

### 2.15.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.16 PICO 15

Sollte bei Patienten mit LKGF und rezidivierenden Paukenergüssen eine Adenotomie erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Kinder mit LKGF und rezidivierenden Paukenergüssen	Adenotomie	Konservative Therapie	Physiologische Mittelohrbelüftung, Hörvermögen, Sprachentwicklung

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q25, S. 117-118).

### 2.16.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.16.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Rosso/2022 SR	Gering	Nein	Nein	Nein	Unklar	Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung Sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Hörvermögen
veralteter Studienergebnisse, kleiner Fallzahlen in nur drei Einzelstudien, keine Veröffentlichungen seit 1972. Abwertung um eine Stufe.						

## 2.16.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.16.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Rosso et al. (2022): Adenoidectomy for middle ear disease in cleft palate children: a systematic review	3 eingeschlossene Studien (2 Fallserien 1 retrospektive Kohortenstudie)	Chalat et al. Laryngoscope 1965; 75:408–427 Loeb et al. Arch Otolaryngol 1964; 79:4–14 Severeid et al. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1972; 76:1319–1324	Adenoidektomie mit oder ohne Tonsillektomie bei Patienten mit LKGF und - rezidivierender akuter Otitis media - Otitis media mit Paukenergüssen (OME) oder - OME-abhängiger Schallleitungsschwerhörigkeit	Keine Intervention	Sprachentwicklung Hörvermögen	-Schallleitungsschwerhörigkeit von 12.7 dB auf 3.4 dB verbessert; keine erneuten Episoden von akuter Otitis media bei 28/35 Patienten (Chalet et al.)  - verbessertes Hörvermögen und Sprachbildung bei 10 Patienten, verbesserte Hypernasalität bei 3 Patienten, keine Veränderungen bei 12 Patienten (Loeb et al.)  - Resolution der Otitis media mit Paukenergüssen bei 51/83 Patienten (Severeid et al.)	Bei Patienten mit fehlender Besserung der Paukenergüsse könnte eine partielle Adenoidektomie ein sinnvoller Bestandteil der Therapie sein  Prospektive RCTs sollten diese PICOstellung untersuchen

#### 2.16.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 09.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 09.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft palate, cleft lip, middle ear ventilation, ear, middle, otitis media with effusion, hearing loss, adenoidectomy

#1 cleft palate

#2 cleft lip

#3 #1 OR #2

#4 middle ear ventilation

#5 ear, middle

#6 otitis media with effusion

#7 hearing loss

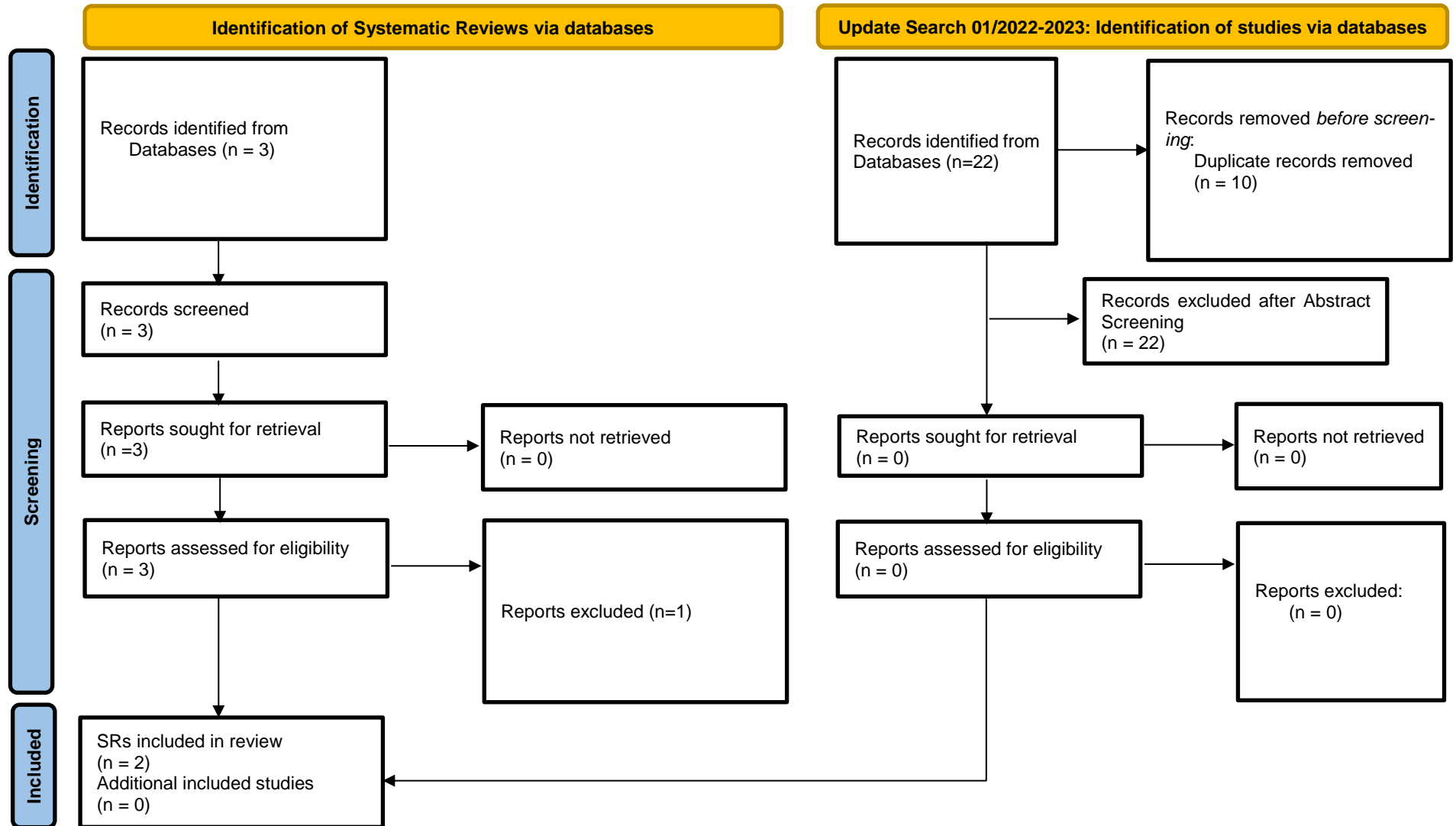
#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 adenoidectomy

#10 #3 AND #8 AND #9



2.16.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.17 PICO 16

Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Atemwegssicherung mittels Intubation oder Larynxmaske erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit LKGF	Atemwegssicherung mittels endotrachealer Intubation	Atemwegssicherung mittels Larynxmaske	Atemwegskomplikationen

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q26, S. 118).

### 2.17.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.17.1.1 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Kundra/2009 RCT	hoch	Nein	k.A.	ja	k.A.	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Atemwegskomplikationen
	RCT, leider unklares Studien-Design (non-inferiority und es ist unklar, was 1° outcome war), Unterschied bei Leckage durch ungeblockten Tubus zu erklären, sehr kleine Stichprobe, kaum adverse events. Insgesamt Abwertung um drei Stufen.					

## 2.17.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.17.2.1 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Kundra P, Supraja N, Agrawal K, Ravishan- kar M.</p> <p>Flexible laryngeal mask airway for cleft palate surgery in children: a randomized clinical trial on efficacy and safety.</p> <p>Cleft Palate Craniofac J. 2009 Jul;46(4):368-73.</p> <p>doi:10.1597/08-009.1.</p>	<p>N = 66, Patienten mit LKGF bei operativem Gaumenspaltverschluss</p>	N/A	Endotra- cheale In- tubation	Lar- ynxmaske	<p>- Atemwegsleck- age</p> <p>- Atemwegsdislo- kation</p>	<p>- 13.34 +- 13.74 vs. 5.96 +- 3.78</p> <p>- 1 vs. 2 Ereignisse</p>	<p>Unklares Studien- design</p> <p>Kleine Stichprobe</p> <p>Sehr geringe Häu- figkeit von Ereig- nissen der Zielgrö- ßen</p>

#### 2.17.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 10.06.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 10.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/surgery, cleft palate/surgery, Intubation, intratracheal, laryngeal masks

#1 cleft lip/surgery

#2 cleft palate/surgery

#3 #1 OR #2

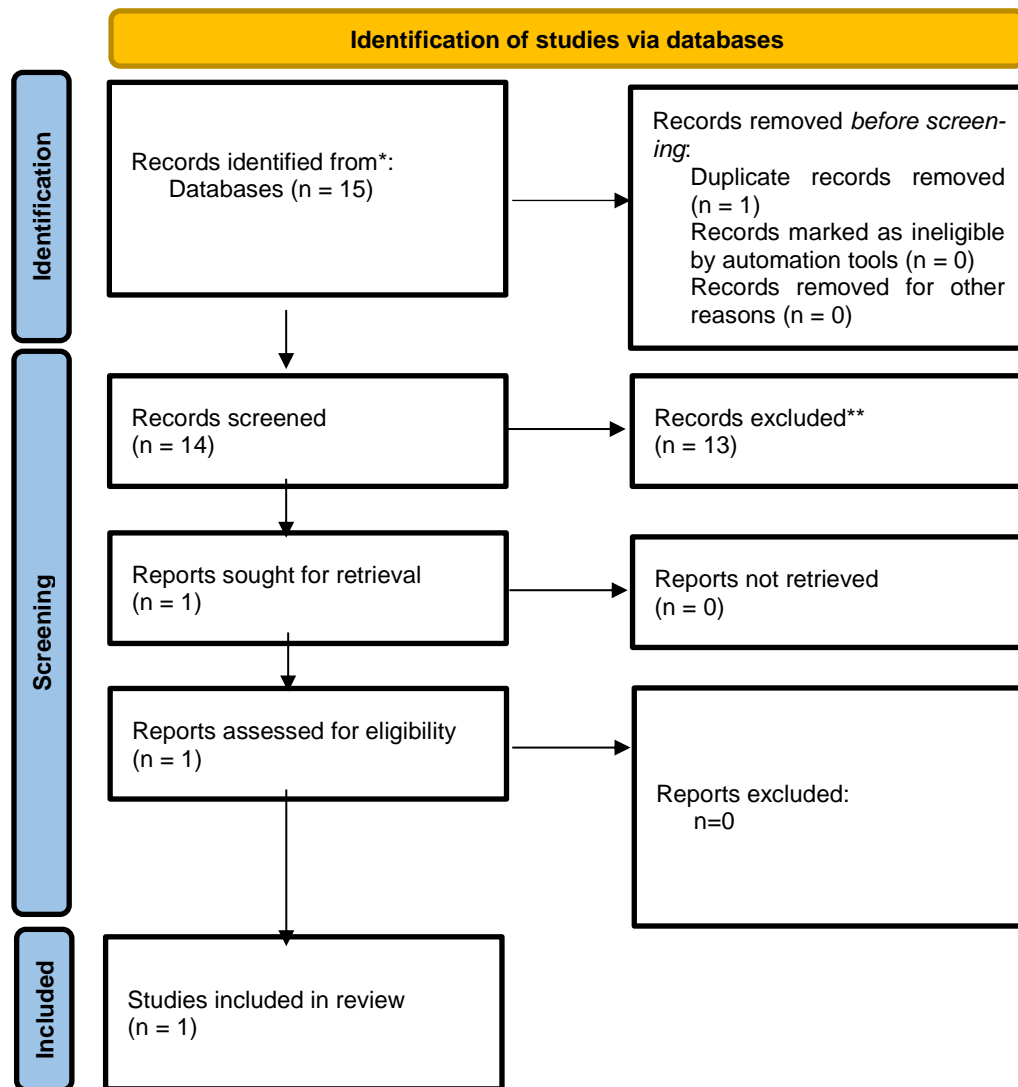
#4 Intubation, intratracheal

#5 Laryngeal Masks

#6 #4 AND #5

#7 #3 AND #6

### 2.17.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.18 PICO 17

Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation die Intubation mittels Videolaryngoskop erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Kinder mit LKGF	Atemwegssicherung mittels direkter Laryngoskopie	Atemwegssicherung mittels Videolanryngoskopie	Atemwegskomplikationen

### 2.18.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs-po- tential	Indirektheit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Ab- delgadir/2017</b> SR	Hoch	Nein	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Atemwegskomplikationen
	Hoher RoB der Einzelstudien, kleine Stichproben. Heterogenität unter den Studien. Abwertung um zwei Stufen					
<b>de Car- valho/2023</b> SR	Hoch	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Atemwegskomplikationen
	Hoher RoB der Einzelstudien, kleine Stichproben. Abwertung um zwei Stufen					
<b>Hu/2020</b> SR	Moderat	Nein	Ja	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Atemwegskomplikationen
	Moderater RoB, Varianz in der Zusammensetzung der Stichproben, Metaanalyse von gepoolten Daten, nicht von Rohdaten. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.18.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.18.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Inter- vention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
<p>Abdelgadir et al. (2017): Videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy for tracheal intubation in children (excluding neonates). SR DOI: 10.1002/14651858.CD011413.pub2.</p>	<p>12 Einzels- tudien - 11 RCTs - 1 Prospek- tive rando- misierte Äquivalenz- studie</p>	<p>Ali et al., 2013 Fiadoje et al., 2012 Inal et al., 2010 Kim et al., 2008 Kim et al., 2011 MacNair et al., 2009 Nileshwar et al., 2010 Redel et al., 2009</p>	<p>Indi- rekte o- der Vi- deola- ryngo- skopie bei Kin- dern</p>	<p>Direkte Laryngo- skopie bei Kin- dern</p>	<p>Zeit zur Intuba- tion, Intubati- onsversuche, frustrane Intuba- tion, Intubati- onstrauma, hä- modynamische Instabilität</p>	<p>Indirekte oder Videolaryngoskopie führt zu einer verlängerten Intubationszeit (5,29 s länger in der Interventionsgruppe) mit einer erhöhten Rate an frustranen Intubationsversuchen (182:1000 in der Interventionsgruppe zu 37:1000 in der Kontrollgruppe) im Vergleich zur direkten Laryngoskopie  Keine validen Ergebnisse zu hämodynamischen Reaktionen oder unerwünschten Auswirkungen der Intubation auf Grund von geringer Fallzahl  Keine eindeutigen Ergebnisse zur verbesserten Sicht auf die Stimmlippen durch indirekte/Videolaryngoskopie</p>	<p>- Hoher RoB der Einzelstu- dien  - kleine Stichpro- ben</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Inter- vention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
		Riad et al., 2012  Vlatten et al., 2009  Vlatten et al., 2012  White et al., 2012					
De Carvalho et al. (2023):  Videolaryngoscopes versus direct laryn- goscopes in children: Ranking systematic review with network meta-analyses of randomized clinical trials.  DOI: 10.1111/pan.14521	46 Einzels- tudien:  46 RCTs	N/A (nur im Adnex, nicht frei verfügbar)	Video- laryn- gos- kopie	Direkte Laryn- goskopie	Fehlgeschlage- ner erster Intu- bationsversuch  Fehlgeschlage- ner zweiter Intu- bationsversuch  Fehlgeschlage- ner Intubations- versuch  Sicht auf die Glottis  Intubationszeit  Komplikationen	Videolaryngoskopie verringerte das Risiko für einen fehlgeschlagenen ers- ten intubationsversuch (RR = 0.43; 95% CI: 0.31–0.61; p= .001), und für einen fehlgeschlagenen zweiten Intu- bationsversuch bei Kindern <1 Jahr (RR = 0.33; 95% CI: 0.33–0.33; p< .001)  Videolaryngoskopie reduzierte das Ri- siko für schwerwiegende Komplika- tionen	- Hoher RoB der Einzelstu- dien  - kleine Stichpro- ben



Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Inter- vention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
<p>Hu et al. (2020): Efficacy and safety of videolaryngoscopy versus direct laryngoscopy in paediatric intubation: A meta-analysis of 27 randomized controlled trials. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.109968</p>	<p>27 Einzels- tudien: 27 RCTs</p>	<p>Yi et al., 2019 Tao et al., 2019 Salama et al., 2019 Pangasa et al., 2019 Okumura et al., 2019 Yoo et al., 2018 Orozco et al., 2018 Kim et al., 2018 Jain et al., 2018 Singh et al., 2017 Jagannathan et al., 2017 Das et al., 2017 Vadi et al., 2017 Steiner et al., 2016</p>	<p>Videola- ryngo- skopie bei Kin- dern</p>	<p>Direkte Laryngo- skopie bei Kin- dern</p>	<p>Intubationszeit Fehlgeschlagene erster Intubati- onsversuch Glottisöffnung Intubations- schwierigkeiten Komplikationen</p>	<p>Videolaryngoskopie bei Kindern ver- längerte die Intubationszeit bei Kin- dern im Vergleich zur direkten Laryn- goskopie (WMD = 3.41, 95% CI: 1.29– 5.53, P = 0.002; I 2 = 96.4%, P<sub>hetero- geneity</sub> &lt; 0.001), wobei dieser Effekt in der Untergruppe der Kinder &lt; 1 Jahr nicht signifikant war (WMD = 1,72, 95% CI: 1.09-4.54,P = 0.230; I 2 = 72.5%, P<sub>heterogeneity</sub> &lt; 0.001)</p> <p>Videolaryngoskopie hatte keinen Ein- fluss auf die Häufigkeit von Intubati- onsversagen (bei Erstversuch) (RR: 1.34; 95% CI: 0.68 –2.62; P = 0.392; I 2 = 57.3%, P<sub>heterogeneity</sub> &lt; 0.001)</p> <p>Videolaryngoskopie erzielte gleiche Ergebnisse bzgl. Cormack-Lehane la- ryngeal view grade (RR: 1.02; 95% CI: 0.86 –1.21, P = 0.814; I 2 = 87.4%, P<sub>he- terogeneity</sub> &lt; 0.001) und IDS (Intubation difficulty score) (WMD = 11.81, 95% CI: 4.31 –19.32, P = 0.002; I 2 = 89.0%, P<sub>heterogeneity</sub> &lt; 0.001) und OLEM (opti- mal external laryngeal manipulation) (RR: 0.36; 95% CI: 0.15 –0.86, P = 0.020;I 2 = 79.6%, P<sub>heterogeneity</sub> &lt; 0.001) und verbesserte Ergebnisse bzgl.</p>	<p>- Hetero- genität der Einzelstu- dien mit unter- schiedli- cher Base- line - Unter- schiedliche Qualität der Evi- denz der Einzelstu- dien - Varianz in der Zusam- menset- zung der Stichpro- ben - Metaana- lyse von gepoolten Daten,</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Inter- vention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
		Riveros et al., 2013  Ali et al., 2013  White et al., 2012  Vlatten et al., 2012  Riad et al., 2012  Fiadjoe et al., 2012  Kim et al., 2011  Inal et al., 2010  Vlatten et al., 2009  Singh et al., 2009  Redel et al., 2009  Macnair et al., 2009  Kim et al., 2008				POGO (percentage of glottic opening) (WMD = -0.24, 95% CI: -1.08 -0.59, P = 0.569; I <sup>2</sup> = 89.0%, P <sub>heterogeneity</sub> = 0.569)  Videolaryngoskopie war mit weniger Intubationstraumata assoziiert (RR: 0.21, 95% CI: 0.07 -0.60, P = 0.004; I <sup>2</sup> = 0.0%, P <sub>heterogeneity</sub> = 0.982). Heiserkeit und Sauerstoffentsättigung waren im Vergleich zur Kontrollgruppe unverän- dert (RR: 1.35, 95% CI: 0.77 -2.36, P = 0.293; I <sup>2</sup> = 0.0%, P <sub>heterogeneity</sub> =0.797; RR: 0.43, 95% CI: 0.77 -2.36, P = 0.293; I <sup>2</sup> = 0.0%, P <sub>heterogeneity</sub> =0.797)	nicht von Rohdaten

### 2.18.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 10.06.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 10.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/surgery, cleft palate/surgery, Intubation, intratracheal/instrumentation, Intubation, intratracheal/methods, laryngoscope

#1 cleft lip/surgery

#2 cleft palate/surgery

#3 #1 OR #2

#4 Intubation, intratracheal/instrumentation

#5 Intubation, intratracheal/methods

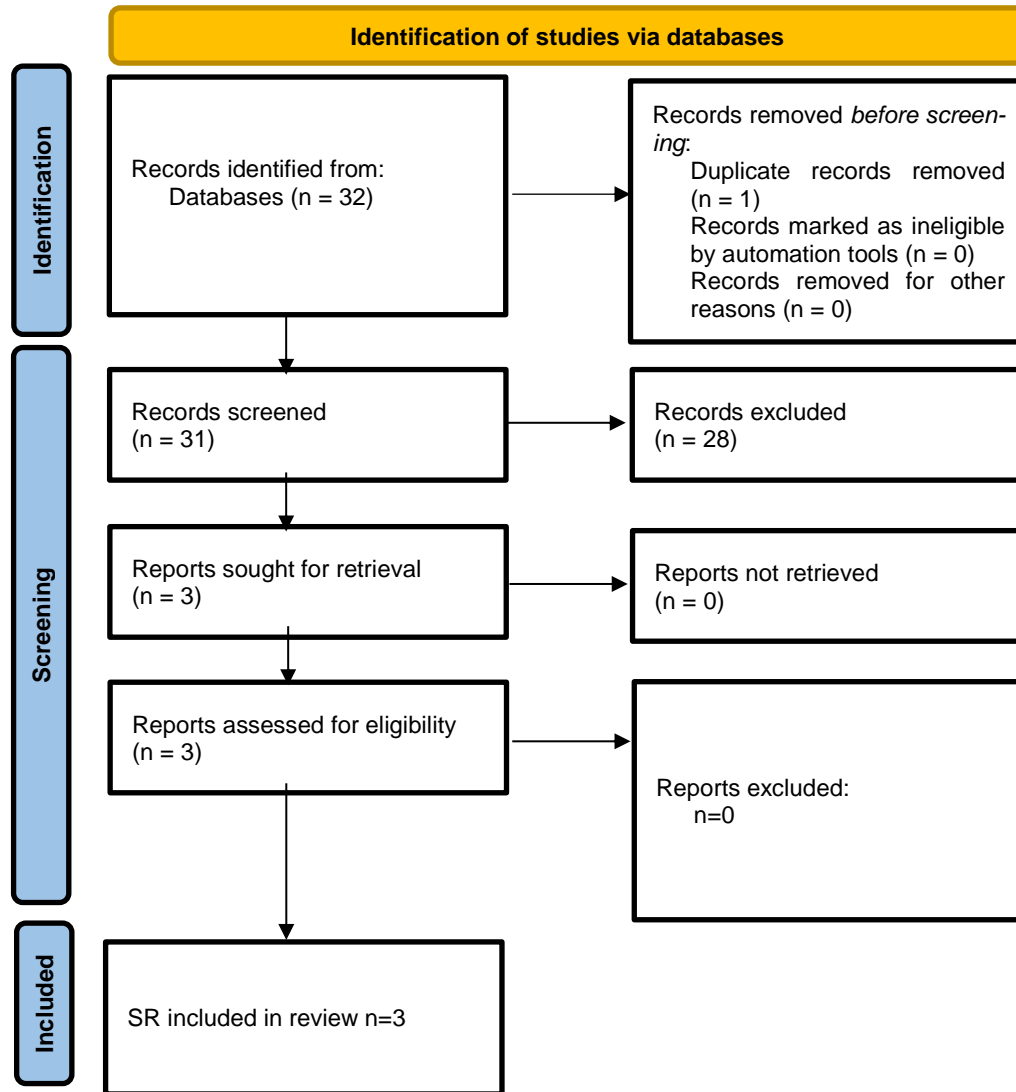
#6 #4 OR #5

#7 Laryngoscopes

#8 #6 AND #7

#9 #3 AND #8

### 2.18.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.19 PICO 18

Sollten bei Behandlung von Patienten mit LKGF perioperativ Regional- oder Lokalanästhesie zur Reduktion von postoperativen Schmerzen und Schmerzmittelbedarf eingesetzt werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit LKGF	Perioperativer Einsatz von Regional- oder Lokalanästhesie	Kein perioperativer Einsatz von Regional- oder Lokalanästhesie	Schmerzen, Dysphagie, Bedarf an Schmerzmedikation und Narkotika intraoperativ und postoperativ

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q27, S. 118-120).

### 2.19.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.19.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Feriani/2016 SR	gering	nein	ja	nein	nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Schmerzen moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedikation und Narkotika
	Mehrzahl der eingeschlossenen Studien mit niedrigen bis sehr niedrigen Evidenzgraden und fehlenden Patientendaten, Heterogenität, einzelne Studien mit kleinen Fallzahlen. Abwertung um eine Stufe.					
Pfaff/2022	gering	nein	ja	Nein	nein	moderat ⊕⊕⊕⊖

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
SR						Endpunkt: Schmerzen moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedi- kation und Narkotika
Hohe methodische Qualität des Reviews bei niedriger Qualität einiger eingeschlossenen Studien, kleine Fallzahlen, Heterogenität in Bezug auf GSV. Abwertung um eine Stufe.						
<b>Morzycki/2022</b> SR	moderat	Nein	Ja	nein	nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Schmerzen moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedi- kation und Narkotika
Große Meta-Analyse, hohe Heterogenität der einzelnen Studien, fehlende Stammdaten der Patienten und Spalttyp. Abwertung um eine Stufe.						
<b>Ober- hofer/2021</b> SR	moderat	nein	ja	nein	nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Schmerzen moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedi- kation und Narkotika
mehrheitlich RCTs, nur GSV, Heterogenität der Einzelstudien. Abwertung um eine Stufe.						

2.19.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Jha/2013</b> RCT	moderat	ja	nein	nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Schmerzen niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Dysphagie
	Doppelt-verblindete RCT, aber keine Kontrollgruppe (Indirektheit); kleine Fallzahl. Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Kalmar/2022</b> Beobachtungs- studie	moderat	ja	Nein	Nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Retrospektives Design, fehlende Patientendaten, fehlende Dosisangaben der einzelnen Medikamente, keine Standardisierung bei Schmerzerfassung, kein Vergleich gegen keine LA, große Kohorte. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Echaniz/2019</b> RCT	Moderat	ja	Ja	Ja	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Schmerzen
	Kleine Fallzahlen, keine Power-Analyse, keine Unterscheidung CL und CP, hohe Altersspanne von 1 bis 18 Jahre, teils insuffiziente Analgesiegabe berichtet. Abwertung um zwei Stufen.					

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Jindal/2011</b> RCT	moderat	Ja	Nein	Nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Schmerzen sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Prospektiv, doppelt-verblindet, sehr kleine Fallzahl, nur LSV, kein Vergleich gegen keine LA, keine Daten zum Spalttyp. Abwertung um drei Stufen.					
<b>Jonna- vithula/2007</b> RCT	moderat	ja	Nein	Nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Schmerzen
	Prospektiv, doppelt-verblindet, nur LSV, kleine Stichprobengröße, keine Power-Analyse. Pethidin obsolet, kein Vergleich gegen keine LA, keine Daten zum Spalttyp oder OP. Abwertung um drei Stufen.					
<b>Mane/2011</b> RCT	moderat	ja	Nein	Nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Schmerzen
	Prospektiv, doppelt-verblindet, sehr kleine Stichprobengröße, keine Power-Analyse, nur LSV, Pethidin obsolet, kein Vergleich gegen keine LA, keine Daten zum Spalttyp oder OP. Abwertung um drei Stufen.					
<b>Prabhu/1999</b> Quasi-RCT	moderat	ja	Nein	Nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Sehr kleine Stichprobe, keine Power-Analyse, Doppelt-Verblindung fraglich, nur LSV, keine Details über Spalttyp, Abwertung der Quali- tät um drei Stufen.					



Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Rajamani/2007</b> RCT	Gering	Nein	Nein	Nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Schmerzen niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Kleine Stichprobe, keine Power-Analyse. Placebo-kontrolliert, doppelt-verblindet, unterschiedliche Wirkzeiten der Anästhetika in Vergleichsgruppen, nur LSV, keine Daten zum Spalttyp oder OP. Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Simion/2008</b> RCT	Gering	nein	Nein	Nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Schmerzen niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Placebo-kontrolliert, doppel-verblindet, sehr kleine Stichprobe, keine Power-Analyse, keine Aussage zur Rate an UAW, unterschiedliche Wirkzeiten der Anästhetika in Vergleichsgruppen, nur LSV. Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Abu Ely- azed/2018</b> RCT	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Keine Power-Analyse, adäquate Vergleichsgruppen, UAW werden nicht ausgewertet, Erfolgsrate bei anästhesierten Pat. schwer zu überprüfen. Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Chiono/2014</b>	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
RCT						Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Keine Power-Analyse, Erfolgsrate bei anästhesierten Pat. schwer zu überprüfen. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Mostafa/2018</b> RCT	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Schmerzen moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Bedarf an Schmerzmedika- tion und Narkotika
	Keine Power-Analyse, Erfolgsrate bei anästhesierten Pat. schwer zu überprüfen. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.19.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.19.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
<p>Feriani et al. (2016): Infraorbital nerve block for postoperative pain following cleft lip repair in children. DOI: 10.1002/14651858.CD011131.pub2 Systematisches Review</p>	<p>8 eingeschlossene Studien, alle randomisierte klinische Studien</p>	<p>CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, LILACS bis 17. Juni 2015</p> <p>Ahuja S, Datta A, Krishna A, Bhattacharya A. Anaesthesia 1994;49(5):441-4.</p> <p>Delgado JA, Martínez-Tellería A, Cano ME, Galera J, Fernández-Valades R, Ruiz-Montes A. Revista de la Sociedade Española del Dolor 2005;12(4):204-10.</p> <p>Nicodemus HF, Ferrer MJ, Cristobal VC, Castro L. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery 1991;25(3):253-7.</p> <p>Prabhu KPK, Wig J, Grewal S. Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery 1999;33(1):83-7</p> <p>Rajamani A, Kamat V, Rajavel VP, Murthy J, Hussain SA. Paediatric Anaesthesia 2007;17(2):133-9.</p> <p>Simion C, Corcoran J, Iyer A, Suresh SA. Paediatric Anaesthesia 2008;18(11):1060-5.</p> <p>Takmaz SA, Uusal HY, Uysal A, Kocer U, Dikmen B, Baltaci B. Annals of Plastic Surgery 2009;63(1):59-62.</p>	<p>Perioperativer infraorbitaler Block</p>	<p>Andere Analgesieform, Placebo, keine Intervention</p>	<p>Primär: Schmerz, gemessen mit validierten Instrumenten</p> <p>Dauer der postoperativen Analgesie</p> <p>UAW</p> <p>Sekundär: Notwendigkeit Analgetikaverschreibung; Zeit bis zur ersten Schmerzmittelgabe;</p>	<p>Does infraorbital nerve block (INB) during surgery under general anaesthesia reduce postoperative pain after cleft lip repair?</p> <p>Lower pain score in intervention group</p> <p>standardized mean difference (SMD) -3.54, 95% confidence interval (CI) -6.13 to -0.95</p> <p>Does infraorbital nerve</p>	<p>Positiver Effekt des INB im SR nachweisbar, Evidenzgrad aber very low bzw. low</p> <p>Overall quality: moderate</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
					<p>Herzfrequenz, Atemfrequenz, Blutdruck; Zeit bis zum ersten Füttern, Hospitalisationsdauer</p>	<p>block during surgery under general anaesthesia reduce supplemental analgesic requirements after cleft lip repair?</p> <p>Duration of analgesia longer in intervention group</p> <p>less supplemental analgesic requirements in the intervention group</p> <p>mean difference (MD) 8.26 hours, 95% CI 5.41 to 11.11</p> <p>Does infraorbital nerve block during</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
						<p>surgery under general anaesthesia reduce postoperative pain after cleft lip repair compared to intravenous analgesia?</p> <p>Lower mean post-OP pain scores in intervention group</p> <p>SMD -1.50, 95% CI -2.40 to -0.60;</p> <p>Does infraorbital nerve block during surgery under general anaesthesia reduce time to feeding after cleft lip repair com-</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
						pared to intra- venous analge- sia?  Less time to feeding in in- tervention group  MD -9.45 mi- nutes, 95% CI - 17.37 to -1.53;	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
<p>Pfaff et al. (2022): Perioperative Pain Management in Cleft Lip and Palate Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. DOI: 10.1097/PRS.0000000000009231 Systematisches Review und Meta-Analyse</p>	<p>Aus- schließlich RCT mit Lvl of Evi- dence I und II ein- geschlos- sen  23 einge- schlossene Studien, davon 11 mit LSV und 12 mit GSV</p>	<p>PubMed, MEDLINE, and Cochrane Review bis einschließlich 2019  Wang H, Liu G, Fu W, Li ST. Paediatr Anaesth. 2015;25:906–910.  Grewal G, Garg K, Grewal A. J Clin Diagn Res. 2015;9:UC04–UC06.  Mane R, Sanikop CS, Dhulkhed VK, Gupta T. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2011;27:23–26.  Jindal P, Khurana G, Dvivedi S, Sharma JP. Saudi J Anaesth. 2011;5:289–294.  Takmaz SA, Uysal HY, Uysal A, Kocer U, Dikmen B, Baltaci B. Ann Plast Surg. 2009;63:59–62.  Simion C, Corcoran J, Iyer A, Suresh S. Paediatr Anaesth. 2008;18:1060–1065.  Rajamani A, Kamat V, Rajavel VP, Murthy J, Hussain SA. Paediatr Anaesth. 2007;17:133–139.  Jonnavithula N, Durga P, Kulkarni DK, Ramachandran G. Anaesthesia 2007;62:581–585  Prabhu KP, Wig J, Grewal S. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1999;33:83–87.  Ahuja S, Datta A, Krishna A, Bhattacharya A. Anaesthesia 1994;49:441–444.  Nicodemus HF, Ferrer MJ, Cristobal VC, de Castro L. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1991;25:253–257.</p>	<p>Lip- penspalt- verschluss  INB  Gau- menspalt- verschluss  Verschie- dene Nervblocks</p>	<p>Placebo  Placebo</p>	<p>Schmerz- Skala- Scores  Zeit bis Analgesie- versagen und erneu- ter Analge- siebedarf  Meta-Ana- lyse: Wirk- samkeit INB bei LSV und GSV</p>	<p>Lippenspal- tverschluss  Meta-Analyse 6 von 11 RCTs: significantly improved pain control with infraorbital nerve block versus placebo for cleft lip surgery  large effect size (Cohen d, –2.155; 95 percent CI, –2.466 to –1.844; p &lt; 0.0001) was noted in differ- ences in pain as reported on pain scale  Time to anal- gesia failure longer in the infraorbital</p>	<p>Gut gemachte Meta-Ana- lyse, gut nachweisba- rer Effekt für INB bei Lip- penspalte, Daten für Gaumen- spalte mit niedriger Qualität und hoher Hetero- genität (Hete- rogenity for time to anal- gesia failure was high (I2 = 61.41 per- cent). Insuffi- cient data were availa- ble for pain score com- parison))</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
		<p>Parameswaran A, Ganeshmurthy MV, Ashok Y, Ramanathan M, Markus AF, Sailer HF. J Oral Maxillofac Surg. 2018;76:1873–1881.</p> <p>Mostafa MF, Herdan R, Elshazly M. Korean J Anesthesiol. 2018;71:135–140.</p> <p>Nour C, Ratsiu J, Singh N, et al. Paediatr Anaesth. 2014;24:574–581.</p> <p>Chiono J, Raux O, Bringuier S, et al. Anesthesiology 2014;120:1362–1369.</p> <p>Jha AK, Bhardwaj N, Yaddanapudi S, Sharma RK, Mahajan JK. Paediatr Anaesth. 2013;23:401–406.</p> <p>Adarsh E, Mane R, Sanikop C, Sagar S. Indian J Anaesth. 2012;56:265–269.</p> <p>Mireskandari SM, Makarem J. J Craniofac Surg. 2011;22:1955–1959.</p> <p>Obayah GM, Refaie A, Aboushanab O, Ibraheem N, Abdelazees M. Eur J Anaesthesiol. 2010;27:280–284.</p> <p>Jonnavithula N, Durga P, Madduri V, et al. Paediatr Anaesth. 2010;20:727–733.</p> <p>Kamath MR, Mehandale SG, Us R. Indian J Anaesth. 2009;53:654–661.</p> <p>Fenlon S, Somerville N. Cleft Palate Craniofac J. 2007;44:528–531.</p> <p>Bremerich DH, Neidhart G, Heimann K, Kessler P, Behne M. Anesth Analg. 2001;92:907–912.</p>				<p>nerve block cohorts (Cohen d, 0.626; 95 percent CI, 0.331 to 0.921; <math>p &lt; 0.0001</math>) (Fig. 2)</p> <p>Heterogeneity for both comparisons was high (<math>I^2 = 96.1</math> percent and 96.5 percent, respectively).</p> <p>Gaumenspal- tverschluss</p> <p>Meta-analysis 2 from 12 RCTs: signifi- cantly im- proved pain control of nerve blocks versus control</p>	Overall qual- ity: moderate



Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
						for cleft palate surgery  Time to anal- gesia failure was longer in the nerve block cohorts (Cohen d, 0.510; 95 per- cent CI, 0.155 to 0.866; p = 0.005)	
Morzycki et al. (2022):  In search of the optimal pain man- agement strategy for children un- dergoing cleft lip and palate repair: A systematic review and meta- analysis.  DOI: 10.1016/j.bjps.2022.06.104	39 inkludi- erte Stu- dien, da- von  29 RCTs  6 Kohor- tenstudien	Adarsh ES, Mane R, Sanikop CS, Sagar SM. Indian J Anaesth. 2012. doi:10.4103/0019-5049.98774  Bateman MC, Conejero JA, Mooney EK, Rothkopf DM. Ann Plast Surg. 2006;57(3):245-247. doi:10.1097/01.sap.0000221468.54751.09	Gaumen- spalt-ver- schluss:  Bilateraler palatinaler Block	rectale Dicl- ofenacgabe; rektal Aceta- minophen, kombinierte Gabe von Dicl- ofenac und	Gau- menspalt- verschluss n=1445 (27/39 Stu- dien)	Bilateraler pa- latinaler Block bei GSV:  Palatine nerve block demon- strated great- est latency to first analgesia	Große Meta- Analyse mit 39 Studien, beide Verfah- ren wirksam  Große Hete- rogenität be-

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
Systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse	4 Case-Se- ries	<p>Binet A, Thinnes J, Amory C, et al. <i>Pediatr Anesth Crit Care J.</i> 2015;3(2):111-117. doi:10.14587/paccj.2015.23</p> <p>Boku A, Hanamoto H, Oyamaguchi A, Inoue M, Morimoto Y, Niwa H. <i>Anesthesiol (English Ed.)</i> 2016;66(1):37-43. doi:10.1016/j.bjane.2015.01.001</p> <p>Bremerich DH, Neidhart G, Heimann K, Kessler P, Behne M. <i>Anesth Analg.</i> 2001;92(4):907-912. doi:10.1097/00000539-200104000-00020</p> <p>Cardon BR, Anderson MP, Glade RS. <i>Cleft Palate-Craniofacial J.</i> 2018;55(8):1130-1132. doi:10.1177/1055665618760532</p> <p>Carr L, Gray M, Morrow B, Brgoch M, Mackay D, Samson T. <i>Cleft Palate-Craniofacial J.</i> 2018;55(9):1200-1204. doi:10.1177/1055665618764516</p> <p>Chiono J, Raux O, Bringuier S, et al. <i>Anesthesiology.</i> 2014;120(6):1362-1369. doi:10.1097/ALN.000000000000171</p> <p>Choi SH, Lee WK, Lee SJ, et al. <i>J Korean Med Sci.</i> 2008;23(1):122. doi:10.3346/jkms.2008.23.1.122</p> <p>Coban YK, Senoglu N, Oksuz H. <i>J Craniofac Surg.</i> 2008;19(5):1221-1224. doi:10.1097/SCS.0b013e31848432e4</p> <p>Abu Elyazed MM, Mostafa SF. <i>Egypt J Anaesth.</i> 2018;34(3):83-88. doi:10.1016/j.egja.2018.05.003</p>	<p>Lippen- spalt-ver- schluss:</p> <p>infraorbita- ler Nerv- block</p>	<p>Acetamino- phen, iv Mor- phin/Co- dein/Pethidin, lokale Infiltra- tion Gaumen, bilateraler maxillärer Nervblock</p> <p>verschiedene: Placebo, peri- inzisale Infil- tration mit Bu- pivacain, iv Fentanyl- Gabe, iv Pen- tazocin</p>	<p>Zeit bis erste Anal- gesie erfor- derlich: von 9 Studien untersucht</p> <p>Quantität der Opioid- gabe</p> <p>Komplikati- onen</p> <p>Lip- penspalt- verschluss n=583 (12/39 Stu- dien)</p> <p>Zeit bis erste Anal- gesie erfor- derlich: 6 Studien in Meta-Ana- lyse → bila- teraler INB</p>	<p>vs rectal or iv analgesia or lo- cal palate infil- tration or bi- lateral maxil- lary nerv block</p> <p>Not associated with a de- crease in total opiod con- sumption be- tween palati- nal block and suprazygo- matic nerve block</p> <p>(F(8,325) = 210, p&lt;0.0001)</p> <p>Infraorbitaler Nervblock bei LSV:</p> <p>greatest in- crease in la- tency to first analgesia</p>	<p>züglich Out- come-Mes- sung, Patien- tenkollektiv, Schmerzbe- wertungs- instrumente, Studiendesign</p> <p>Fehlende Da- ten bezogen auf Spalttyp</p> <p>Wirksamkeit der suprazy- gomatischen Blockade des N. maxillaris nachgewiesen</p> <p>Overall qua- lity: moderate</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
		<p>Fenlon S, Somerville N. Cleft Palate-Craniofacial J. 2007;44(5):528-531. doi:10.1597/06-206.1</p> <p>Jha AK, Bhardwaj N, Yaddanapudi S, Sharma RK, Mahajan JK. Bosenberg A, ed. Pediatr Anesth. 2013;23(5):401-406. doi:10.1111/pan.12124</p> <p>Jonnvithula N, Durga P, Madduri V, et al. Pediatr Anesth. 2010;20(8):727-733. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03347.x</p> <p>Kamath MR, Mehandale SG, Us R. Indian J Anaesth. 2009;53(6):654-656.</p> <p>Kayyal TA, Wolfswinkel EM, Weathers WM, et al. Craniomaxillofac Trauma Reconstr. 2014;7(2):131-138. doi:10.1055/s-0034-1371446</p> <p>Mesnil M, Dadure C, Captier G, et al. Pediatr Anesth. 2010;20(4):343-349. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03262.x</p> <p>Mireskandari SM, Makarem J. J Craniofac Surg. 2011;22(5):1955-1959. doi:10.1097/SCS.0b013e31822ea7fd</p> <p>Mostafa MF, Herdan R, Elshazly M. Korean J Anesthesiol. 2018;71(2):135-140. doi:10.4097/kjae.2018.71.2.135</p> <p>Obayah GM, Refaie A, Aboushanab O, Ibraheem N, Abdelazees M. Eur J Anaesthesiol. 2010;27(3):280-284. doi:10.1097/EJA.0b013e3283347c15</p>			<p>Quantität der Opioidgabe: 3 Studien in Meta-Analyse</p> <p>Komplikationen</p>	<p>215.76 min, 95% CI, 83.26 to 448.26, p&lt;0.005</p> <p>mean decrease in morphine consumption of 0.2 mg/kg/d</p> <p>95% CI, -0.20 to -0.20, p&lt;0.00001</p> <p>all studies reported no complications</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
		<p>Otterburn DM, Burstein FD. Ann Plast Surg. 2011;66(5):528-529. doi:10.1097/SAP.0b013e3182059be8</p> <p>Parameswaran A, Ganeshmurthy M V., Ashok Y, Ramanathan M, Markus AF, Sailer HF. J Oral Maxillofac Surg. 2018;76(9):1873-1881. doi:10.1016/j.joms.2018.03.037</p> <p>Pierson BW, Cardon BS, Anderson MP, Glade RS. Cleft Palate-Craniofacial J. 2017;54(2):170-174. doi:10.1597/15-135</p> <p>Nour C, Ratsiu J, Singh N, et al. Anderson B, ed. Pediatr Anesth. 2014;24(6):574-581. doi:10.1111/pan.12393</p> <p>Roulleau P, Gall O, Desjeux L, Dagher C, Murat I. Pediatr Anesth. 2003;13(8):701-707. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.01102.x</p> <p>Sola C, Raux O, Savath L, Macq C, Capdevila X, Dadure C. Pediatr Anesth. 2012;22(9):841-846. doi:10.1111/j.1460-9592.2012.03861.x</p> <p>Sylaidis P, O'Neill TJ. Cleft Palate-Craniofacial J. 1998;35(6):544-545. doi:10.1597/1545-1569(1998)035&lt;0544:DAFCPS&gt;2.3.CO;2</p> <p>Abdel-Ghaffar HS, Abdel-Aziz NGE, Mostafa MF, Osman AK, Thabet NM. Brazilian J Anesthesiol. 2018;68(3):266-273. doi:10.1016/j.bjan.2018.01.007</p>					

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
		<p>Ahuja S, Datta A, Krishna A, Bhattacharya A. Anaesthesia. 2007;49(5):441-444. doi:10.1111/j.1365-2044.1994.tb03484.x</p> <p>Gaonkar V, Daftary S. Indian J Plast Surg. 2004;37(2):105.</p> <p>Grewal G, Garg K, Grewal A. J Clin Diagnostic Res. 2015;9(5):UC04–UC06. doi:10.7860/JCDR/2015/11953.5984</p> <p>Jindal P, Dvivedi S, Khurana G, Sharma J. Saudi J Anaesth. 2011;5(3):289. doi:10.4103/1658-354X.84104</p> <p>N J, Burga P, Madduri V, et al. Pediatr Anesth. 2010;20(8):727-733. doi:10.1111/j.1460-9592.2010.03347.x</p> <p>Mane RS, Sanikop CS, Dhulkhed VK, Gupta T. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2011;27(1):23-26. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/21804700">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/21804700</a>.</p> <p>Nicodemus HF, Ferrer MJR, Cristobal VC, de Castro L. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1991;25(3):253-257. doi:10.3109/02844319109020629</p> <p>Prabhu KPK, Wig J, Grewal S. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1999;33(1):83-87. doi:10.1080/02844319950159668</p> <p>Rajamani A, Kamat V, Rajavel vardaraja ponnambalam, Murthy J, Hussain syed altaf. Pediatr Anesth. 2007;17(2):133-139. doi:10.1111/j.1460-9592.2006.02032.x</p>					

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
		<p>Simion C, Corcoran J, Iyer A, Suresh S. <i>Pediatr Anesth.</i> 2008;18(11):1060-1065. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02721.x</p> <p>Takmaz SA, Uysal HY, Uysal A, Kocer U, Dikmen B, Baltaci B. <i>Ann Plast Surg.</i> 2009;63(1):59-62. doi:10.1097/SAP.0b013e3181851b8e</p>					
<p>Oberhofer et al. (2021): Efficacy of Intraoperative Nerve Blocks for Primary Palatoplasty DOI: 10.1097/SCS.0000000000006829 Systematic Review</p>	<p>10 studies included 8 prospec- tive stud- ies, 1 ret- rospective study, 1 combined prospec- tive and retrospec- tive study</p>	<p>Abu Elyazed &amp; Mostafa <i>Egypt J Anaesth</i> 2018;34:83–88</p> <p>Chiono et al. <i>Anesthesiology</i> 2014;120:1362–1369</p> <p>Day et al. <i>J Craniofac Surg</i> 2018;29:e525–e528</p> <p>Jonnavithula et al. <i>Pediatr Anesth</i> 2010;20:727–733</p> <p>Kamath et al. <i>Indian J Anaesth</i> 2009;53:654–661</p> <p>Mesnil et al. <i>Pediatr Anesth</i> 2010;20:343–349</p> <p>Mostafa et al. <i>Korean J Anesthesiol</i> 2018;71:135–140</p> <p>Mostafa et al. <i>Korean J Pain</i> 2019;33: 81–89</p> <p>Obayah et al. <i>Eur J Anaesthesiol</i> 2010;27:280–284</p> <p>Parameswaran et al. <i>J Oral Maxillofac Surg</i> 2018;76:1873–1881</p>	<p>Different types of nerve block in children undergoing pala- toplasty  bupivacaine (n = 7) or ropivacaine (n = 3)  bupivacaine plus DEX</p>	<p>Nerve block with bupiva- caine or levo- bupivacaine  No block  IV pethidine  Saline</p>	<p>Analgesic consump- tion, time to first anal- gesic re- quest,  and postop- erative pain scores</p>	<p>In studies with a control arm, there was a significant dif- ference in anal- gesic consump- tion when com- pared with those who re- ceived a nerve block.  Patients re- ceiving no nerve block were reported to last from 80 to</p>	<p>Intraopera- tive Nervblo- ckaden ext- rem wirksam zur Verringe- rung postope- rativer Schmerzen nach Gau- menrekon- struktion, wo- bei sowohl Opioidver- brauch als auch Erho- lungszeit mi- nimiert wur- den  In vorhande- ner Literatur</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
						<p>360 minutes prior to administration of analgesics. Patients receiving bupivacaine did not request analgesics until 10 to 18 hours after the procedure. No child who received bupivacaine plus DEX required analgesic 24 hours postoperatively.</p> <p>In 3 of the studies, pain scores were significantly higher when compared with control groups with no block. Addition of</p>	<p>scheinr Kombination aus Bupivacain und Dexmedetomidin zu bevorzugen.</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
						<p>DEX was also found to have significantly decreased pain scores, when compared with bupivacaine alone.</p> <p>There was no difference in pain scores when comparing levobupivacaine to bupivacaine. All modalities were effective in reducing postoperative pain scores and opioid consumption.</p> <p>Levobupivacaine is as effective and safe as bupivacaine to be used for MNB</p>	



Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergeb- nis	Bemerkung
						block with a lower incidence of complications.	

### 2.19.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
Jha et al. (2013): A randomized study of surgical site infiltration with bupivacaine or ketamine for pain relief in children following cleft palate repair. DOI: 10.1111/pan.12124 RCT	N=50 Kinder mit Gaumenspaltverschluss unter Intubationsanästhesie ASA-1 Alter zwischen 1-6 Jahre		0	Vor der Operation durch Chirurgie: Gruppe B: Infiltration mit Bupivacain 2 mg·kg <sup>-1</sup> Gruppe K: Infiltration mit	keine	Schmerz nach CHE-OPS-Skala auf PACU nach 0, 15, 30 min, 1, 6, 12 und 24 h Gesamtdosis an	Pain: Significant lower pain scores 12-24 h post-OP in Group K and significant less rescue analgesics in Group K (28.0 %) vs Group B (64.0 %). Significant fewer dysphagia in Group	Infiltration mit Bupivacain oder Ketamin effektiv, keine UAW. Jedoch keine
	Pro Arm							
	N=25	N=25						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)			Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt								
					Ketamin 0,5 mg·kg <sup>-1</sup>		Fentanyl oder Ibuprofen postoperativ Dysphagie Schlafschwierigkeiten	K (52.0 %) vs Group B (88.0 %)  Significant more children with sleep disturbance in Group B (88.0 %/60.0 %) vs. Group K (56.0 %/24.0 %) at 6 hours/12 hours post-OP	Kontrollgruppe!
Kalmar et al. (2022): Narcotic Utilization After Cleft Lip Repair: Does Local Anesthetic Choice Matter?  DOI: 10.1177/10556656221093945  Retrospektive Kohortenstudie	N=8954, davon n=7021 mit unilateralem LSV und n=1933 mit bilateralem LSV			N/A	Infiltrationsanästhesie mit Bupivacain+Lidocain	Infiltrationsanästhesie mit Bupivacain oder Lidocain	Perioperative Narcotic Utilization (POD 0, POD 1)	Administration of any perioperative narcotic was significantly lower in patients receiving both lidocaine and bupivacaine than those receiving only lidocaine (P = .001, 17.5% vs 21.7%) or only bupivacaine (P < .001, 17.5% vs 22.9%). Narcotic utilization on the day of surgery was significantly lower in	Infiltration der Wunde nach Lippenpalten-Verschluss reduziert die Notwendigkeit einer postoperativen Opioid-
	Pro Arm								
	N=3269 mit Lidocain	N=1966 mit Bupivacain	N=1762 Bupivacain+Lidocain						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)			Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt								
								patients receiving both lidocaine and bupivacaine than those receiving only lidocaine (P < .001, 11.5% vs 15.1%) or only bupivacaine (P = .004, 11.5% vs 14.6%). Narcotic utilization on the first postoperative day was significantly lower in patients receiving both lidocaine and bupivacaine than those receiving only bupivacaine (P = .009, 5.9% vs 8.1%).	Gabe. Kombination aus Lidocain + Bupivacain am effektivsten. Kein Vergleich gegen keine LA.
Echaniz et al. (2019): Bilateral suprazygomatic maxillary nerve blocks vs. infraorbital and palatine nerve blocks in cleft	N=114 Kinder, >6 Monate zwischen April 2014 und Juni 2014  Ausgeschlossen: Gerinnungsstörungen,			N/A	Proximal group: bilateraler suprazygomatischer	Distal group: bilateraler	Primärer Outcome: Prozentsatz Patienten	significant reduction of nalbuphine consumption in the	Nervenblockaden beide

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
lip and palate repair: A double-blind, randomised study. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000900 RCT	Neuropathien, chronisches Schmerzsyndrom, Allergie gegen LA, Sprachbarriere, Infektionen			maxillärer Nervenblock	INB für LSV und bilateraler palatinaler Nervblock und nasopalatinaler Nervblock für GSV	mit Bedarf an zusätzlicher Opioidgabe Sekundärer Outcome: Schmerz-Scores Komplikationen aufgrund Atmung und Nervenblock	proximal group (9.1 vs. 25.4%, P = 0.02) percentage of patients requiring intra-operative fentanyl was lower in the proximal group (16.4 vs. 30.5%, P = 0.07) no differences in either postoperative pain scores or in postoperative complications no technical failure or block-related complications were reported	wirksam, postoperativ kein Unterschied zwischen verschiedenen Blöcken. suprazygomatische Blockade des N. maxillaris als mögliche Alternative zu traditionellen peripheren Nervenblockaden
	<b>Pro Arm</b>							
	N=55 in proximal group, davon 35 mit CL und 20 mit CP	N=59 in distal group, davon 45 mit CL und 14 mit CP						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Jindal et al. (2011): Intra and postoperative outcome of adding clonidine to bupivacaine in infraorbital nerve block for young children undergoing cleft lip surgery DOI: 10.4103/1658-354X.84104 RCT	N=50 im Alter < 24 Monaten zur elektiven LSV-OP		N/A	bilateral infra-orbital nerve block with 1 ml solution of Clonidine (1 µg/kg) and Bupivacaine 0.25%	bilateral infra-orbital nerve block with 1 ml of 0.25% Bupivacaine	Postoperativer Schmerz mit FLACC-Skala  Dauer der Analgesie  Gabe an Bedarfsmedikation	Duration of analgesia: intervention group 667.72 ± 210.74 vs 558.48 ± 150.28 p<0.05  Decrease of requirement of other anesthetic drugs  No adverse effects	Verlängerung der Wirkdauer durch Clonidin nachweisbar  (Common knowledge)
	Pro Arm							
	N=25	N=25						
Jonnavithula et al. (2007): Bilateral intra-oral, infra-orbital nerve block for postoperative analgesia following cleft lip repair in paediatric patients: comparison of bupivacaine vs bupivacaine-pethidine combination.	N=40 zwischen 5 und 60 Monaten, 5 und 15 kg, behandelt mit LSV  Ausgeschlossen Kinder mit Allergie gegen LA, Infektion auf der Blockseite, zusätzliche Schmerzmittelgabe intraoperativ, die nicht im Studienprotokoll aufgeführt waren, Koagulopathie, schwere Systemerkrankungen		No drop-out	bilateral infra-orbital nerve block with 1 ml solution of pethidine (0.25 mg/kg) and bupivacaine 0.25%,	bilateral infra-orbital nerve block with 1 ml of	Postoperativer Schmerz mit FLACC-Skala	Addition of pethidine as an adjunct to local anesthetic significantly prolonged the median duration of postoperative analgesia with 29.1 h (14.2-	Effekt des Pethidins nachweisbar. Studie aus 2007

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05028.x  RCT	Pro Arm				0.25% bupivacaine (group P)	Dauer der postoperativen Analgesie  Einsatz von Bedarfsmedikation  Komplikationen wie Übelkeit/Erbrechen/Atemprobleme/Sedierung	20) compared to 18h (24-36) in group P (p = 0.001)	→ Pethidin heute eigentlich aufgrund des Nebenwirkungsprofils grundsätzlich obsolet.
	Interventionsgruppe mit N=20	Kontrollgruppe P mit n=20						
Mane et al. (2011):  Comparison of Bupivacaine Alone and in Combination with Fentanyl or Pethidine for Bilateral infraorbital Nerve Block for Postoperative Analgesia in Paediatric Patients for Cleft Lip Repair: A	N=45 zwischen 5 und 60 Monaten, die aufgrund LSV behandelt wurden, ASA I und II, zwischen 5 und 15 kg  Ausgeschlossen Kinder mit Allergie gegen LA, Gerinnungsstörungen, bekannte schwere Vorerkrankungen, prolongierte OP-Dauer (>90 min)		N/A	bilateral infraorbital nerve block with 0.75 ml solution of Pethidine (0.25 µg/kg) and	bilateral infraorbital nerve block with 1	Modified Hannallah Pain Score  Dauer der Analgesie	Mean duration (hours) per group  Controls: 17.8 Group F: 23.53 Group P: 35.13  ANOVA (p < 0.05)	Effekt der Opiode nachweisbar (→ eigentlich

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)			Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt								
Prospective Randomized Double Blind Study PMC3146152 RCT	Pro Arm				Bupivacaine 0.25% (group P)  bilateral infra- orbital nerve block with 1 ml solution of Fentanyl (0.25 µg/kg) and bupivacaine 0.25% (group F)	ml of 0.25% Bupiva- caine		addition of fentanyl or pethidine to bu- pivacaine for Bilat- eral Intraoral Infra- orbital Nerve Block prolong the dura- tion of analgesia with no complica- tions	„com- mon know- ledge“). Studie aus 2011 → Pethi- din heute ei- gentlich aufgrund des Ne- benwir- kungs- profils grund- sätzlich obsolet
	Gruppe P mit N=15	Gruppe F mit N=15	Kontroll-gruppe B mit N=15						
Prabhu et al. (1999):	N=30, Kinder zwischen 4 und 20 Monaten, ASA I, behandelt für LSV			N/A	Peri-incisional infiltration with 0.125% Bupivacaine	bilat- eral in- fraor- bital nerve	Anzahl und Stärke der Dosis an Bedarfsme- dikation	Intervention group had significantly better pain relief (higher scores) than the control group	Wund- rand-In- filtration scheint in dieser
	Pro Arm								

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
<p>Bilateral infraorbital nerve block is superior to peri-incisional infiltration for analgesia after repair of cleft lip.</p> <p>DOI: 10.1080/02844319950159668</p> <p>RCT</p>	N=15	N=15			block with Bupivacaine 0.125%	postoperativ Anzahl der Patienten, die Bedarfsmedikation erhielten	for eight hours postoperatively (p < 0.05) The analgesic requirement in the control group became significant at two hours postoperatively, while intervention group had significant analgesic requirements only after eight hours.	Studie dem INB überlegen gewesen zu sein
<p>Rajamani et al. (2007): A comparison of bilateral infraorbital nerve block with intravenous fentanyl for analgesia following cleft lip repair in children. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.02032.x</p> <p>RCT</p>	<p>N=89, Alter zwischen 3 Monaten und 10 Jahren, LSV zwischen April 2001 bis November 2002</p> <p>Ausgeschlossen: ASA III und IV, Schwere Atemwegsinfektion, Hk&lt;30%, zu hoher intraoperativer Blutverlust, Perioperative Gabe von Ketamin, Gabe anderer Analgesie, Gabe von Anticholinergica außer zur Auflösung des neuromuskulären Blocks</p>		7	<p>bilateral infraorbital nerve block with 1 ml of 0.25% Bupivacaine and 2.0 ml saline i. v. (group B)</p>	<p>bilateral infraorbital nerve block with 1.0 ml saline and 0.25 µg/kg)</p>	<p>Ausreichende Analgesie und Zeit bis zum Analgesieversagen</p> <p>Zeit bis zum Aufwachen</p>	<p>Analgesia quality adequate: Group B n=34 (82.9%) Group F n=15 (36,6%)</p> <p>Mean time to awakening: Group B 5.65 +/- 2.52 min</p>	<p>Bilateral infraorbital block is superior to fentanyl in terms of analgesia, and time to</p>



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	Pro Arm							
	Gruppe B mit n=41	Gruppe F mit n=41			Fentanyl i. v. (group F)	nach Narkose Zeit bis zum ersten Weinen Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme Postoperativer Schmerz-Score	Group F 9.37 +/- 4.50 min P < 0.0001 time to first cry group B 32.14 +/- 18.22 min Group F: 28.00 +/- 16.27 min P = 0.3 time to feed group B 62.05 +/- 20.06 min Group F: 72.44 +/- 17.72; P = 0.015 pain score group B 2.81 +/- 1.38 Group F: 4.71 +/- 1.89 P < 0.0001 No major complications	awakening and feeding

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
<p>Simion et al. (2008): Postoperative pain control for primary cleft lip repair in infants: is there an advantage in performing peripheral nerve blocks? DOI: 10.1111/j.1460-9592.2008.02721.x RCT</p>	N=46 Kinder zwischen 1 und 12 Monaten mit CL		N/A	bilateral infra-orbital nerve block with 1 ml of 0.25% Bupivacaine and 2.0 ml saline i. v. (group B)	bilateral infra-orbital nerve block with 1.0 ml saline and 0.25 µg/kg Fentanyl i. v. (group F)	<p>Schmerz-Scores</p> <p>Bedarfsmedikation (Zeit bis zur Notwendigkeit, Dosis)</p> <p>Nahrungsaufnahme (Nahrungsvolumen, Zeit bis zur ersten Nahrungsaufnahme, Komplikationen bei Nahrungsaufnahme)</p>	<p>no significant differences in pain scores</p> <p>no differences in the number of rescue medications in the anesthesia care unit (PACU), in the short stay unit (SSU) as well as at home;</p> <p>time to first rescue medication was greater in the block group compared with the fentanyl group (P = 0.07)</p> <p>no significant differences in feeding volumes between groups in the PACU (P = 0.46), SSU (P = 0.57) and at home (P = 0.15)</p>	<p>Nervenblockade Placebo-kontrolliert. Kein Effekt bzgl. Schmerz-scores, aber Analgesie länger anhaltend.</p>
Pro Arm		Gruppe B mit n=23	Gruppe F mit n=23					

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
							no differences in time to initiate feeding between the two groups (P = 0.81).  There was difficulty with feeding in the block groups compared with the fentanyl group (P = 0.01).	
Abu Elyazed et al. (2018): Bilateral suprazygomatic maxillary nerve block versus palatal block for cleft palate repair in	90 patients aged 3–24 months		N/A	Maxillary or palatal nerve block	Controls (C) N=30; General	CHIPPS score	Children’s and Infant’s Post Operative Pain Scale (CHIPPS), rescue analgesic consumption	Ultraschallgesteuerte bilaterale SMB
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
<p>children: A randomized controlled trial. DOI: 10.1016/j.egja.2018.05.003 RCT</p>	<p>Maxillary block group (SMB), N=30; patients received ultrasound-guided bilateral SMB using 0.15 ml/kg bupivacaine 0.25 %.</p>	<p>Palatal block group (PB), N=30; 0.5 ml bupivacaine 0.25 % was injected bilaterally at greater, lesser and nasopalatine foraminae</p>			<p>anesthesia only</p>	<p>rescue analgesic consumption time till tolerance of oral feed</p>	<p>and time until tolerance of oral feeding was lower in both intervention groups compared to Controls. At 6 h and 8 h postoperatively, CHIPPS score was lower in the SMB group compared to the PB group.  Postoperative rescue analgesic consumption was decreased in M and P groups (0.72 ± 2.22 mg) and (3.73 ± 5.92 mg) compared to C group (8.07 ± 5.47 mg) with significantly lower values in M group compared to P group. Time to first request of rescue analgesia was</p>	<p>führte besserer postoperativer Analgesie und verringerte Analgetikaverbrauch und die Zeit bis zur oralen Nahrungsaufnahme im Vergleich zu PB, ohne dass es zu mehr Nebenwirkungen kam</p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
							significantly pro- longed in M and P groups (482.50 ± 38.62 min) and (260.00 ± 31.62 min) compared to C group (79.71 ± 30.34 min). Time to feed was lower in M and P groups compared to C group.	
Chiono et al. (2014):  Bilateral suprazygomatic maxil- lary nerve block for cleft palate repair in children: a prospective, randomized, double-blind study versus placebo.  DOI: 10.1097/ALN.000000000000171  RCT	60 children for cleft palate repair		15 pa- rental refus- als  6 phy- sician una- vaila- bily be- fore	bilateral SMB with general anesthesia with 0.15 ml/kg of 0.2% ropivacaine (Ropi group)	bilat- eral SMB with general anes- thesia with 0.15 ml/kg of iso- tonic saline	decrease in total mor- phine con- sumption at 48 h  Respira- tory- and SMB-re- lated com- plications	The overall dose of intravenous mor- phine after 48 h (mean [95% CI]) was lower in the Ropi group compared with that in the Sa- line group (104.3 [68.9 to 139.6] vs. 205.2 [130.7 to 279.7] µg/kg; P = 0.033).	Einfache LA-Tech- nik, die den postope- rativen Mor- phinbe- darf senkt und da- mit po- tentiell
	Pro Arm	Bilateral supra- zygomatic maxil- lary nerve block with 0.15 ml/kg of 0.2 % Ropivacaine (Ropi group), N=30						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
		tonic saline as placebo control (Saline group), N=30	randomization		(Saline group) on each side		<p>Continuous morphine infusion was less frequent in the Ropi group compared with that in the Saline group (1 patient [3.6%] vs. 9 patients [31%]; P = 0.006), thus potentially decreasing postoperative respiratory complications</p> <p>Three patients in the Saline group had an episode of oxygen desaturation requiring oxygen therapy.</p> <p>No complications related to SMB were noted at 5 days and 3 months postoperatively</p>	respiratorischen Komplikationen vorbeugen kann

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Mostafa et al. (2018): Comparative study of levobupivacaine and bupivacaine for bilateral maxillary nerve block during pediatric primary cleft palate surgery: a randomized double-blind controlled study DOI: 10.3344/kjp.2020.33.1.81 RCT	Sixty children undergoing primary CP repair surgery		N/A	Combined general anesthesia and regional bilateral MNB  In Group L children received 0.15 ml/kg of 0.2% levobupivacaine	Combined general anesthesia and regional bilateral MNB  In Group B children received 0.15 ml/kg of 0.2% bupivacaine.	Pain severity on arrival at the recovery room, and at 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours according to the Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability (FLACC) pain score  time at which the first analgesic was administered, total dose of nalbuphine consumption, adverse effects (in-	Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability pain score readings were 0 score in 7 cases of the Group L and 10 cases of Group B, 1 score in 14 cases of the Group L and 12 cases of Group B, and 2 score in 9 cases of the Group L and 8 cases of Group B  No statistically significant difference between the two study groups as regarding pain score or serious complications.	Levobupivacain genauso wirksam und sicher wie Bupivacain, mit einer geringeren Inzidenz von Komplikationen  Bilateraler SMB ist eine wirksame, einfache und sichere Methode zur
	Pro Arm							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
						cluding sedation, vomiting, respiratory depression, hypoxia, bleeding at the puncture site, or any systemic toxicity related to the local anesthetic)  sedation score on a four-point scale (1–4)  1) Awake and alert, 2) Sedated and responding to verbal command, 3) Sedated and responding to mild stimulus, and 4) Se-		Schmerzlinde- rung bei Kindern nach GSV



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
						dated and responding to moderate to severe physical stimulus  Blood glucose levels before MNB, 15 minutes after nerve block, and 2 hours after the end of surgery.		

#### 2.19.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 11.06.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 11.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, anesthesia, local

#1 cleft lip

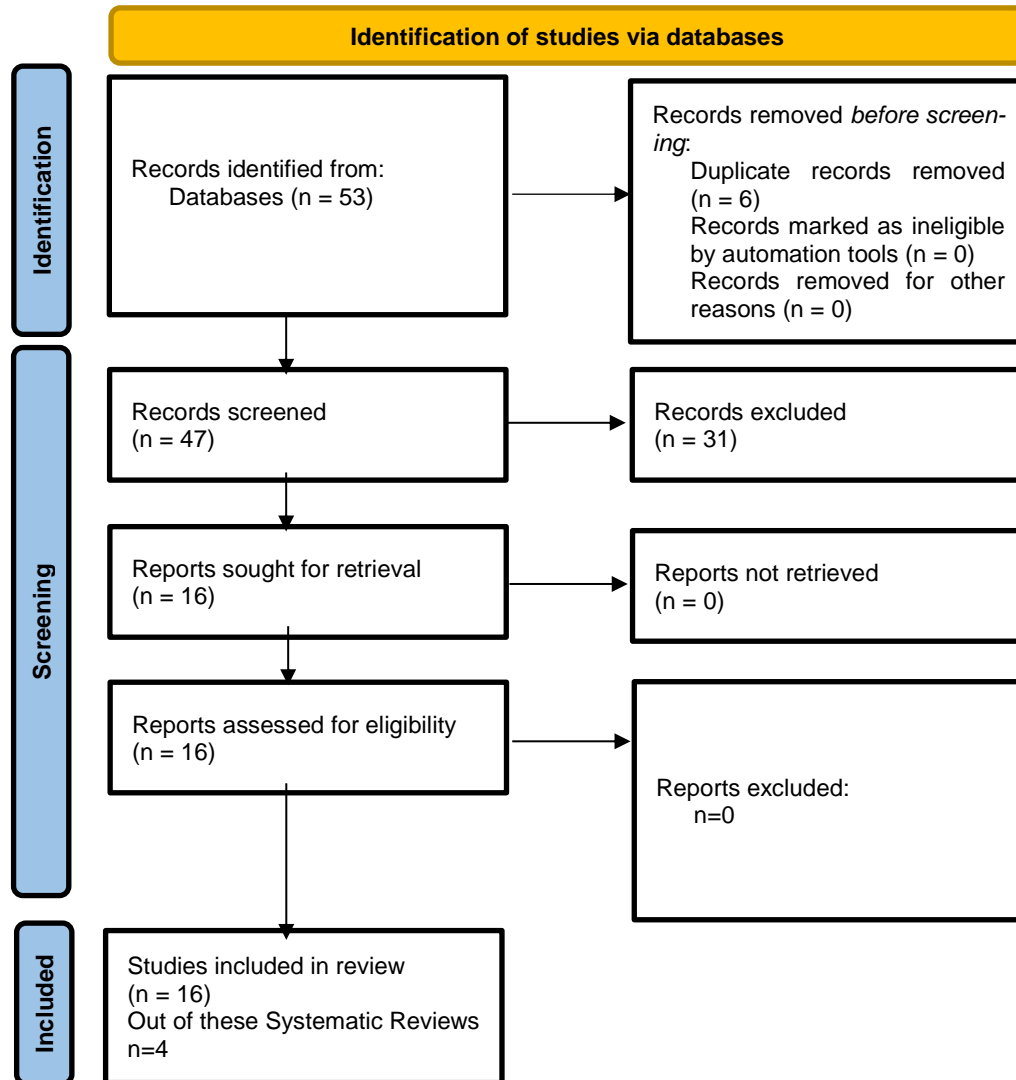
#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 Anesthesia, local

#5 #3 AND #4

### 2.19.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.20 PICO 19

Sollten Patienten mit LKGF nach primärer Rekonstruktionsoperation intensivmedizinisch betreut werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit LKGF	Intensivmedizinische Betreuung	Keine intensivmedizinische Betreuung	Dauer der invasiven Beatmung/Intubation, Verbrauch von Opioiden und Sedativa, Komplikationen, Patientenzufriedenheit

### 2.20.1 Evidenztabellen (Quality Assessment)

#### 2.20.1.1 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungs-potential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Scott/2023 Beobachtungsstudie	Hoch	Nein	Ja	Ja	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Komplikationen
	hoher RoB und heterogene Stichprobe, Abwertung um eine Stufe.					

## 2.20.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.20.2.1 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
Scott et al. (2023): Unplanned Intensive Care Unit Admission Following Cleft Palate Repair by Head and Neck Surgeons.  DOI: 10.1177/01945998221119730  Retrospektive Beobachtungsstudie	n = 464 Patienten zum primären Gaumenspaltverschluss		21 (insuffiziente Dokumentation; nicht erfüllte Einschlusskriterien)	Postoperative intensivmedizinische Betreuung <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geplant</li> <li>- Ungeplant</li> </ul>	Keine postoperative intensivmedizinische Betreuung	Inzidenz von geplanter und ungeplanter intensivmedizinischer Betreuung	Gesamtinzidenz von postoperativer intensivmedizinischer Betreuung lag bei 9,3 % (7,4 % geplant und 1,8% ungeplant)	Retrospektiv und deskriptiv  Stichprobe heterogen mit syndromalen und nicht-syndromalen LKGF
	<b>Pro Arm</b>							
	N/A	N/A						

### 2.20.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 11.06.2023 im Suchzeitraum von 01.01.1975 bis 11.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/surgery; cleft lip/therapy; cleft palate/surgery; cleft palate/therapy; postoperative period; postoperative care/standards; postoperative care/methods; postoperative care/nursing, intensive care units, pediatric

#1 cleft lip/surgery

#2 cleft lip/therapy

#3 cleft palate/surgery

#4 cleft palate/therapy

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 postoperative care/methods

#7 postoperative care/nursing

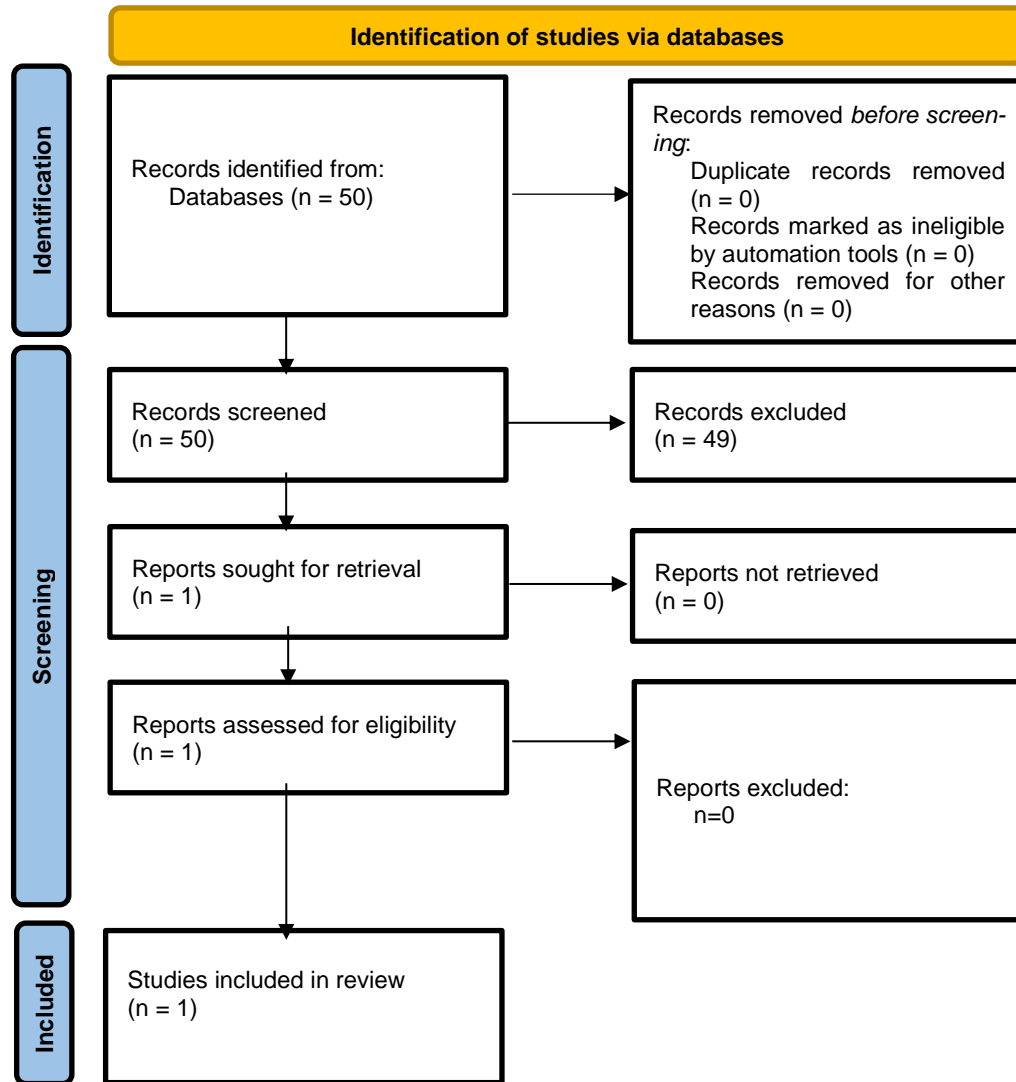
#8 postoperative care/standards

#9 #6 OR #7 OR #8

#10 intensive care units, pediatric

#11 #5 AND #9 AND #10

### 2.20.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.21 PICO 20

Sollte bei Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation perioperativ Tranexamsäure verabreicht werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit LKGF zur primären Rekonstruktionsoperation	Postoperative Gabe von Tranexamsäure	Placebo ODER kein Einsatz	Verlegung auf Intensivstation (ITS), Zeit bis Entlassung aus Krankenhaus, (postoperative) Komplikationen (insbesondere Blutungen)

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q28, S. 120-121).

### 2.21.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.21.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs-potential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Kim/2023 SR	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: (postoperative) Komplikationen
	Niedriger RoB, aber Indirektheit, weil Erwachsene und nicht Kinder mit LKGF in der Stichprobe, Abwertung um zwei Stufen.					
Jamshaid/2023 SR	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: (postoperative) Komplikationen



Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs-po- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Niedriger RoB, Indirektheit, da Erwachsene mit Kopf-Hals-Chirurgie/Tonsillektomie, dadurch auch Heterogenität, Abwertung um zwei Stufen					
<b>Lou- rijsen/2023</b> SR	Moderat	Ja	Ja	Ja	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: (postoperative) Komplika- tionen
	Meta-Analyse, Indirektheit, da Stichprobe nicht der PICO-Population entspricht, Heterogene Stichproben in den Einzelstudien, Impräzision der Einzelstudien, RoB der Einzelstudien niedrig bis moderat, Abwertung um zwei Stufen.					

2.21.1.3 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs-po- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkon- sistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Pub- likationsbias	
<b>Aran- tes/2017</b> RCT	Moderat	Nein	Nein	Ja	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: (postoperative) Komplika- tionen
	Kleine Stichprobe, mangelnde Präzision, Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Durga/2015</b> RCT	Hoch	Ja	Ja	Ja	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: (postoperative) Komplika- tionen
	Kleine Stichprobe, subjektives Bewertungsinstrument, dadurch hoher RoB und unpräzise, Indirektheit bei abweichendem Outcome. Ab- wertung um drei Stufen.					
<b>Shafa/2020</b> RCT	Moderat	Nein	Ja	Ja	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: (postoperative) Komplika- tionen
	Kleine Stichprobe, unter anderem subjektives Bewertungsinstrument, Abwertung um zwei Stufen.					

## 2.21.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.21.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
Kim DH, Kim SW, Basurrah MA, Hwang SH. The Efficacy of Tranexamic Acid on the Postoperative Bleeding in Patients Receiving Head-and-Neck Surgery: A Meta-Analysis. Ear Nose Throat J. 2023 Mar 5;1455613231155855. doi: 10.1177/01455613231155855	6 Einzelstudien: - 6 RCTs	Auvinen et al., 1987, Chen et al., 2008, Das et al., 2015, Kulkarni et al., 2016, Thakur et al., 2019, Anand et al., 2020	Patienten mit Kopf-Hals-Chirurgie, die perioperativ Tranexamsäure intravenös oder topisch erhalten haben	Patienten mit Kopf-Hals-Chirurgie, die perioperativ NaCl oder andere Medikamente perioperativ erhalten haben	OP Dauer, perioperativer Blutverlust, intraoperativer Volumenersatz, Dauer der Wunddrainage, postoperative Laborbefunde, Gerinnung, Wundheilungsstörungen	Postoperative Blutungen (gemessen an der durch die Wunddrainage geförderten Menge) waren in der Interventionsgruppe geringer als in der Kontrollgruppe (SMD = $-0.7817$ [ $-1.4237$ - $0.1398$ ], $P = .0170$ , $I^2 = 92.2\%$ )  Keine Unterschiede bzgl. OP-Dauer (SMD = $-0.0463$ [ $-0.2147$ ; $.1221$ ], $P = .5897$ , $I^2 = .0\%$ [ $.0\%$ ; $32.9\%$ ]), intraoperativem Blutverlust (SMD = $-0.7711$ [ $-1.6274$ ; $.0852$ ], $P = .0776$ , $I^2 = 94.4\%$ ), Dauer der Wunddrainage (SMD = $-0.3382$ [ $-0.9547$ ; $.2782$ ], $P = .2822$ , $I^2 = 92.2\%$ )	Indirektheit, da Erwachsene mit Kopf-Hals-Chirurgie in der Stichprobe

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
						= 81.7%), intraopera- tivem Volumenersatz d (SMD = -.0622 [- .2615;.1372], P = .5410, I2 = 35.5%)	
Jamshaid W, Jamshaid M, Coulson C, Sharma N, Muzaffar J, Nieto H.  A systematic review on the efficacy of tranexamic acid in head and neck surgery.  Clin Otolaryngol. 2023 Apr 11.  doi: 10.1111/coa.14059	16 Einzelstu- dien:  - 10 RCTs  - 1 prospektive Vergleichsstu- die  - 1 Vergleichs- studie  - 4 retrospek- tive Kohorten- studien	Santosh et al., 2016  George et al., 2011  Koizumi et al., 2018  Pukhlik et al., 2020  Falbe-Hansen et al., 1974  Erwin et al., 2021  Dutta et al., 2020  Achkzai et al., 2020  Kulkarni et al., 2016	Patienten mit Kopf- Hals-Chirurgie oder Tonsillektomie, die perioperative Tranexamsäure in- travenös oder to- pisch erhalten ha- ben	Patienten mit Kopf-Hals-Chi- rurgie oder Tonsillektomie	Mittleres Volumen an intra- und postoperati- vem Blutver- lust, Mitt- lere OP- Dauer, post- operative Dauer der Drainage	In der Interventions- gruppe kam es zu weniger intraoperati- ven Blutungen als in der Kontrollgruppe (n= 4 studies (two le- vels of surgeon expe- rience in the same paper), WMD=-0.21 mL, 95% CI:-0.42 to - 0.01;p= 0.04), ebenso zu weniger postoperativen Blu- tungen WMD = -0.67 (-1.11 – -0.22).	Niedriger RoB der Ein- zelstudien  Indirektheit durch Er- wachsene mit Kopf- Hals-Chirur- gie

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
		Chen et al., 2008  Hamid and Car- swell et al., 2020  Anand et al., 2020  Thakur et al., 2019  Auvinen et al., 1987  Babu et al., 2021  Aksoy et al., 2022					
Lourijzen E, Avdeeva K, Gan KL, Pundir V, Fokkens W.  Tranexamic acid for the reduction of bleeding during functional endo- scopic sinus surgery.  Cochrane Database Syst Rev. 2023 Feb 21;2(2):CD012843.	14 Einzels- tudien:  14 RCTs	Alimian 2011; Athanasiadis 2007; Bara- daranfar 2017; Dongare 2018; Eldaba 2013; El Shal 2015; EIOzairy 2021; Jabalameli 2006; Langille	Patienten (Erwach- sene und Kinder mit chronischer Rhinosinusitis (mit oder ohne Nasen- polypen), die sich einer endoskopi-	Patienten (Er- wachsene und Kinder mit chro- nischer Rhinosi- nusitis (mit o- der ohne Na- senpolypen), die sich einer endoskopischen	OP-Gebiet- Blutungs- Score  Intraoperati- ver Blutver- lust  Komplikatio- nen	Tranexamsäure  -führt zu einer Re- duktion des chirur- gischen Blutungsscores im Vergleich zum Placebo (SD -0,87 (95% Konfidenzinter- vall (CI) -1,23 bis - 0,51, Random-	- gute Meta-Ana- lyse  - Indirekt- heit, da Stichprobe nicht der

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
doi: 10.1002/14651858.CD012843.pub2		2013; Nuhi 2015; Padhy 2019; Pan- nerselvam 2019; Quiroga 2018; Yang 2021	schen Nasenne- benhöhlen OP un- terziehen  + die perioperativ systemisch oder to- pisch Tranexa- msäure erhalten haben	Nasenneben- höhlen OP un- terziehen  + die periopera- tiv keine Tranexamsäure oder ein Pla- cebo erhalten haben		Effects-Modell; $P < 0,0001$ )  -führt zu leichten Re- duktion intraoperati- ven Blutverlusts im Vergleich zum Pla- cebo (MD) von - 70,32 mL (95% CI - 92,28 bis -48,35 mL, $P < 0,00001$ , Ran- dom-Effects-Modell)  - hat wenig bis kei- nen Einfluss auf die Häufigkeit von Kom- plikationen innerhalb von 24h postoperativ (Risikodifferenz (RD) 0,00, 95% CI -0,02 bis 0,02; 8 Studien)  - keinen Einfluss auf Wahrscheinlichkeit von postoperativen Blutungen in ersten drei Tagen nach OP (RD -0,01, 95% CI - 0,03 bis 0,02; 6 Stu- dien, 404 Teilneh- mer)	PICO-Popu- lation ent- spricht  - Hetero- gene Stich- proben in den Einzel- studien, durch Ver- mischen von syste- mischer und topischer Gabe  - Impräzi- sion der Einzelstu- dien

2.21.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
<p>Arantes GC, Pereira RMR, de Melo DB, Alonso N, Duarte MDCMB. Effectiveness of tranexamic acid for reducing intraoperative bleeding in palatoplasties: A randomized clinical trial. J Craniomaxillofac Surg. 2017 May;45(5):642-648. doi:10.1016/j.jcms.2016.12.021</p> <p>RCT, doppelblind</p>	<p>n = 70 Patienten mit LKGF zum primären Gaumenspaltverschluss ohne bekannte Koagulopathien oder erhöhtes Risiko für ebendiese, Thrombozyten &gt; 100000/mm<sup>3</sup></p>		n = 3	<p>Intraoperative Gabe von 10mg/kg KG Tranexamsäure i.v. + 1mg/kg KG/h Tranexamsäure i.v. bis zum Ende der Operation</p>	<p>Placebo (NaCl i.v.)</p>	<p>Intraoperativer Blutverlust,  Oronasale Fisteln</p>	<p>Der Blutverlust in der Interventionsgruppe betrug 2,42% (SD=1,77%) des berechneten Blutvolumens, der Blutverlust der Kontrollgruppe betrug 2,75% (SD= 1,92%), was eine absolute Reduktion des Blutverlustes von 0,33% (95% CI =-0.58%-1.24%) und eine relative Reduktion von 11,9% bedeutet, ohne statistische Relevanz</p> <p>In der Interventionsgruppe war die Inzidenz von oronasalen Fisteln nicht signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe (95% CI = -12.1%-23.8%)</p>	<p>Kleine Stichprobe  Ausgangsbloodvolumen wurde nur berechnet, nicht genau bestimmt  Nur intraoperative Blutung erfasst, nicht postoperative</p>
	<b>Pro Arm</b>							
	n = 35	n = 35						
<p>Durga P, Raavula P, Gurajala I, Gunnam P, Veerabathula P, Reddy M, Upputuri O, Ramachandran G.</p>	<p>n = 70 Patienten zwischen 8 und 60 Monaten,</p>		n = 5	<p>Tranexamsäure intravenös 10mg/kg KG, 15</p>	<p>NaCl intravenös, 15</p>	<p>Bewertung des OP-Gebietes durch den</p>	<p>In der Interventionsgruppe wurde das OP-Gebiet durch</p>	<p>Kleine Stichproben</p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
<p>Evaluation of the Efficacy of Tranexamic Acid on the Surgical Field in Primary Cleft Palate Surgery on Children- A Prospective, Randomized Clinical Study.</p> <p>Cleft Palate Craniofac J. 2015 Sep;52(5):e183-7. doi:10.1597/14-263</p> <p>RCT</p>	zum primären Gau- menspaltverschluss			Minuten präop- erativ	Minuten präoper- ativ	Operateur an- hand einer 10-Punkte- Skala Prä- und post- operativer Hb	den Operateur besser bewert- et, als in der Kontrollgruppe (p=0,003). Die Zufriedenheit des Operateurs mit dem OP- Gebiet war in der Interventi- onsgruppe höher als in der Kontrollgruppe (p=0,008)  Es bestand kein Unterschied in prä- und postoperativen Hb-Werten zwischen den bei- den Gruppen (präoperativ p=0,065, postoperative p=0,254)	Subjektives Bewer- tungs- instrument, dadurch hoher RoB und unprä- zise
	<b>Pro Arm</b>							
	n = 35	n = 35						
<p>Shafa A, Shetabi H, Adineh-Mehr L, Bahrami K.</p> <p>Selection of the optimal dosage of tranexamic acid to reduce blood loss during pediatric cleft palate surgery.</p> <p>Tzu Chi Med J. 2020 Oct 15;33(2):181-187. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_111_20</p>	n = 80 Patienten <3 Jahre, zum primären Gaumenspaltver- schluss ohne systemi- sche Erkrankungen, Allergien und mit ei- ner OP-Dauer unter 3 Stunden		n = 0	Gruppe 1: 5mg Tranexa- msäure/kg  Gruppe 2: 7,5mg Tranexa- msäure/kg  Gruppe 3: 105mg Tranexa- msäure/kg	Placebo (NaCl)	Intraoperati- ver Blutver- lust  Zufriedenheit mit dem OP- Gebiet  Intraoperative und postoper- ative Kom- plikationen	Der intraoperative Blutverlust in den deri Interventionsgrup- pen war geringer als in der Kontrollgruppe (p<0,001), zwischen den verschiedenen Interventionsgruppen be- stand kein Unterschied (p>0,05).  Die Zufriedenheit des Opera- teurs mit dem OP-Gebiet war in den Interventionsgruppen	Kleine Stichprobe  Subjektives Bewer- tungs- instrument
	<b>Pro Arm</b>							



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
	n = 60 Gruppe 1 Gruppe 2 Gruppe 3	n = 20		Intravenös, peri- operativ			höher als in der Kontroll- gruppe (p=0,001). Bezüglich intra- und postope- rativer Komplikationen be- stand kein Unterschied zwi- schen allen Gruppen (p=0,498)	

### 2.21.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 11.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 11.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/surgery, cleft lip/therapy, cleft palate/surgery, cleft palate/therapy, tranexamic acid, Postoperative Hemorrhage/prevention&control, Antifibrinolytic Agents/ therapeutic use

#1 cleft lip/surgery

#2 cleft lip/therapy

#3 cleft palate/surgery

#4 cleft palate/therapy

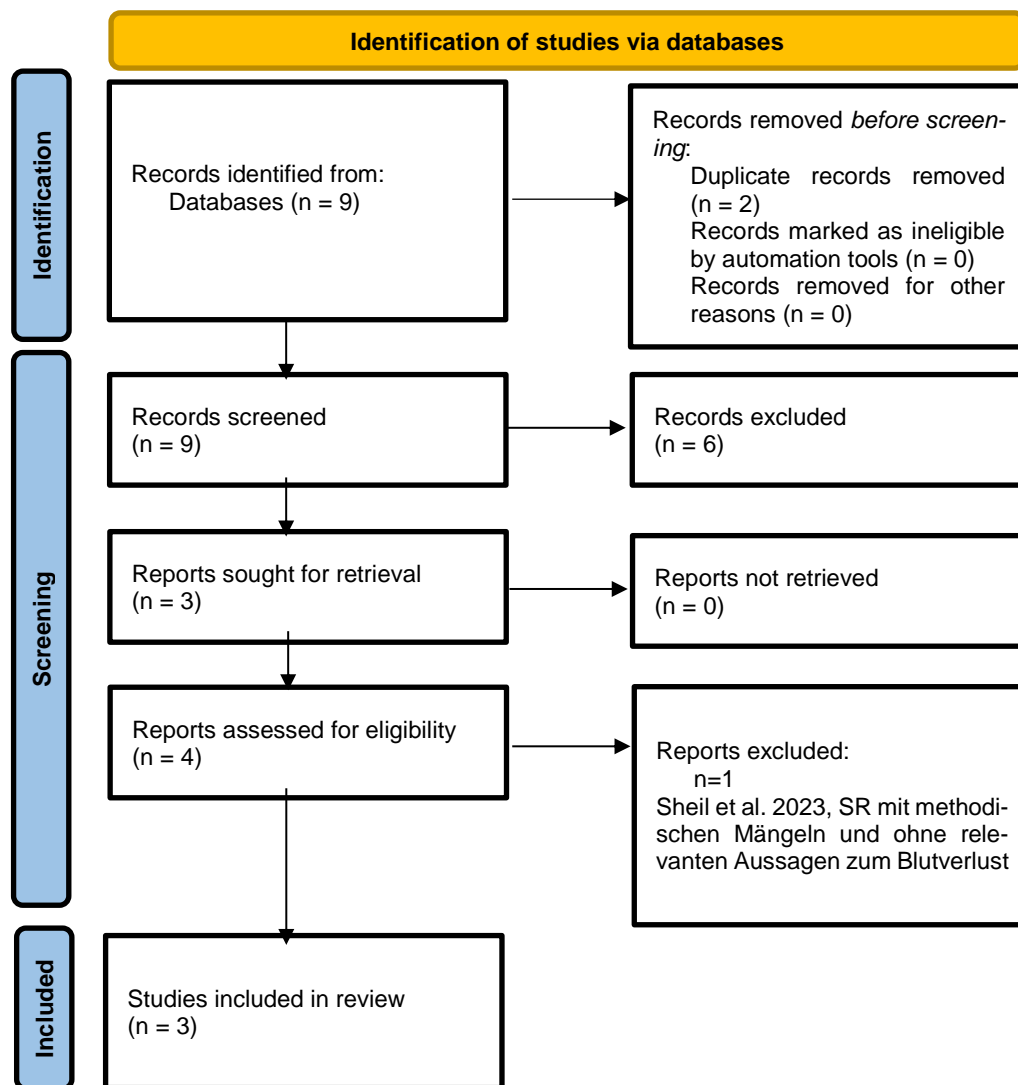
#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

#6 tranexamic acid

#7 postoperative hemorrhage/prevention&control

#8 antifibrinolytic agents/therapeutic use

### 2.21.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.22 PICO 21

Sollten Patienten mit LKGF postoperativ stationär behandelt werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit LKGF	Stationäre Behandlung	Ambulante Behandlung	Postoperative Komplikationen, Revision, stationäre Wiederaufnahme

### 2.22.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.22.1.1 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Park/2022</b> Beobachtungsstudie	Moderat	Ja	Ja	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Postoperative Komplikationen sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Revision sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: stationäre Wiederaufnahme
Retrospektiv, Stichprobe beinhaltet nur Lippenspaltverschlüsse und ambulant geplante Operationen von Patienten mit erwartbar höherem Risiko, damit Indirekt und mangelnde Präzision; Abwertung um eine Stufe.						

## 2.22.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.22.2.1 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Inter- ven- tion	Kon- trolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
<p>Park JJ, Colon RR, Chaya BF, Rochlin DH, Chibarro PD, Shetye PR, Staffenberg DA, Flores RL.</p> <p>Implementation of an Ambulatory Cleft Lip Repair Protocol: Surgical Outcomes.</p> <p>Cleft Palate Craniofac J. 2022 Apr 25:10556656221096567.</p> <p>doi: 10.1177/10556656221096567</p> <p>Retrospektive Kohortenstudie</p>	n = 284 Patienten (226 mit einseitigem Lippenpaltverschluss, 58 mit beidseitigem Lippenpaltverschluss)		N/A	Entlas- sung am OP- Tag	Sta- tionäre Ver- sorgung	Postopera- tive Kom- plikationen	Die Zielgrößen wie stationäre Wiederaufnahme innerhalb 30 Tagen, Revisionen, Wundkomplika-tionen und andere postope-rative Komplikationen un- terschieden sich nicht.	<p>Retrospektive Datenana-lyse.</p> <p>Nur Daten zur Lippen- spalte. Syndromale Pati- enten oder mit Atem- wegsanomalien oder kar- dialen Vitien wurden ini- tial als ambulante Opera- tion geplant.</p> <p>Operierendes Zentrum ist universitär.</p>
	Pro Arm							

### 2.22.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 26.07.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 26.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/surgery, cleft lip/therapy, cleft palate/surgery, cleft palate/therapy, ambulatory care, academic medical centers

#1 cleft lip/surgery

#2 cleft lip/therapy

#3 cleft palate/surgery

#4 cleft palate/therapy

#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

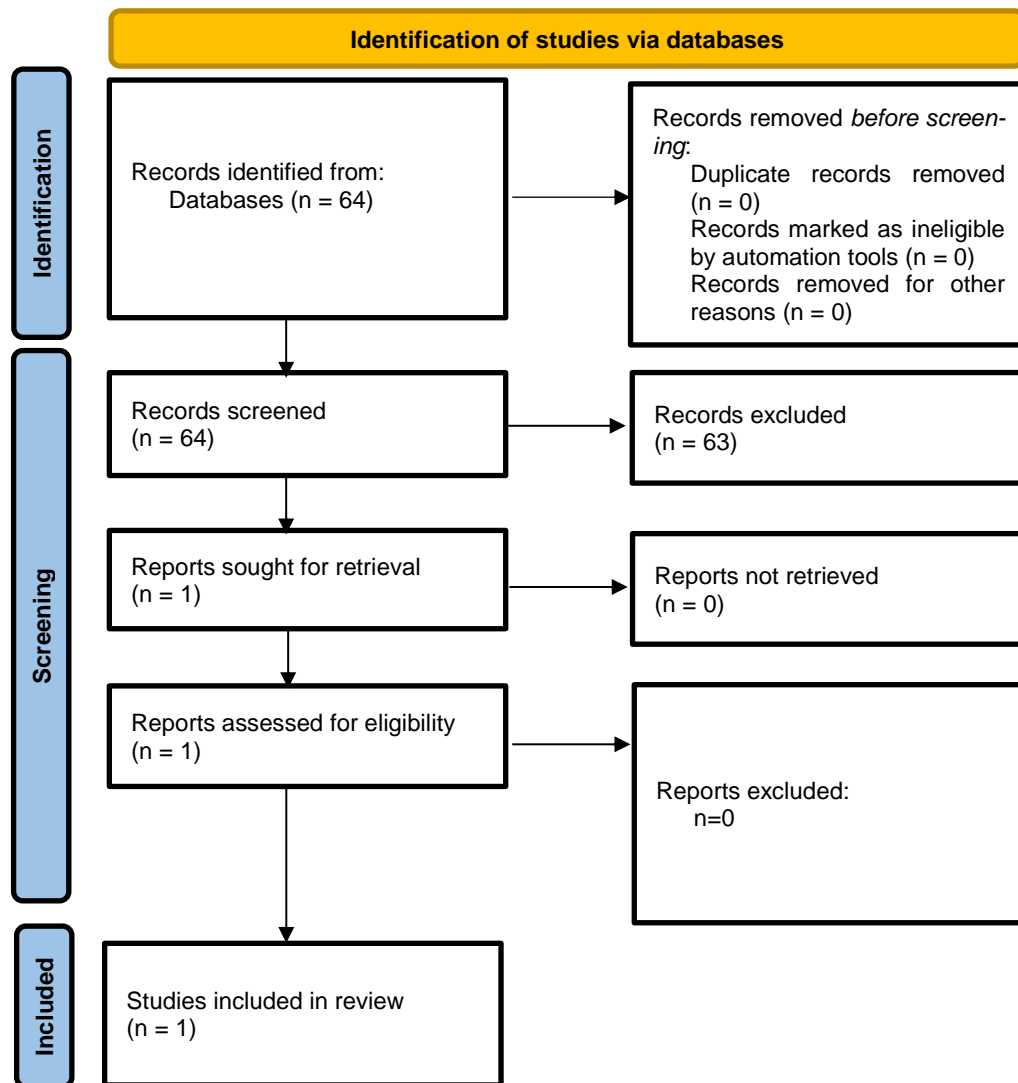
#6 ambulatory care

#7 academic medical centers

#8 #6 OR #7

#9 #5 AND #8

### 2.22.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.23 PICO 22

Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei einseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Einseitige LKGF	Rekonstruktion der Oberlippe und Nase (Wiederherstellung der perioralen und perinasalen Muskulatur, Bildung des Nasenbodens und des Naseneingangs, Aufrichtung der Nasenspitze, Vermilion-Höhe, etc.)	Unterschiedliche Grundmuster der Schnittführung (gerade, geometrisch, wellenförmig) und operativen Technik (Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.) Ausmaß der primären Rhinoplastik	Funktion der Oberlippe (Lippenkompetenz), Ästhetische Parameter der Oberlippen- und Nasenregion, Asher-McDade Score

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q8, S. 105).

### 2.23.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.23.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs-potential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Zelko/2023 SR	Hoch	Nein	Ja	Nein	Unklar	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische Parameter der Nasenregion  sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖



						<p>Endpunkt: Indikation zu sekundärer Septorhinoplastik</p> <p>sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Endpunkt: Funktion der Nase (Obstruktion)</p>
<p>Basiert primär auf Fall-Kontroll-Studien und Fallserien zur primären Septorhinoplastik, 22/25 eingeschlossenen Einzelstudien mit ernstem oder kritischem RoB, unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, keine Meta-Analyse, starke Heterogenität bezüglich Ausmaß/Art der primären Rhinoplastik, insgesamt Abwertung um eine Stufe.</p>						
<b>Jayarajan/2019</b> SR	Gering	Nein	Ja	Nein	Nein	<p>sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Endpunkt: ästhetische Parameter der Nasenregion</p> <p>sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖</p> <p>Endpunkt: Indikation zu sekundärer Septorhinoplastik</p>
<p>Inkludiert primär Fallserien und retrospektive Kontrollstudien, 1 RCT, keine Meta-Analyse, die meisten Einzelstudien mit niedrigem Evidenzlevel, teils sehr kurzes Follow-up, unterschiedliche Techniken, Methodik und Outcome-Bewertung. Abwertung um eine Stufe.</p>						

## 2.23.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.23.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Zelko et al. (2022): Primary Cleft Rhinoplasty: A Systematic Review of Results, Growth Restriction, and Avoiding Secondary Rhinoplasty</p> <p>Systematisches Review</p> <p>DOI: 10.1097/PRS.00000000000009924</p>	<p>25 eingeschlossene Studien</p> <p>(8 Fallserien 16 Fall-Kontroll-Studien 1 retrospektive Kohortenstudie)</p>	<p>Ahuja et al. Cleft Palate Craniofac J. 2006; 43:492–498</p> <p>Anderl et al. Plast Reconstr Surg. 2008; 121:959–970.</p> <p>Bschorer et al. J Oral Maxillofac Surg 2018; 76:2183–2191.</p> <p>Brusse et al. Cleft Palate Craniofac J. 1999;36:361–366.</p> <p>Byrd et al. Plast Reconstr Surg. 2000; 106:1276–1286.</p> <p>Cusson et al. Br J Plast Surg. 1993;46:7–12.</p> <p>Gawrych et al. Cleft Palate Craniofac J. 2011; 48:293–300</p>	<p>Primäre Rhinoplastik (PR) während des Lippenspaltverschlusses (LSV)</p>	<p>-keine altersentsprechende Normalpopulation</p> <p>- Patienten mit LSV ohne PR</p> <p>- Patienten mit LSV mit PR ohne Septumplastik</p> <p>- andere Technik der PR</p>	<p>Subjektive und objektive Outcomes, Wachstumsrestriktion der Nase, Vermeidung sekundärer Rhinoplastik</p> <p><u>Subjektiv</u> - VAS - durch Autor/Operateure - Nasal Obstructive Symptom Evaluation (NOSE) questionnaire</p> <p><u>Objektiv</u> - Septumdeviation - 2D indirekte</p>	<p><u>Subjektiv</u> - 10/10 Studien unterstützen PR - 80% zufriedenstellende Resultate ohne Revisionsbedarf mit 14 Jahren (Salyer et al. 1986, Anderl et al. 2008) - 94.3% gute bis exzellente Resultate, besser als LSV ohne PR (Cussons et al. 1993) - geringerer NOSE-Score (weniger Obstruktion) (Pinto et al. 2018)</p> <p><u>Objektiv</u> - 15/16 Studien unterstützen PR - in 83% bzw. 85%</p>	<p>Die große Mehrheit der Studien belegt, dass die primäre Spaltrhinoplastik zu besseren Ergebnissen führt als keine Rhinoplastik und dass das Nasenwachstum durch die Technik nicht behindert wird.</p> <p>Es bestehen allerdings erhebliche Schwächen in der verfügbaren Literatur</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Gosla-Reddy et al. Plast Reconstr Surg. 2011; 127:761–767.</p> <p>James et al. Br J Plast Surg. 1991; 44:562–566</p> <p>Kim et al. Plast Reconstr Surg. 2004; 114:1373–1381.</p> <p>Lonic et al. PLoS One 2016; 11:e0152014</p> <p>Lu et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012; 65:456–463.</p> <p>Lu et al. 2017 Plast Reconstr Surg. 2017; 139:1177–1186.</p> <p>McComb et al. Plast Reconstr Surg 1985; 75:791–799</p> <p>Morselli et al. Plast Reconstr Surg. 2012; 130:434e–441e.</p> <p>Nunez-Villaveiran et al. Ann Plast Surg. 2020; 84:53–61.</p>			<p>anthropometrische Messung</p> <p>- direkte anthropometrische Messung</p> <p>- Nasendoskopie</p>	<p>keine Septumdeviation nach Septumplastik (Gawrych et al. 2011, Pinto et al. 2018)</p> <p>- verkleinerte subnasale/Flügelbasisdifferenz zwischen Spalt- und Gegenseite, kaum signifikante Unterschiede der Messwerte zu Normalpopulation (Tse et al. 2020, Seo et al. 2020)</p> <p>- signifikante Vergrößerung der Symmetrie der Nasenlöcher und keinen Unterschied der Nasenlochdurchmesser zwischen Pat. mit PR und Pat. mit LSV ohne PR</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Pinto et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018; 108:190–195.</p> <p>Rossell-Perry et al. Indian J Plast Surg. 2017; 50:180–186.</p> <p>Salyer et al. Plast Reconstr Surg. 1986; 77:558–568.</p> <p>Salyer et al. J Craniofac Surg. 2003; 14:549–558.</p> <p>Seo et al. 2020 Ann Plast Surg. 2020; 85:171–179</p> <p>Tang et al. Cleft Palate Craniofac J. 2016; 53:557–561</p> <p>Tse et al. 2020 Plast Reconstr Surg. 2020; 145:185–199.</p> <p>Van Loon et al. Rhinology 2011;49:546–553</p> <p>Yoshimura et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2015; 68:e159–e166.</p>				<p>- 8/9 Studien fanden keine Restriktion im nasalen Wachstum</p> <p>- in 43% der Fälle (Seo et al. 2020) bzw. 80% (Anderl et al. 2008, Salyer 1986) bzw. 100% (Brusse et a. 1999, Mc Comb and Coghlan 1996) konnte eine sekundäre Rhinoplastik vermieden werden</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Jayarajan et al. (2019): Outcomes of Closed Versus Open Technique of Rhinoplasty During Primary Repair of Unilateral Cleft Lip: A Systematic Review</p> <p>DOI: 10.1177/1055665618787689</p>	<p>16 Einzelstudien  (1 RCT 2 retrospektive Kohortenstudien  13 Fallserien)  Darunter 5 Fallserien zu offener Rhinoplastik und 8 Fallserien zu geschlossener Rhinoplastik, 2 retrospektive Kohorten und 1 RCT, die beide Techniken vergleichen</p>	<p>Marimuthu et al. J Maxillofac Oral Surg. 2013; 12(3):289-296.</p> <p>Yasonov et al. Ann Maxillofac Surg. 2016;6(1):21-24</p> <p>Lu et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012; 65(4):456-463</p> <p>Chang et al. Plast Reconstr Surg. 2010;126(4):1276-1284.</p> <p>Chowchuen et al. J Med Assoc Thai. 2010;93(4):34-4</p> <p>Thomas J Craniofac Surg. 2009;20(suppl 2): 1711-1714.</p> <p>Ahuja Cleft Palate Craniofac J. 2006; 43(4):492-498</p> <p>Trott and Mohan Br J Plast Surg. 1993;46(5):363-373</p>	<p>Primäre offene (=Inzision mit Exposition der Flügelknorpel) Rhinoplastik während des LSV bei Patienten mit unilateralen nicht-syndromalen LKGF</p>	<p>Primäre geschlossene (=keine Knorpel-exposition, Dissektion von dorsal) Rhinoplastik während des LSV bei Patienten mit unilateralen nicht-syndromalen LKGF</p>	<p>Reproduzierbare, verlässliche anatomische Messung von nasalen Parametern während des Follow-ups</p>	<p>Alle Studien demonstrieren Erfolg von PR</p> <p>- verbesserte Symmetrie der Nasenlöcher und keine Beeinträchtigung des Wachstums in allen Fallserien</p> <p>- gute Langzeitergebnisse und weniger sowie weniger ausgedehnte sekundäre Rhinoplastiken bei offenen Techniken</p> <p>- Überkorrektur nach Tajima scheint die Höhe des Nasenlochs langfristig aufrechtzuerhalten</p>	<p>Keine Aussage möglich, ob offene oder geschlossene primäre Rhinoplastik bessere Langzeitergebnisse erbringt</p> <p>Wenige RCTs oder prospektive Studien</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Spencer and Buzzo Rev Bras Cir Plast. 2017; 32(1):37-45</p> <p>Tang et al. Cleft Palate Crani- ofac J. 2016; 53(5):557-561</p> <p>Lonic et al. Ann Plast Surg. 2016; (77 suppl 1):25-29</p> <p>Kluba et al. J Craniomaxillofac Surg. 2015; 43(5):599-605</p> <p>Margulis et al. Isr Med Assoc J. 2014;16(11):693- 696</p> <p>Rottgers and Jiang Ann Plast Surg. 2010;64(5): 691- 695.</p> <p>Kim et al. Plast Reconstr Surg. 2004; 114(6):1373- 1381.</p> <p>McComb and Cogh- lan Cleft Palate Crani- ofac J. 1996; 33(1):23-31</p>					

### 2.23.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 26.06.2023 und 07.07.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 07.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/rehabilitation, cleft lip/surgery, cleft lip/therapy

#1 cleft lip/rehabilitation

#2 cleft lip/surgery

#3 cleft lip/therapy

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 bilateral

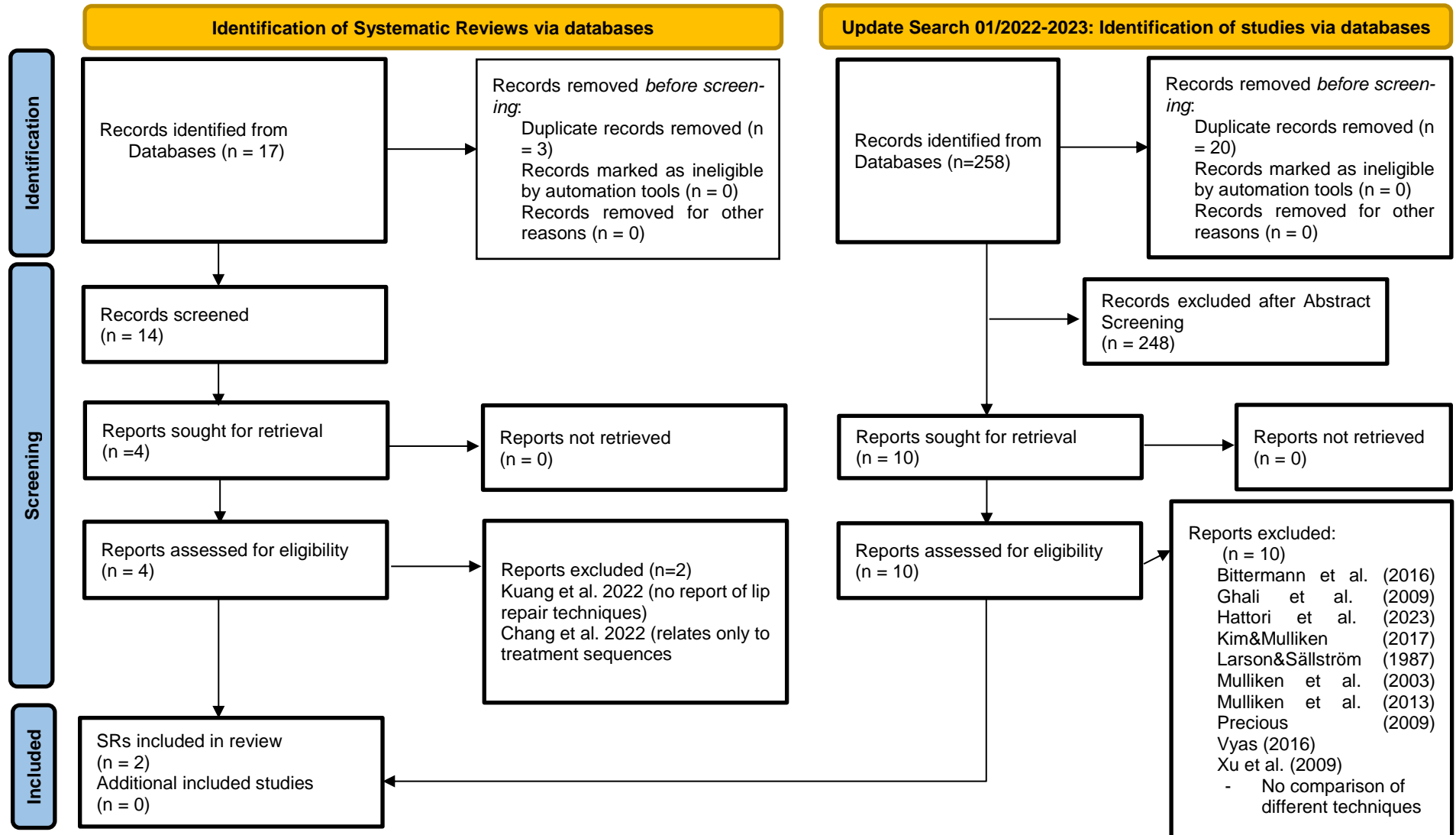
#6 techni\*

#7 method

#8 #6 OR #7

#9 #4 AND #5 AND #8

2.23.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart





## 2.24 PICO 23

Zu welchem Zeitpunkt sollte der primäre Lippenspaltverschluss bei Patienten mit LKGF erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Ein- oder beidseitige LKGF	Rekonstruktion der Oberlippe und Nase (s.o.)	Lebensalter in Monaten	Funktion der Oberlippe, Asher-McDade Score Cleft Aesthetic Rating scale (CARS)

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q9, S. 105).

### 2.24.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.24.1.1 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Wlodarczyk/2022</b> Prospektive Kohortenstudie (retrospektiv erhobene Kontrollgruppe)	moderat	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: ästhetisches Outcome der Oberlippe
	Keine Langzeitergebnisse zu Komplikationen/Outcome, kleine Kontrollgruppe, keine Verblindung bei der Auswertung beschrieben					

<b>Goodacre/2004</b> RCT	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: ästhetisches Outcome der Oberlippe
	Verblindete Auswertung durch unabhängige Untersucher, allerdings subjektiv ohne Definition von relevanten Kriterien, relativ kleines Sample, daher Abwertung um eine Stufe.					
<b>Ziak/2010</b> Retrospektive Fallserie	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: perioperative Komplikationen
	Kleine retrospektive Datenauswertung, keine adäquate Kontrollgruppe, Fallserie als niedrigste Evidenz					

## 2.24.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.24.2.1 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Wlodarczyk et al. (2022): Early Cleft Lip Repair: Demonstrating Efficacy in the First 100 Patients	125 Patienten		N/A	LSV <3 Monate mittels modifizierter Subunit-Rekonstruktion mit primärer Rhinoplastik nach modifizierter	NAM und anschließender Lippenpaltverschluss in gleicher Technik mit durchschnittlich 117.6±32.8 Tagen	Primär: perioperative Komplikationen (chirurgisch und anästhesiologisch) Sekundär: Standardisierte Messungen von	Primär: 2% Komplikationen in Interventionsgruppe im Sinne von Dislokation der Nasenstents Keine größeren anästhesiologischen Kom-	Frühzeitiger Lippenpaltverschluss wird als valide Methode präsentiert, die gleichzeitig die Funktion der NAM-Therapie übernimmt
	100 Patienten mit uni-	25 Patienten nach NAM-Therapie						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Nicht randomisierte prospektive klinische Studie mit retrospektiv erhobener Kontrollgruppe	lateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte zum LSV <3 Monate (durchschnittliches Alter bei OP 33.1±15 Tage)	und Lippen-Spaltverschluss		McComb Technik, Nasens tents für 6 Wochen  Durchschnittliches Follow-up 1.48 ± 1.16 Jahre	Durchschnittliches Follow-up 1.75 ± 1.52 Jahre	Landmarken zur Auswertung der postoperativen Symmetrie	plikationen, 3.9% geringfügige Komplikationen  Sekundär: in beiden Gruppen signifikant verbesserte Symmetrie im Vergleich zu präoperativen Werten, voneinander nicht signifikant unterschiedlich	
Goodacre et al. (2004):	Patienten von vier Zentren in GB mit Lippenspalte mit oder ohne Gaumenbeteiligung		N/A	Früher Lippenspaltverschluss mit	Später Lippenspaltver-	1) Bewertung postoperativer Fotos der Patienten aus beiden	Chirurgischer Erfolg in beiden Gruppen ver-	Lippenspaltverschluss beim Neugeborenen führt nicht zu höherem

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
<p>Does Repairing a Cleft Lip Neonatally Have Any Effect on the Longer-Term Attractiveness of the Repair?</p> <p>Randomisierte kontrollierte klinische Studie</p>	<p>34 Patienten mit frühem Lippenspaltverschluss für Experiment 1 und 2</p> <p>42 Patienten mit frühem Lippenspaltverschluss für Experiment 3</p>	<p>29 Patienten mit späterem Lippenspaltverschluss für Experiment 1 und 2</p> <p>43 Patienten mit späterem Lippenspaltverschluss für Experiment 3</p>		<p>mittlerem Alter von 4 Tagen</p>	<p>schluss mit mittlerem Alter von 104 Tagen</p>	<p>Gruppen sowie einer gesunden Kontrollgruppe durch Professionelle und Laien</p> <p>2) Bewertung von dynamischen Videos derselben Kinder durch Laien</p> <p>Chirurgisches Outcome und Attraktivität auf 5-Punkt-Likert-Skala</p>	<p>gleichbar (Unterschied -0.08; 95% CI=-0.43 bis 0.28; p=0.66)</p> <p>Attraktivität wurde für beide Gruppen vergleichbar eingeschätzt</p> <p>Unterschiede jeweils 0.10 (95% CI=-2.3 - 0.44, p=0.54), -0.11 (95% CI= -0.42 -0.19, p=0.52) und 0.08 (95% CI=-0.11 - 0.28, p=0.41)</p> <p>Gesunde Kinder wurden attraktiver eingeschätzt (Unterschied=0.38; 95% CI =0.24-0.52; p&gt;0.001)</p>	<p>Erfolg der chirurgischen Therapie oder höherer Ästhetik/wahrgenommener Attraktivität</p>
	<p>80 Patienten als zusätzliche Kontrollgruppe ohne LKGF</p>							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Ziak et al. (2010): Timing of primary lip repair in cleft patients according to surgical treatment protocol  Retrospektive Fallserie	45 Patienten zum primären Lippenpaltverschluss		N/A	Operation außerhalb des geplanten Zeitfensters	Operation im geplanten Zeitfenster	Perioperative Komplikationen	89% aller Patienten wurden im geplanten Zeitraum operiert, 11% wurden später operiert  Gründe ausschließlich pädiatrisch: rezidivierende Bronchopneumonie (n=3), rezidivierende Atemwegsinfektionen bei Frühgeborenem (n=1), sideropener Anämie (n=1)  Keine perioperativen chirurgischen oder anästhesiologischen Komplikationen	Verlässliche Bedingungen mit 3-6 Monaten
	<b>Pro Arm</b>							
	40 Patienten mit Operation im angedachten Zeitraum mit 3-6 Monaten	5 Patienten mit Operation nach dem 6. Lebensmonat						

#### 2.24.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 21.06.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 21.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/rehabilitation, cleft lip/surgery, cleft lip/therapy, ambulatory care, patient care team, academic medical centers

#1 cleft lip/rehabilitation

#2 cleft lip/surgery

#3 cleft lip/therapy

#4 #1 OR #2 OR #3

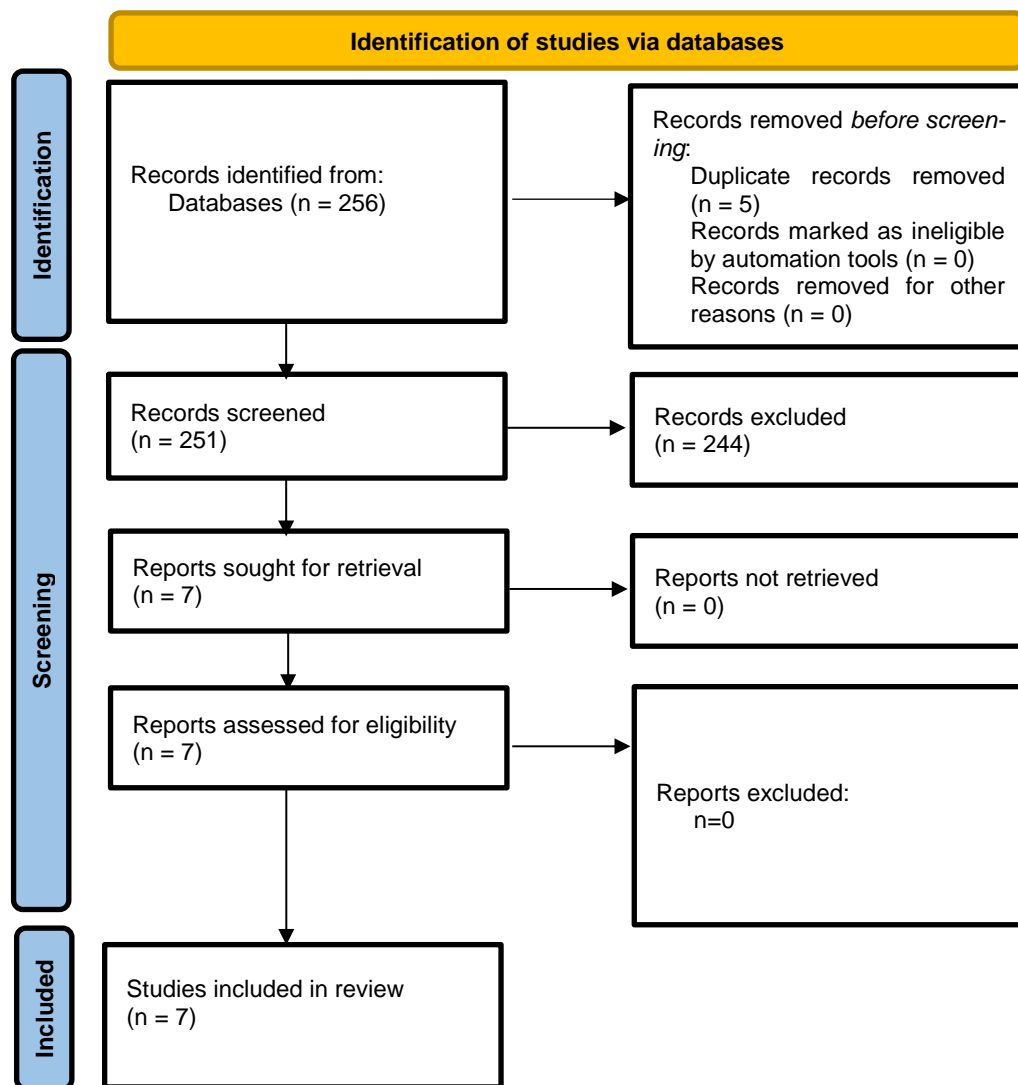
#5 time\*

#6 timing

#7 #5 OR #6

#8 #4 AND #7

### 2.24.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.25 PICO 24

Sollte bei Patienten mit ein- oder beidseitiger LKGF eine Gingivoperioplastik im Rahmen der Primärrekonstruktion erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Einseitige und beidseitige LKGN-Fehlbildung	Gingivoperioplastik	nicht durchgeführt	Effektivität auf die knöcherne Rekonstruktion des Alveolarfortsatzes Beeinflussung des OK-Wachstums (Goslon Yardstick Score)

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q4, S. 83-86).



2.27 PICO 25

<b>Welche Technik des primären Lippenspaltverschlusses sollte im Hinblick auf funktionelles und ästhetisches Outcome bei beidseitigen Fehlbildungen bei Patienten mit LKGF angewendet werden?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Beidseitige LKGN-Fehlbildung	Rekonstruktion der Oberlippe und Nase (s.o.) Supra- oder subperiostale Präparation, Umgang mit der Mukosa des Prolabiums (Rekonstruktion der „white roll“) Umgang mit einer protrudierten Prämaxilla	Unterschiedliche Grundmuster der Schnittführung und operativen Technik (Veau, Mulliken, Delaire, etc.) Ausmaß der primären Rhinoplastik	Funktion der Oberlippe (Lippenkompetenz), Ästhetische Parameter der Oberlippen- und Nasenregion, Asher-McDade Score

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q1, S. 58-81).

## 2.27.2 Evidenztabelle (Quality Assessment)

### 2.27.2.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Di Chi-aro/2022</b> SR	Unklar/hoch	Nein	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetisches Outcome der Nasenregion  sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Indikation zu sekundärer Septorhinoplastik
	Basiert auf retrospektiven Kohortenstudien und Fallserien, unklarer bzw hoher RoB der Einzelstudien, heterogene Studiendesigns, keine Meta-Analyse, wenig Langzeitergebnisse, keine Aussagen über Ausmaß/Technik, Abwertung um eine Stufe.					
<b>Bittermann/2016</b> SR	Unklar/hoch	Nein	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetisches Outcome der Oberlippen-/Nasenregion  sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Einordnung der Prämaxilla
	Basiert vor allem auf retrospektiven Kohortenstudien und Fallserien, unklarer bzw hoher RoB der Einzelstudien, keine Meta-Analyse, bezieht sich auf gesamte Wachstumsperiode, Abwertung der Evidenz um eine Stufe.					

### 2.27.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

#### 2.27.3.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Di Chiaro et al. (2022): A Systematic Review of Primary Rhinoplasty in Patients With Bilateral Cleft Lip DOI: 10.1097/SCS.00000000000008797	12 Einzelstudien (5 retrospektive Kohortenstudien 5 Fallserien 2 Single-Surgeon Fallserien)	Mancini et al. The Cleft Palate-Craniofacial Journal 2022; 59:475–483  Seo et al. Journal of Clinical Medicine 2019; 8:602  Chang et al. Plastic and Reconstructive Surgery 2014; 134:926e–936e  Garfinkle et al. Plastic and Reconstructive Surgery 2011; 127:1659–1667  McComb et al. Plastic and Reconstructive	Primäre Rhinoplastik zum Zeitpunkt des Lippenpaltverschlusses bei bilateralen LKGF	-Patienten mit einseitiger LKGF -Patienten nach NAM -Patienten nach NAM+PR -Patienten nach NAM+PR mit Überkorrektur -Patienten mit isolierter Gaumenspalte -verschiedene PR-Techniken (Trott vs Mulliken)	<u>Subjektiv</u> 5-Punkt-VAS, durch den Autor, durch das chirurgische Team, durch Laien  <u>Objektiv</u> -indirekte 2D-anthropometrische Messungen -3D-anthropometrische Messungen -Modellanalysen  <u>Entwicklung der Nase</u>	Alle 12 Studien unterstützen PR zum Zeitpunkt des LSV  <u>Subjektiv</u> - in 75% normale Form und Symmetrie der Nasenlöcher -keine sichtbaren Narben, keine Wachstumsbeeinträchtigung - verlängerte Columella nach 15 Jahren -schlechter als bei einseitigen LKGF - nach NAM mit PR und Überkorrektur beste Ergebnisse  <u>Objektiv</u> 2D: kein signifikanter Unterschied in Columellalänge, NAM+PR mit Überkorrektur am	Die verfügbaren Studien unterstützen eine Primäre Rhinoplastik (ohne Septumplastik) bei beidseitigen LKGF, keine Wachstumseinschränkungen beschrieben  Literatur begrenzter als für einseitige LKGF  Multi-Center-Studien mit objektiven Messungen notwendig, um optimale Technik und Ausmaß zu identifizieren

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Surgery 1985; 75:791–797</p> <p>Xu et al. Journal of Craniofacial Surgery 2009; 20:1913–1926</p> <p>Morovic et al. Plastic and Reconstructive Surgery 2005; 116:1613–1619</p> <p>Kohout et al. Plastic and Reconstructive Surgery 1998; 102:1339–1349</p> <p>Trott et al. British Journal of Plastic Surgery 1993; 46:215–222</p> <p>Mulliken Plastic and Reconstructive Surgery 1995; 96:9–26</p>		-Patienten ohne LKGF	<u>Indikation für sekundäre Rhinoplastik</u>	<p>ähnlichsten zu Kontrollgruppe</p> <p>- erhöhte Breite, nasolabialer und nasaler Winkel</p> <p>3D: 77% nach sekundärer Rhinoplastik, kein Unterschied zu gesunder Kontrollgruppe</p> <p>keine Unterschiede bzgl Protrusion der Nasenspitze, Breite der Nasenflügel, Columella-Länge und –Breite</p> <p>-verlängerte Columella im Wachstumsverlauf, resultiert in vergrößerten Nasenlöchern und Verschiebung der Columellabasis</p> <p><u>Entwicklung der Nase</u> in 8 Studien untersucht, keine Einschränkung der nasalen Entwicklung festgestellt</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Mc Comb et al. Plastic and Reconstructive Surgery 1986; 77:701–713</p> <p>McComb et al. Plastic and Reconstructive Surgery 1990; 86:882–883</p>				<p><u>Indikation für sekundäre Rhinoplastik</u> -vermiedene Revisionsrhinoplastik in 23.1 bis 100%</p>	
<p>Bittermann et al. (2016): Management of the premaxilla in the treatment of bilateral cleft of lip and palate: what can the literature tell us? Systematisches Review DOI: 10.1007/s00784-015-1589-y</p>	<p>16 Einzelstudien (2 CCTs 1 prospektive Kohortenstudie 10 retrospektive Kohortenstudien 3 Fallserien)</p>	<p>Scott et al. Cleft Palate Craniofac J 2007; 44:469–475</p> <p>Geraedts et al. Int J Oral Maxillofac Surg 2007; 36:788–796</p> <p>Brouns und Egyedi J Maxillofac Surg 1980; 8:182–186</p> <p>Carlini et al. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67:760–766</p>	<p>Maßnahmen zu Positionskorrektur der Prämaxilla bei Patienten mit bilateralen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten</p> <p>1) frühe, nicht-operative Maßnahmen im ersten Lebensjahr und &lt;8 Jahre</p> <p>2) frühe operative Korrektur &lt;8 Jahre</p>	<p>- Keine - Pat. mit weniger protrudierter Maxilla ohne Osteotomie</p>	<p><u>Position und Stabilität der Prämaxilla, Ergebnisse der KSOP</u></p> <p><u>Auswirkungen auf das maxilläre Wachstum</u></p> <p><u>Komplikationen</u></p>	<p>1) NAM/PSIO, langfristige Ergebnisse nicht berichtet Korrektur von Overjet und Overbite durch Intrusion der Prämaxilla bei Pat. 8-11 Jahre</p> <p>2) signifikant geringerer SNA-Winkel, konkaves Profil – Wachstumsbehinderung</p> <p>3) SNA -2.02° nach Osteotomie, SN-Ebene und Inzisivi +14.34° KSOP erfolgreich, (Heidbüchel et al.) nach</p>	<p>Therapieprotokolle basieren auf retrospektiven Studien und Expertenmeinungen</p> <p>Osteotomie erst nach dem 8. Lebensjahr möglichst zeitgleich mit KSOP</p> <p>Osteotomie nur nach fehlendem Erfolg aller kieferorthopädischen Möglichkeiten</p> <p>Osteotomie gerechtfertigt bei vertikalem Overbite &gt;+4mm oder offenen Biss &gt;-2mm,</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Freihofer et al. J Craniomaxillofac Surg 1991; 19:2–6</p> <p>Heidbüchel et al. J Craniomaxillofac Surg 1993; 21:60–66</p> <p>Grabowski et al. J Craniomaxillofac Surg 2006; 34 (Suppl 2):34–44</p> <p>Cronin Plast Reconstr Surg 1957; 19:389–400</p> <p>Liou et al. Plast Reconstr Surg 2004; 113:818–826</p> <p>Padwa et al. Plast Reconstr Surg 1999; 104:1261–1269</p>	<p>3) frühe und späte kombinierte Maßnahmen (8-12 Jahre)</p> <p>4) späte operative Korrektur &gt;12 Jahre</p>			<p>drei Monaten 93.96% Knochenhöhe, nach 3 Jahren 79% der Eckzähne durchgebrochen (Scott et al.)</p> <p>-Prämaxilla gut konsolidiert in 11/17 Patienten, gute laterale Okklusion bei 17/17 Patienten (Brouns et al.)</p> <p>- Erfolgreiche Op in 48/50 Pat, Stabilität der Prämaxilla in 45/48 Pat (Carlini et al.)</p> <p>- weniger Knochenbedarf und weniger Knochenresorption nach Osteotomie (Akita et al.)</p> <p>-Knochenbrücke in 24/26 Spalten nach Osteotomie und KSOP (Freihofer et al.), stabile Prämaxilla in 12/13 Pat.</p> <p>-Profil akzeptabel bei 27/40 Pat., sagittale</p>	<p>Rotation der Prämaxilla oder negativer sagittaler Relation (Auffassung der Autoren)</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Akita und Hirano J Craniofac Surg 2006; 17:291–296</p> <p>Bishara et al. Angle Orthod 1972; 42:139–147</p> <p>Koh et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013; 66: 1212–1218</p> <p>Aburezq et al. Cleft Palate Craniofac J 2006; 43:92–9</p> <p>Oyama et al. J Craniofac Surg 2008; 19:1705–1707</p> <p>Narayanan et al. Plast Reconstr Surg 2006; 117:527–531</p>				<p>und vertikale dentale Beziehung prinzipiell korrekt, 13/40 mit hypoplastischem Mittelgesicht (Geraedts et al.) - keine Wachstums- hemmung bei letztem Follow-up (Padma et al.)</p> <p>4) – Nekrose und Verlust der Prämaxilla in 4/259 Pat.</p> <p><u>Auswirkungen auf das maxilläre Wachstum</u> operative Korrektur &lt;6 Jahre sehr unvorteilhaft für Wachstum</p> <p><u>Komplikationen</u> Wunddehiszenz 3/15 Fehlende Verknöcherung 9/31 Knochenverlust 3/50 , 1/7 und 1/4 Prämaxillanekrose 2/50, 1/13 und 1/22</p>	

#### 2.27.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 26.06.2023 und 07.07.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 07.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip/rehabilitation, cleft lip/surgery, cleft lip/therapy

#1 cleft lip/rehabilitation

#2 cleft lip/surgery

#3 cleft lip/therapy

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 bilateral

#6 techni\*

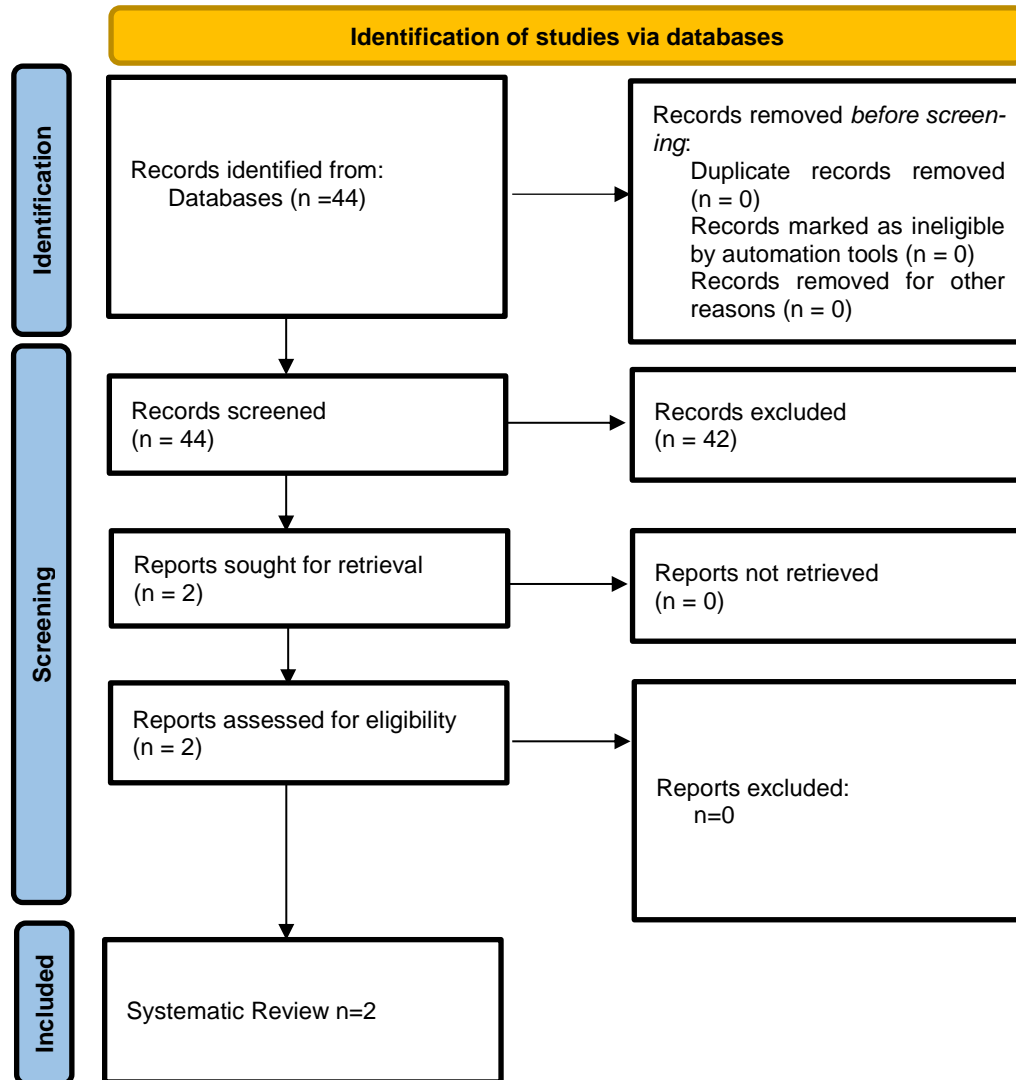
#7 method

#8 #6 OR #7

#9 #4 AND #5 AND #8



### 2.27.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.28 PICO 26

Sollte ein ein- oder mehrstufiges Verfahren für die chirurgische Primärrekonstruktion bei Patienten mit LKGF gewählt werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Einseitige und beidseitige LKGN-Fehlbildung	Einzeitige Rekonstruktion aller anatomischen Untereinheiten	-Zweizeitiges Verfahren (Lippe/Nase und Hart-/Weichgaumen) - Mehrstufiges Verfahren (Hartgaumen, Weichgaumen, Lippe und Nase in unterschiedlichen Schritten)	Funktion der Oberlippe (Lippenkompetenz), Ästhetische Parameter der Oberlippen- und Nasenregion, Asher-McDade Score, Oberkieferwachstum

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q6, S. 87-102).

## 2.28.2 Evidenztabelle (Quality Assessment)

### 2.28.2.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Kantar/2018</b> Literaturre- view	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Ästhetische Parameter der Oberlippen- und Nasenregion  sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Oberkieferwachstum  sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: perioperative Komplikationen
Ausschließlich retrospektive Studien mit teils kleiner Stichprobe, Heterogenität der Einzelstudien bezüglich follow-up Zeit/ ausgewerteten Endpunkten, keine Meta-Analyse möglich, teils geringe Nachuntersuchungsquoten, Therapie in Entwicklungsländern nicht direkt vergleichbar. Als Literaturreview niedrigste Qualität der Evidenz.						

2.28.2.3 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzer- rungspo- tential	Indi- rekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Pub- likationsbias	
<b>Urba- nova/2016</b> Retrospek- tive Kohor- tenstudie	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Ästhetische Parameter der Oberlip- pen- und Nasenregion  niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Oberkieferwachstum
	Einfluss der Erfahrung der teilnehmenden Chirurgen anzunehmen, keine konsekutiv behandelten Patienten.					
<b>Fuda- lej/2019</b> Retrospek- tive Kohor- tenstudie	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Oberkieferwachstum
	Einfluss der Erfahrung der teilnehmenden Chirurgen anzunehmen, keine konsekutiv behandelten Patienten.					
<b>Ste- bel/2021</b> Retrospek- tive Kohor- tenstudie	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Ästhetische Parameter der Oberlip- pen- und Nasenregion
	Einfluss der Erfahrung der teilnehmenden Chirurgen anzunehmen, keine konsekutiv behandelten Patienten.					

## 2.28.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.28.4.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Kantar et al. (2018): Single-Stage Primary Cleft Lip and Palate Repair</p> <p>A Review of the Literature</p> <p>DOI: 10.1097/SAP.0000000000001543</p>	<p>22 ein- ge- schlos- sene Studien</p> <p>Alle ret- rospek- tiv</p>	<p>Davies Plast Reconstr Surg. 1966; 38:129–136</p> <p>Kaplan et al. Br J Plast Surg. 1974; 27:134– 138.</p> <p>Kaplan et al. Br J Plast Surg. 1980;33:299–300</p> <p>Honigmann Oral Maxillofac Surg. 1996; 34:214–219.</p> <p>Corbo et al. Cleft Palate Crani- ofac J. 2005;42:618–624</p> <p>Savaci et al. Plast Reconstr Surg. 2005; 115:1509–1517</p> <p>Schwarz Scand J Plast Re- constr Surg Hand</p>	<p>Einzeitige Rekon- struktion aller ana- tomischen Unterein- heiten</p>	<p>- keine</p> <p>- 2-zeiti- ges Vor- gehen</p> <p>- 3-zeiti- ges Vor- gehen</p> <p>- Kon- troll- gruppe ohne LKGF</p> <p>- durch- schnittli- che Euro- cleft-Da- ten</p>	<p>- Komplikatio- nen</p> <p>- kraniofaziale Morphologie</p> <p>- Zahnbo- gen/Okklu- sion, Mittel- gesichts- wachstum</p> <p>- nasolabiale Morphologie</p> <p>- Sprache</p> <p>- psychosoziale Fakto- ren/Elternzu- friedenheit</p>	<p><u>Komplikationen</u> geringe Komplikationsrate, keine Mor- talität 28% Bluttransfusionen (Hodges), in an- deren Kollektiven kaum Blutungskom- plikationen (Davies, Schwarz, Hortis-Dzierz- bicka et al.)</p> <p>Restlöcher zwischen 6.5% (Hodges) und 46.4% (Hortis-Dzierzbicka et al.)</p> <p><i>Komplikationsraten vor allem in Stu- dien aus Entwicklungsländern berich- tet, wo follow-up häufig schwierig ist (z.B. loss of follow-up 40% bei Hodges)</i></p> <p><u>Kraniofaziale Morphologie</u> maxilläre Retrognathie, verkürzte, posterior verlagerte Maxilla, aber kein Unterschied zu Patienten mit mehrschrittiger Rekonstruktion (Fudalej et al., Kaplan et al., Corbo et al., Savaci et al., Mey et al.)</p> <p><u>Zahnbogen/Okklusion, Mittelgesichts- wachstum</u> Goslon-Score durchschnittlich 2.44</p>	<p>Begrenzte Daten- lage</p> <p>Keine Auswirkungen auf das kranio- maxilläre Wachstum bei einzeitiger Re- konstruktion mit 3, 7 oder 9 Monaten</p> <p>Teils sehr hohe Rest- lochrate</p> <p>Wird als Methode in Gegenden mit be- grenzten Ressour- cen propagiert um stark erhöhte Mor- talität durch er- schwerte Nahrungs- aufnahme zu senken</p> <p>Die tatsächliche Rate von uner- wünschten Effekten</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Surg. 2006; 40:210–213.</p> <p>Laberge Can J Plast Surg. 2007; 15:13–18</p> <p>Fudalej et al. Cleft Palate Crani- ofac J. 2008; 45: 667–673</p> <p>Hodges J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010; 63: 1813– 1819.</p> <p>De Mey et al. J Craniofac Surg. 2009;20 (suppl 2):1723–1728.</p> <p>Fudalej et al. Cleft Palate Crani- ofac J. 2009;46:374–380.</p> <p>Fudalej et al. J Oral Maxillofac Surg. 2009; 67:1661–1666</p> <p>Fudalej et al. J Craniofac Surg. 2010; 21:1468– 1473.</p>				<p>nach einzeitiger Rekonstruktion, Pat. hauptsächlich 1 oder 2 – vergleichbar mit Patienten nach mehrzeitiger Re- konstruktion (Fudalej et al.2011) EUROCRAN index signifikant weniger günstig (2.85) nach einzeitigem im Ver- gleich zu mehrzeitigem (1.97) Ansatz, dafür Gaumenmorphologie deutlich günstiger (1.79 vs. 1.96) (Fudalej et al. 2009a)</p> <p><u>Nasolabiale Morphologie</u> nach 10 Jahren bewertet nach Nasen- form und –deviation, mukokutanem Übergang, Profilansicht, bewertet nach Asher-McDade scale – kein signi- fikanter Unterschied zwischen Pat. nach einzeitiger und dreizeitiger Re- konstruktion (Fudalej et al. 2009b)</p> <p>Schwache Korrelation zwischen ske- lettaler Symmetrie und nasolabialer Ästhetik, im Vergleich zu Patienten ohne LKGF kraniofaziale Asymmetrie unter 10% für alle cephalometrischen Variablen (Urbanova et al.)</p> <p><u>Sprache</u></p>	<p>könnte durch das li- mitierte Follow- up und die begrenzte Auswertung unter- repräsentiert sein</p> <p>Langzeitstudien mit standardisiertem Follow-up erforder- lich</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Fudalej et al. Clin Oral Investig. 2011; 15:503– 510.</p> <p>Kulewicz und Dudkiewicz Int J Oral Maxil- lofac Surg. 2010; 39:122–128.</p> <p>Mueller et al. Br J Oral Maxil- lofac Surg. 2012; 50:762–768.</p> <p>Hortis-Dzierzbicka et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2012;65: 175– 181.</p> <p>Urbanova et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013;66:e1–e7</p> <p>Luyten et al. J Commun Disord. 2013;46:321–329.</p> <p>Brudnicki et al. Dev Period Med. 2014; 18:38–43</p> <p>Guneren et al. J Craniofac Surg.</p>				<p>11/21 mit exzellenter Nasalität, Pho- nation, Verständlichkeit und Sprach- fluss, 9/21 zufriedenstellend, 1/21 schlecht, präverbal normal in 5/7, auf- fällig in 2/7 (Kaplan et al.) keine Schwierigkeiten, kein Bedarf an Sprachtherapie in 35/35 Patienten (Ho- nigmann)</p> <p>Evaluation von Hypernasalität, hörbare nasale Emissionen, kompensatorische Artikulation und Grimassieren, Vide- onasendoskopie</p> <p>89.3% normale Resonanz, Mehrheit zufriedenstellende Artikulation und ve- lopharyngeale Kompetenz, 35.7% kompensatorisches Grimassieren, 54% mit vollständig normaler Sprache bei hoher Inzidenz (46.4%) anteriorer Restlöcher (Hortis-Dzierzbicka et al.)</p> <p><u>psychosoziale Faktoren/Elternzufrie- denheit</u></p> <p>hohe Patientenzufriedenheit (56% bis 100%), Zufriedenheit mit Sprache (56%), Ästhetik der Zähne (56%), Aus- sehen der Nase (86%), Aussehen der Lippe (93%), Hören (98%), Aussehen des Gesichts (100%), keine Unter-</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		2015;26:e426– e430.				<p>schiede zwischen Alter bei OP, Patientenalter, Geschlecht, Spaltentität, mütterliche/väterliche Einschätzung (Luyten et al. 2013)</p> <p>Geringere Besorgnis, Eltern favorisieren einzeitiges Vorgehen (Kaplan et al. 1974, 1980)</p>	

#### 2.28.4.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Inter- vention	Kontrolle		Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Urbanova et al. (2016): The Slav-cleft: A three-center study of the outcome of treat- ment of cleft lip and palate.	99 Patienten mit unilateraler LKGF	40- 50%	W- Gruppe mit ein- zeitiger	P- Gruppe mit zweizei-	B- Gruppe mit zweizei-	Kraniofaziale Morphologie anhand von 1) cephalo- metrischem	Maxilla in der W- Gruppe konvexer als in der B-Gruppe (Diffe- renz=3°, p = 0.032)	Prominenz der Ma- xilla und maxillo- mandibuläre Bezie- hung leicht besser
	<b>Pro Arm</b>							



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)			Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle		Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt									
Part 1: Craniofacial morphology  Retrospektive 3-Zentren-Kohortenstudie  DOI: 10.1016/j.jcms.2016.06.010	35 Patienten nach OP in Warschau (W)	38 Patienten nach OP in Prag (P)	26 Patienten nach OP in Bratislava (B)		Rekonstruktion aller Untereinheiten mit 9 Monaten  Lippe mit Tension-Randall	tiger Rekonstruktion  Lippe 7.3 Monate mit Tension-Randall  Gaumen 36 Monate mit Wardill-Kilner	tiger Rekonstruktion  Lippe 4 Monate mit Millard  Gaumen 12 Monate mit Wardill-Kilner	Protokoll der Eurocleft-Studie  2) geometric morphometrics (GM)	maxillo-mandibuläre Beziehung in der W-Gruppe günstiger als in der P-Gruppe (der ss-n-sm-Winkel in der W-Gruppe um 2,6° größer als in der P-Gruppe, p = 0.003)  Interinzisaler Winkel in der P-Gruppe flacher als in der W- oder B-Gruppe (p < 0.001),  OK-Inzisivi in der P-Gruppe weniger prokliniert als in der W-Gruppe (p < 0.001)  Morphologie der Weichteile einziger Unterschied in Neigung des Nasenrückens im Verhältnis zur Sella-Nasion-Linie, in der P-Gruppe weniger geneigt als in der B-Gruppe (p=0,012)	nach einzeitiger Rekonstruktion, eher schlechter nach zweizeitiger Rekonstruktion mit Gaumenrekonstruktion nach 36 Monaten

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)			Drop- out Rate	Inter- vention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt								
								<p>Andere Unterschiede zwischen den Gruppen teils altersabhängig</p> <p>Geometric morphometrics</p> <p>Signifikante Unterschiede der Permutationstests bei den männlichen Pat. zwischen W und P (p=0.031) und P und B (p=0.033), bei den weiblichen Pat. nur zwischen W und P (p=0.044), insgesamt Unterschiede zwischen W und P und P und B (p = 0.004 und 0.008, für den Vergleich W vs. P und P vs. B)</p>	
<p>Fudalej et al. (2019): The Slavcleft: A three-center study of the outcome of treatment of cleft lip and palate.</p>	<p>95 Patienten aus drei Zentren mit unilateraler LKGF</p>			N/A	W-Gruppe mit einzeitiger	P-Gruppe mit zweizeitiger	B-Gruppe mit zweizeitiger	<p>Goslon Yardstick Score zur Beurteilung des</p> <p>Kappa für intra- (0.825 to 0.959) und inter-rater-Übereinstimmung (0.703 to 0.807)</p>	<p>Zahnbogenverhältnisse nach einzeitiger Rekonstruktion günstiger als nach</p>
	<b>Pro Arm</b>								

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)			Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle		Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt									
Part 2: Dental arch relationships Retrospektive 3-Zentren-Kohortenstudie DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.023	32 Pat. nach OP in Warschau (W)	33 Pat. nach OP in Prag (P)	30 Pat. nach OP in Bratislava (B)		Rekonstruktion aller Untereinheiten mit 9 Monaten Lippe mit Tension-Randall	tiger Rekonstruktion Lippe 7.3 Monate mit Tension-Randall Gaumen 36 Monate mit Wardill-Kilner	tiger Rekonstruktion Lippe 4 Monate mit Millard Gaumen 12 Monate mit Wardill-Kilner	Zahnbogenverhältnisses anhand von Gipsmodellen Beurteilung durch drei Untersucher im Vergleich zu Referenzmodellen	Durchschnittliche Goslon-Scores W: 2.58, P: 3.21, B: 3.07 (signifikanter Unterschied zwischen W und P) - Gruppe als Prädiktor für Goslon score (Koeffizienz= 0.45; 95% Konfidenzintervall= 0.046-0.853; p = 0.03) Weder Alter beim Gaumenspaltverschluss noch Alter zum Untersuchungszeitpunkt waren mit Goslon-Score assoziiert - keine cephalometrische Variable mit Goslon-Score assoziiert (Auswertung nur bei 29/95 Pat.)	zweizeitiger Rekonstruktion und vergleichbar mit den besten Ergebnissen der Eurocleft- und Americleft-Studie

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)			Drop- out Rate	Inter- vention	Kontrolle		Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt									
Stebel et al (2021): The Slavcleft: a three-center study of the outcome of treat- ment of cleft lip and palate. Nasolabial appearance Retrospektive Kohortenstudie DOI: 10.7717/peerj.10631	Anzahl aller Patient*innen in der Studie (Ein- und Aus- schlusskriterien, Unter- schiede zwischen den Grup- pen (z.B. eingeschlossene und ausgewertete Gruppe), Anzahl rekrutierter und/o- der ausgewerteter Patien- ten*innen (pro Gruppe oder ITT)			N/A	W- Gruppe mit ein- zeitiger Rekon- struktion aller Un- tereinheiten mit 9 Monaten  Lippe mit Tennison- Randall	P- Gruppe mit zweizei- tiger Re- kon- struktion  Lippe 7.3 Mo- nate mit Tenni- son- Randall	B- Gruppe mit zweizei- tiger Re- kon- struktion  Lippe 4 Monate mit Mil- lard  Gaumen 12 Mo- nate mit Wardill- Kilner	Nasolabiale Ästhetik an- hand im Ver- gleich zu Re- ferenzphoto- graphien mit Score 100 (frontal und Profil)  Scoring an- hand von Score von 0- 200 durch 7 unbeteiligte Professio- nelle und 10 Laien	Akzeptable inter- und intra-rater-Überein- stimmung  Keine Unterschiede zwischen den Gruppen in frontalen oder Pro- filaufnahmen (p<0.1), professionelle Beurteil- ung generell weniger kritisch  Kein Einfluss von Ge- schlecht, Gruppe (W, P, B), Alter zum Lip- penspaltverschluss, Operateur oder Alter bei Photographie auf das ästhetische Out- come	Keine Unterschiede bezüglich nasolabi- aler Ästhetik
	<b>Pro Arm</b>									
	32 Pat. nach OP in War- schau (W)	26 Pat. nach OP in Prag (P)	17 Pat. nach OP in Bratis- lava (B)							

## 2.28.6 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE am 12.07.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 12.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Zur Bearbeitung dieser PICO-Fragestellung wurde ausnahmsweise ein Literaturreview inkludiert. Eine systematische Bewertung der Evidenz zu dieser Fragestellung in Bezug auf ein- oder mehrzeitiges Vorgehen der Primärrekonstruktion scheint aufgrund der geringen Vergleichbarkeit der Ausgangsbefunde und der begrenzten Datenlage nicht möglich, eine Akkumulation und Einordnung relevanter Evidenz dennoch hilfreich. Das Literaturreview wurde als sehr niedrige (⊕⊖⊖⊖) Qualität der Evidenz bewertet.

Mesh-Terms: cleft lip/surgery, cleft lip/therapy, cleft palate/rehabilitation, cleft palate/surgery, cleft palate/therapy, cleft palate/rehabilitation

#1 cleft lip/rehabilitation

#2 cleft lip/surgery

#3 cleft lip/therapy

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 cleft palate/rehabilitation

#6 cleft palate/surgery

#7 cleft palate/therapy

#8 #5 OR #6 OR #7

#9 combined

#10 single-stage

#11 one-stage

#12 concomitant

#13 simultaneous

#14 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13

#15 #4 AND #8

#16 #15 AND #14

**Suche** via Cochrane Library am 12.07.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 12.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 combined

#4 single-stage

#5 one-stage

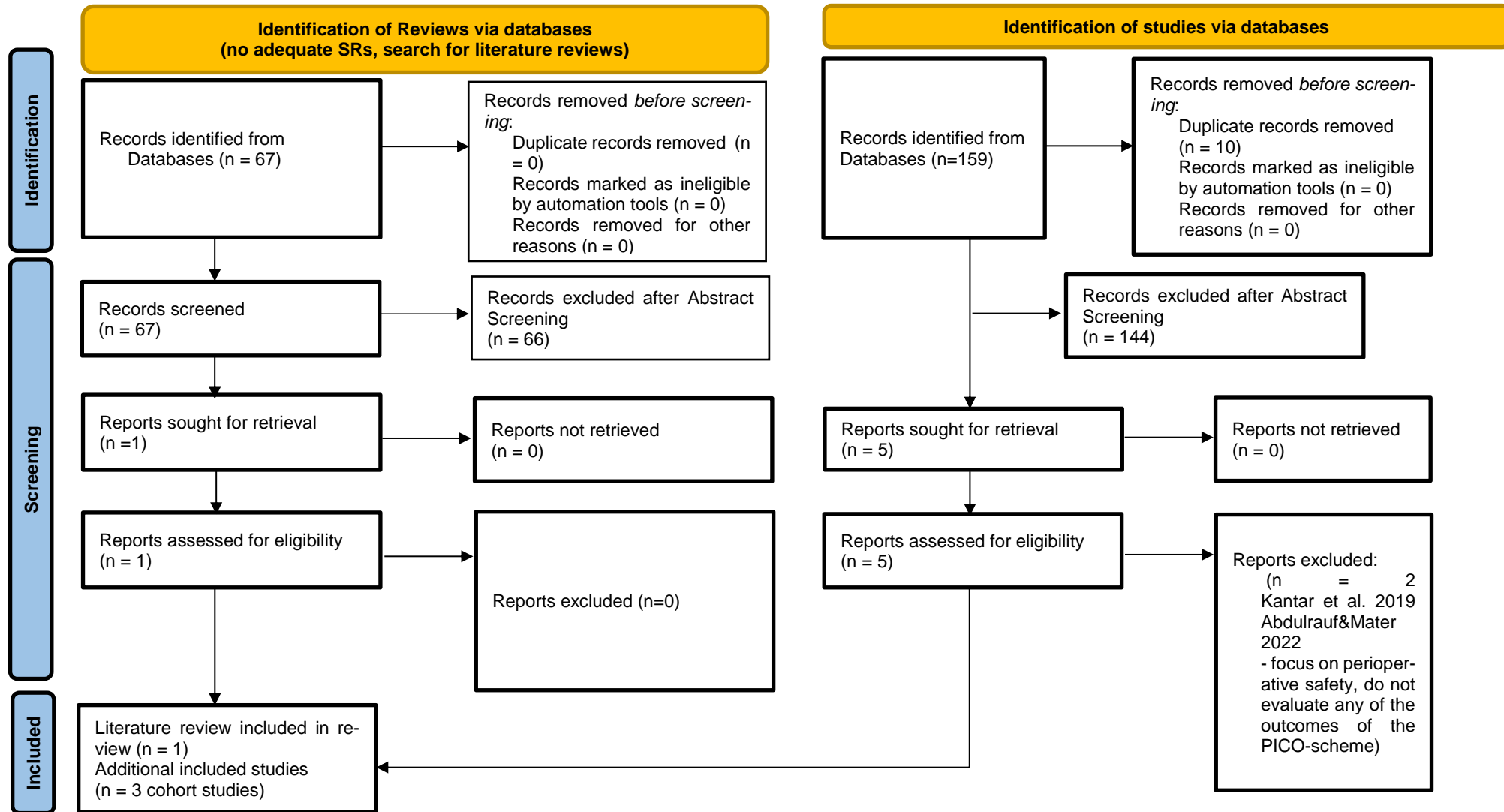
#6 concomitant

#7 simultaneous

#8 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

#9 #1 AND #2 AND #3

2.28.7 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.29 PICO 27

Welche Technik sollte bei Patienten mit LKGF mit Fehlbildung im Hart-/Weichgaumenbereich zur primären Rekonstruktion gewählt werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Patienten mit Spaltbildung im Bereich von hartem und weichem Gaumen (Segel)	Hartgaumenrekonstruktion und intravelare Veloplastik	Unterschiedliche Grundprinzipien der Schnittführung und operativen Technik, Bedeutung des Vomerlappens	Häufigkeit von Restperforationen in Abhängigkeit vom Spalttyp nach Veau (I – IV) Pittsburgh Fistel Klassifikationssystem Beeinflussung des Oberkieferwachstums (Goslon Yardstick) Sprechentwicklung Velopharyngeale Kompetenz (Notwendigkeit sprechverbessernder Maßnahmen)

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q7, S. 103-107). Die hier aufgeführte Studie wurde nach Sichtung und Beurteilung durch die Leitliniengruppe mit eingeschlossen, um das PICO-Element „Bedeutung des Vomerlappens“ mit einbeziehen zu können.



2.29.2 Evidenztabelle (Quality Assessment)

2.29.2.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Mina- tel/2019</b> SR	unklar	ja	ja	nein	Unklar	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Beeinflussung des Oberkieferwachstums  sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Sprechentwicklung  sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Häufigkeit von Restperforationen
Basiert auf einem RCT, ansonsten ausschließlich retrospektive Studien, multiple Confounder, heterogene Ergebnisse zu den meisten Endpunkten, jeweils Zeitpunkt des Follow-ups unklar, es bleibt zudem unklar, ob ein- oder mehrschichtige Verschlüsse durchgeführt wurden – Abwertung um eine Stufe.						

## 2.29.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.29.3.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Minatel et al. (2019): Influence of vomer flap on cranio- facial growth in patients with cleft lip and palate: A systematic review DOI: 10.1016/j.jcms.2019.03.011	13 Ein- zelstu- dien  (1 RCT 12 retro- spektive Kohor- tenstu- dien)	Jonsson et al. Scand J Plast Reconstr Surg 14: 13e21, 1980  Tanino et al., Ann Plast Surg 39: 245e253, 1997  Silva Filho et al., Ortodontia 23: 25e34, 2018  Friede and Ene- mark Cleft Palate Cra- niofac J 38: 323e329, 2001  Melissaratou and Friede J Orofac Orthop 63: 300e314, 2002  Johnston et al. Cleft Palate Cra- niofac J 41: 42e46, 2004	Vomerlap- pen zur Hartgau- menrekon- struktion	Andere chirurgi- sche Techni- ken  - Von Langen- beck - modifi- zierte von Lan- genbeck - Wardill- Killner - two- flap - Som- merlad - Kno- chen- trans- plantat	Cephalometrie und/oder Model- lanalyse bzw Intra- orale Photographien (Ganesh et al.)  - maxilläres Wachs- tum - faciale Entwicklung - mandibuläres Wachstum - Kieferrelation - Okklusion - oronasale Fisteln - Sprache	<u>Maxilläres Wachstum</u> - kein Unterschied zwischen Vomerlappen und (modifi- ziertem) von Langen- beck/Wardill-Killner (Fuda- lej, Silva Filho, Johnston, Fu- dalej) - besseres Wachstum (Ga- nesh, Liao, Kulewicz, Jons- son, Tanino) - reduziertes Wachstum (Friede und Enemark, Xu, Melissaratou und Friede)  <u>Faziale Entwicklung</u> - kein Unterschied zwischen Vomerlappen und (modifi- ziertem) von Langen- beck/Sommerlad (Silva Filho, Xu, Fudalej) - deutlichere Gesichtskon- vexität (Friede und Ene- mark)	Vomerlappen güns- tig in 5 von 13 Stu- dien, keine Unter- schiede in 4 von 13 Studien  Unterschiedliche Methodik, Zeit- punkte der OPs, Zeit- punkte des Follow- Ups, Resultate sehr wenig verlässlich

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Kulewicz and Dudkiewicz nt J Oral Maxillofac Surg 39: 122e5, 2010</p> <p>Fudalej et al. J Dent Res 91: 47e51, 2012</p> <p>Fudalej et al. Br J Oral Maxillofac Surg 51: 144e148, 2013</p> <p>Liao et al., Clin Oral Invest 18: 1269e1276, 2014</p> <p>Ganesh et al. J Cranio Maxillofac Surg 43: 790e795, 2015</p> <p>Xu et al., J Craniomaxillofac Surg 43: 43e47, 2015</p> <p>Rossell-Perry J Craniofac Surg 29: 1473e1479, 201</p>		<p>- push-back - single flap von der Gegenseite</p>		<p>- verstärkte kraniofaziale Entwicklung (Kulewicz)</p> <p><u>Mandibuläres Wachstum</u> - kein Unterschied (Silva Filho, Xu, Liao)</p> <p><u>Kieferrelation</u> - günstigere Relation nach Vomerlappen (Kulewicz, Fudalej) - weniger Le-Fort-I-Osteotomien notwendig (Liao) -kein Unterschied (Rossell-Perry)</p> <p><u>Okklusion</u> - besseres Outcome nach Vomerlappen (Ganesh, Johnston, Tanino) - kein Unterschied (Rossell-Perry)</p> <p><u>Oronasale Fisteln</u> - kein Unterschied (Rossell-Perry) - tendenziell mehr Fisteln nach Vomerlappen (Ganesh, Liao)</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Interven- tion	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
						<u>Sprache</u> - kein Unterschied (Rossel-Perry) - bessere Sprachentwicklung nach two-flap-Technik (Ganesh) besser nach Pushback-Technik (Tanino)	

### 2.30 PICO 28

<b>Welche operativen Techniken sollten zur ästhetischen Korrektur im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF angewendet werden?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Einseitige und beidseitige LKG-Fehlbildung	Operative Korrekturen im Bereich von Lippe und Nase	Operative Techniken in Abhängigkeit von der Ausprägung der ästhetischen Beeinträchtigung und Deformität	Ästhetische und funktionelle Parameter (Lippenkompetenz, z.B. bei Pfeifenloch-Deformität) Patientenzufriedenheit

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q8, S. 105).

<b>Zu welchem Zeitpunkt sind ästhetische Korrekturen im Bereich von Lippe und Nase bei Patienten mit LKGF am effektivsten?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Einseitige und beidseitige LKG-Fehlbildung	Operative Korrekturen im Bereich von Lippe und Nase	Zeitpunkt (Lebensalter in Jahren)	Ästhetische und funktionelle Parameter (Lippenkompetenz, z.B. bei Pfeifenloch-Deformität) Patientenzufriedenheit

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q9, S. 106).

### 2.30.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.30.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Haas/2023</b> SR	Moderat bis hoch	ja	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische Parameter der Oberlippe
	Basiert auf Längsschnitt-/bzw. Fall-Kontroll-Studien, keine Meta-Analyse, Einzelstudien mit moderatem bis hohem RoB, unterschiedliche Follow-up-Zeiträume, Ergebnisstabilität unklar, nur in einem Fall Vergleich mit anderen chirurgischen Optionen, Abwertung um eine Stufe.					
<b>Martin/2023</b> Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe und Nase
	Klinischer Überblick, literaturbasiert, aber letztlich Expertenzusammenfassung					
<b>Bonanthaya/2020</b> Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Nase
	Klinischer Überblick, literaturbasiert, aber letztlich Expertenzusammenfassung					
<b>Garland/2019</b> Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Klinischer Überblick, literaturbasiert, aber letztlich Expertenzusammenfassung					
<b>Kaufman/2012</b> Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Nase
	Klinischer Überblick, literaturbasiert, aber letztlich Expertenzusammenfassung					
<b>Monson/2014</b> Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische Parameter der Oberlippe
	Klinischer Überblick, literaturbasiert, aber letztlich Expertenzusammenfassung					
<b>Shih/2002</b> Review	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Nase
	Klinischer Überblick, literaturbasiert, aber letztlich Expertenzusammenfassung					

2.30.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Sittah/2018</b> Prospektive Entwicklung ei- nes Klassifikationssystems	Moderat	Ja	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe und Nase
	Unvollständige Angaben zur Methodik, Ziel Klassifikationssystem, mutmaßlich keine Verblindung, keine Auswertung der operati- ven Ergebnisse, Abwertung der Qualität der Evidenz um eine Stufe					
<b>Kehrer/2018</b> Retrospektive Ko- hortenstudie	Moderat	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: ästhetische Parameter der Nase
	Gruppenzuweisung abhängig vom Defekt (BMG notwendig oder nicht), Vergleich beinhaltet dadurch deutliches Verzerrungspo- tential					
<b>Perko/1977</b> Retrospektive Fallserie	Moderat	Nein	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe und Nase
	Geringe Follow-up-Rate, unvalidierte Outcome-Parameter, Ergebnisse beziehen sich nur auf eine Form der Deformität, Downgrading um eine Stufe					
<b>Pendem/2021</b>	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Patientenzufriedenheit



Prospektive Kohortenstudie	Gibt keinen konkreten Zeitpunkt an, sondern simultane Durchführung der Eingriffe, kleine Stichprobe, Patientenzufriedenheit als nicht validierter Outcome-Parameter, kein Vergleich unterschiedlicher Methoden/Zeitpunkte, Abwertung der Qualität der Evidenz um eine Stufe					
<b>Power/2017</b> Retrospektive Kohortenstudie	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: ästhetische und funktionelle Parameter der Oberlippe und Nase
	Gibt keinen konkreten Zeitpunkt an, sondern Kombination/Abfolge von Korrekturingriffen, retrospektive Auswertung, kein Vergleich unterschiedlicher OP-Techniken, Abwertung der Qualität der Evidenz um eine Stufe					
<b>Schwaiger/2020</b> Retrospektive Kohortenstudie	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: ästhetische Parameter der Oberlippe
	Retrospektive Kohortenstudie, Fallzahl in den Subgruppen klein					

### 2.30.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

#### 2.30.3.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Haas et al. (2023): Fat grafting in patients with cleft lip and palate: A systematic review DOI: 10.1016/j.jcms.2023.01.019</p>	<p>Insgesamt 25 Studien Davon 13 Studien zur Lippenkorrektur (5 Einzelstudien zu Dermis-Fett-Grafts - 2 prospektive Längsschnittstudien - 2 retrospektive Längsschnittstudien</p>	<p>Lee et al., 2012 J Oral Maxillofac Surg. 70, 419e427 Thomas et al., 2012 Aesthetic Plast Surg 36 414e420 Abdali et al., 2017 Res. Med. Sci Resnick et al., 2018, Plast Reconstr Surg. 141, 540ee546e Schwaiger et al., 2019 Int. J. Oral Maxillofac. Surg. Zellner et al., 2015</p>	<p>Composite grafts (Haut und subkutanes Fett) Dermisfetttransplantate Dermal graf Infiltration (Entnahmestelle medialer Oberschenkel, periumbilikal, Knieinnenseite, Gesäß)</p>	N/A	<p>Angabe der primären Zielgröße (gewöhnlich die auf die die Fallzahlkalkulation basiert) und sekundäre Zielgröße(n) (vom/von Autor*in angegeben)</p>	<p>Dermisfetttransplantate: Vergrößerung der Oberfläche (11,5 %), der vertikalen Höhe (18,5 % bis 27,11 %) und der Projektion der Lippen (20 %) Fettinfiltration: Zunahme des Lippenvolumens (6,5 %), des Lippenrots (31,68 % ± 24,03 %) und der Lippenprojektion (46,71 % ± 31,3 %). Höhere Resorptionsrate im ersten postoperativen Monat, Abklingen nach 1 Jahr (Zheng et al. 2020), Verlust von Lippenhöhe (um circa 12.81%) und Lippenprojektion (um circa 9.75%) nach Dermisfetttransplantaten zwischen 1-Monats- und 1-Jahres-Follow-up (Thomas et al. 2012) Resorption nach Fettinfiltration 53% (zwischen 30 und 85%) nach einem Jahr (Baum et al. 2017) Überkorrektur wird vorgeschlagen</p>	<p>Vielversprechende Option zur Verbesserung des Lippenvolumens und der Narbenästhetik Weitere Studien zum Vergleich verschiedener Techniken erforderlich</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	- 1 retro- spektive Fall-Kon- troll-Serie  8 Studien zu Lipofil- ling  - 3 pros- pektive Längs- schnittstu- dien  - 3 retro- spektive Längs- schnittstu- dien  - 2 retro- spektive Fall-Kon- trollse- rien)	Plast. Recon- str. Surg. 135, 1449e1453  Bae et al., 2016 Craniofac. Surg. 27, 1722e1726  Baum et al., 2017 Oral Maxil- lofac. Surg. 21, 409e418  Jones et al., 2017 Cleft Palate- Craniofacial J. 54, 70e74  Akdag et al., 2018 Plast. Recon- str. Surg. 141, 148e151  Koonce et al., 2018 Ann. Plast. Surg. 80, 2e5  Alighieri et al., 2020 Int. J. Pediatr.				(Thomas et al., Abdali et al., Baum et al., Zheng et al.)	

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Otorhino- laryngol128, 109692  Zheng et al., 2020 Craniofac. Surg. 31, 343e346					

2.30.3.3 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt									
Sittah et al. (2018): Secondary Cleft Nasolabial Deformities: A New Classification System for Evaluation and Surgical Revision Prospektive Entwicklung eines Klassifikationssystems DOI: 10.1597/16-064	136 Patienten mit residuellen Deformitäten bei nicht-syndromaler LKGF				N/A	Sekundäre Korrekturoperation im Bereich von Lippe und/oder Nase	N/A	Wahl einer Operationsmethode in Abhängigkeit vom Typ der Deformität  Benötigte Operationszeit	Übereinstimmung zwischen präoperativ bestimmtem Typ und gewählter OP-Intervention sehr hoch (kappa=0.92, P <0.001)  OP-Zeit kontinuierlich zunehmend von Typ I bis Typ IV (P<0.003)	I Deformität auf Haut, subkutanes Gewebe und oberflächliche trockene Schleimhaut begrenzt:  Z-Plastik, V-Y-Verschluss, lineare Exzisionen  II Orbicularis-oris-Muskeldefekt
	Pro Arm									
	Typ I Asymmetrien Haut/Schleimhaut betreffend	Typ II Muskelkorrektur und/oder Defizite im Lippenrot	Typ III Muskel, Mukosa, Haut betreffend ohne nasalen Korrekturbedarf	Typ IV Muskel, Mukosa, Haut und Nase						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
										mit be- troffe- nem Lip- penrot (Amor- bogen symmet- risch): Schleim- haut- Muskel- Revision  III Lip- penre- vision mit Muskel-, Haut- und Schleim- hautre- paratur; keine Rhino- plastik  IV Grö- ßere Lip- penre- vision, mit

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupter- gebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
										Revision von Muskel, Haut, Schleimhaut und Rhinoplastik
Kehrer et al. (2018): Rotational Advancement in Cleft Nose Rhinoplasty – Buccal Mucosal Grafts Serve as a Powerful Tool Retrospektive Kohortenstudie DOI: 10.1597/16-092	61 Patienten mit unilateraler LKGF zur sekundären Rhinoplastik, ≥17 Jahre				N/A	Offene Rhinoplastik unter Allgemeinanästhesie, transcolumnellare Septumplastik, Anlegen einer Columellastrebe (mit Septumknorpel), inter- und intradomale Nähte unter vollständiger Lösung des Knorpels von der Haut, laterale Strebe falls notwendig  Rotation advancement flap, Deckung der donor site an	Offene Rhinoplastik unter Allgemeinanästhesie, transcolumnellare Septumplastik, Anlegen einer Columellastrebe (mit Septumknorpel), inter- und intradomale Nähte unter vollständiger Lösung des Knorpels von der Haut, laterale Strebe	Columellawinkel  Tip Projection Ratio (TPR)  Komplikationen an der donor site	<u>Columellawinkel</u>  Signifikant verbesserter Columellawinkel in Gruppe 1 und 2 (p<0.001), kein Unterschied in Ausgangswert (p=0.6544) oder Verbesserung zwischen den Gruppen (p=0.0578)	Rotation der vestibulären Schleimhaut ermöglicht Reduktion des Zugs auf den reponierten Alarknorpel  - stabilere Symmetrie
	<b>Pro Arm</b>		29 Patienten zur sekundären Rhinoplastik mit bukkalen Mukosarsplantaten (BMGs)	32 Patienten zur sekundären Rhinoplastik ohne Anwendung von BMGs						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
				der Innenseite des Knorpels mit BMG	falls notwen- dig  Kein BMG not- wendig, um den Schleim- hautdefekt zu schließen		<u>Tip Projection Ratio (TPR)</u>  Keine signifi- kanten Un- terschiede von Aus- gangs-TPR (P = 0.6113) o- der Verbesse- rung (p= 0.7466) zwi- schen den Gruppen  <u>Komplikatio- nen an der donor site</u>  Wundhei- lungsstörun- gen, keine Anzahl ange- geben keine dauer- haften Folgen	Orale Muko- sattrans- plantate können mit mini- maler Kompli- kations- rate zur Rekon- struktion verwen- det wer- den



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
Perko (1977): Secondary lip correction in unilateral cleft lips  Retrospektive Fallserie  DOI: 10.1016/s0301- 0503(77)80118-5	121 Patienten zur Sekundärkorrektur bei spaltsei- tig verkürzter Lippe nach primärer Anwendung der Technik nach Veau				65 Pa- tienten ohne Follow- up	Ästhetische Korrek- tur nach Millard	Ästhetische Korrektur nach anderen Tech- niken	Funktion und Länge der Lippe  Nasen- eingang  Narben- bildung	<u>Funktion der Lippe</u> in allen Fällen perfekt  <u>Länge der Lippe</u> symmetrisch nach Tenni- son-Trauner und Millard in 7/14 Fällen leicht zu kurz nach Tenni- son  <u>Nasenein- gang</u> in 1/21 Fällen nach Tenni- son-Trauner weiterhin ge- knickter Alaknorpel, in 5/21 Verbes- serung ohne Symmetrie in 1/12 Fällen nach Millard	Chirurgi- sche Technik muss an individu- elle Ge- geben- heiten ange- passt werden  Millard- Technik führt zu besser ausge- formtem Nasen- eingang, Lippen- form und Narben- richtung sind nach Tenni- son-
	Pro Arm									
	Korrektur nach Millard 12 Patienten	Korrektur nach Tenni- son 14 Patienten	Kor- rek- tur nach Tenni- son- Trauner 21 Pati- enten	An- dere Tech- nik 9 Pa- tien- ten						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
									zu enger Na- seneingang <u>Narbenbil- dung</u> in 10/14 Fäl- len nach Ten- nison un- günstige Nar- benbildung, in 5/14 Fällen Korrektur er- forderlich	Trauner günstiger

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention		Kontrolle		Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt								
Pendem et al. (2021): Synchronous correction in secondary cleft deformities: a prospective cohort study DOI: 10.23736/S2724-6329.20.04302-2	28 erwachsene Patienten mit unilateraler LKGF und Indikation zu sekundären Korrekturoperationen	10 Patienten	Synchrone Revision von Lippe, Nase und Kieferkamm		N/A		Asher McDade Score Patientenzufriedenheit Aesthetic Outcome Index Bergland Skala	Asher McDade Score: Verbesserung von 15 (13-16) präoperativ auf 4 (4-5) postoperativ Patientenzufriedenheit Vollständige Zufriedenheit aller Patienten Aesthetic Index Score: 17 Exzellent 1 Gut Bergland Skala 17 Grad 1 1 Grad 2	Simultane Korrektur mehrerer sekundärer LKGF-Folgen führt zu guten Ergebnissen und sollte in Betracht gezogen werden
Power et al. (2017):	70 konsekutive Patienten mit unilateraler LKGF zur Sekundärkorrektur	An-gabe	Bone graft:	Total lip:	Vorgehen			<u>Position der Alar-Basis</u>	Asymmetrie

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop-out Rate	Intervention		Kontrolle		Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt											
The Effects of Secondary Cleft Procedures on Alar Base Position and Nostril Morphology in Patients with Unilateral Clefts  Retrospektive Kohortenstudie  DOI: 10.1597/15-158	<b>Pro Arm</b>				insgesamt und/ oder pro Gruppe (absolute Zahlen und/oder Prozentangabe)	Augmentationsmittel mittels kortikospongiösem Beckenkamplantat	Lösen aller pathologischen Muskelinsertionen, Rekonstruktion der Muskelschlinge	wie bei total lip, kombiniert mit Septorhinoplastik mit Columelastrebe und Schildtransplantat	Septorhinoplastik wie bei lip-nose	Anthropometrische Messungen anhand von prä- und postoperativen Messungen:  Position der Alar-Basis  Symmetrie der Alar-Basis  Vertikale Lippendimension  Form des Nasenlochs	Keine postoperative Veränderung in Gruppe bone graft (p=0.93) nach 33.5 Monaten  Kein Unterschied nach Nose alone nach 21.3 Monaten  Signifikante Veränderung nach total lip und lip-nose  Größere Veränderung nach total lip als nach nose alone (p<0.001)  <u>Symmetrie der Alar Basis</u>	der Alar-Basis kann mit Weichteilmangel zusammenhängen, wurde durch Kieferaugmentation nicht beeinflusst.  Vollständige Lippenrevision mit anatomischer Muskelreapproximation war mit größerer Symmetrie der
	14 Patienten zur tertiären KSOP (bone graft)	19 Patienten zur vollständigen Lippenrevision mit anatomischer Muskelrekonstruktion (total lip)	22 Patienten zur synchronen Lippen-Nasen-Revision (mit anatomischer Muskelrekonstruktion und Rhi-	15 Patienten zur sekundären Rhinoplastik (nose alone)								

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop- out Rate	Intervention		Kontrolle		Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt											
			no- plas- tik) (lip- nose)							<p>Größere Symmetrie postoperativ nach lip alone (p&lt;0.011), im Gruppenvergleich in nose-lip Gruppe am besten</p> <p><u>Vertikale Lippendimension</u></p> <p>Signifikant vergrößert nach total lip und lip-nose (p&lt;0.05), kein Unterschied zwischen lip und lip-nose Gruppe (p=0.99)</p> <p><u>Form des Nasenlochs</u></p> <p>Keine Unterschiede in</p>	<p>Alar-Basis und vertikalen Lippendimension auf der Spaltseite korreliert.</p> <p>Größte Symmetrie nach einzeitiger Nasenlippenrevision, die als effektive Technik zur Korrektur der sekundären Lip-</p>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt									
									Höhe oder Breite des Nasenlochs postoperativ zwischen den Gruppen	pen-Nasendeformität angesehen wird
Schwaiger et al. (2019): Influence of different techniques of secondary cleft lip revision surgery on upper lip projection  Retrospektive Kohortenstudie  DOI: 10.1016/j.ijom.2019.10.010	49 konsekutive Patienten zur sekundären Lippenkorrektur (16 nach bilateraler, 21 nach unilateraler LKGF)				12 Patienten, 8 wegen unvollständiger oder nicht standardisierter Fotos, 4 wegen inadäquatem Follow-up			Subjektiv Front- und Profilaufnahmen durch sieben unabhängige Untersucher  Grad der Verbesserung auf 7-Punkt-Likert-Skala von -1 (Verschlechterung)	<u>Bilaterale LKGF</u> <u>Subjektiv Lippenprofil</u> Abbe-Lappen mit bester Verbesserung +3.32 auf der Likert-Skala, gefolgt von PermaLip Implantaten (+2.39) und Hauttransplantaten (+1.81) sowie Lippenrevision (+1.20) (p=0.017)  <u>Höhe des Lippenrots</u> Größe Verbesserung mit Abbe-Lappen (+3.46), gefolgt	Bei bilateralen LKGF signifikanteste Verbesserung der labialen Projektion durch Abbé-Lappen, gefolgt von PermaLip-Implantaten und Haut-
	<b>Pro Arm</b>									
	15 vollständige Lippenrevisionen	4 Abbé-Lappen	12 Hauttransplantate	6 Augmentationen mit PermaLip Silikon-						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
				im- plan- taten				bis +5 (exzel- lente Verbes- serung) (Lippen- profil, Höhe des Lippen- rots, Symmet- rie der Ober- lippe)  Objektiv  Mit Adobe Photos- hop CC 2018 an- hand von Front- und Pro- filaufnah- men, anatomi- sche	von Hauttrans- planta- ten(+2.00), PermaLip Im- plantaten (+1.50) und Lippenrevisio- nen (+1.23) (P = 0.042)  <u>Lippensymmet- rie</u> größte Verbes- serung durch Abbe-Lappen (+3.46), gefolgt von Hauttrans- plantaten (+2.10), Lip- penrevisionen (+1.89) und PermaLip Im- plantaten (+1.39) (P = 0.035)  <u>Objektiv Höhe des Lip- penrots:</u> größte Verän- derung durch Abbe-Lappen, gefolgt von	trans- planta- ten.  Bei Pati- enten mit ein- seitiger LKGF sig- nifikan- teste Verbes- serung der Pro- jektion durch Perma- Lip, ge- folgt von Haut- trans- planta- ten (keine Abbe- Lappen einges- etzt)

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
								<p>Landmar- ken nach Thomas et al.</p> <p>Vertikale Höhe des Lippen- rots auf Höhe des Amorbo- gens so- wie zent- ral (T1, T2, T3)</p> <p>Labiale Protru- sion im Profil</p>	<p>Hauttransplan- taten und Per- maLip</p> <p><u>Symmetrie</u> (Höhendiffe- renz): gute Verbesse- rung durch Abbe-Lappen und Lippenre- vision</p> <p><u>Unilaterale</u> <u>LKGF</u> <u>Subjektiv</u> <u>Lippenprofil</u>: Größte Verbes- serung durch PermaLip (+3.29), gefolgt von Hauttrans- plantaten (+2.54) und Lippenrevisio- nen (+1.36) (P = 0.039)</p> <p><u>Höhe des Lip- penrots</u> PermaLip (+2.5) leicht besser als</p>	<p>Lippen- revisio- nen zeig- ten her- vorra- gende Ergeb- nisse bei der Sym- metrie der Ober- lippe; al- lerdings wurden nur ge- ringe Verände- rungen bei der Lippen- projek- tion ge- funden</p>



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
									Hauttransplan- tate (+2.41) , besser als Lip- penrevision (+1.36)  <u>Lippensymmet- rie</u> Lippenrevision (+2.91) besser als PermaLip (+2.01) und Hauttransplan- tate (+1.97)  <u>Objektiv</u> <u>Lippenprofil</u> größte Verbes- serung der Lip- penprojektion durch Perma- Lip (1.0:1.8; 80%), gefolgt von Hauttrans- plantaten (1.0:1.4, 40%), kaum Verände- rung durch Lip- penrevision (1.0:1.04, 4%) Signifikanter Unterschied	

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)				Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Haupt- ergebnis	Bemer- kung
	insgesamt									
									zwischen PermaLip und Lippenrevision (P=<0.001) <u>Höhe des Lippenrots</u> Hauttransplantate>PermaLip <u>Symmetrie</u> Verbesserung durch Lippenrevision (präop T1–T3: 22%; postop 9%), kein relevanter Einfluss von Hauttransplantaten und PermaLip	

#### 2.30.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 21.06.2023 im **Suchzeitraum** von 01.01.1975 bis 21.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Zur Bearbeitung dieser PICO-Fragestellung wurden ausnahmsweise auch narrative Reviews inkludiert. Eine systematische Bewertung der Evidenz zu dieser Fragestellung in Bezug auf geeignete Techniken und Zeitpunkte scheint aufgrund der geringen Vergleichbarkeit der Ausgangsbefunde und der begrenzten Datenlage nicht möglich, eine Akkumulation und Einordnung relevanter Evidenz dennoch hilfreich. Narrative Reviews wurden als Expertenmeinung als sehr niedrige (⊕⊖⊖⊖) Qualität der Evidenz bewertet.

Mesh-Terms: cleft lip/complications, cleft lip/surgery, cleft lip/therapy, esthetics

#1 cleft lip/complications

#8 #6 OR #7

#2 cleft lip/surgery

#9 time

#3 cleft lip/therapy

#10 timing

#4 #1 OR #2 OR #3

#11 #9 OR #10

#5 esthetics

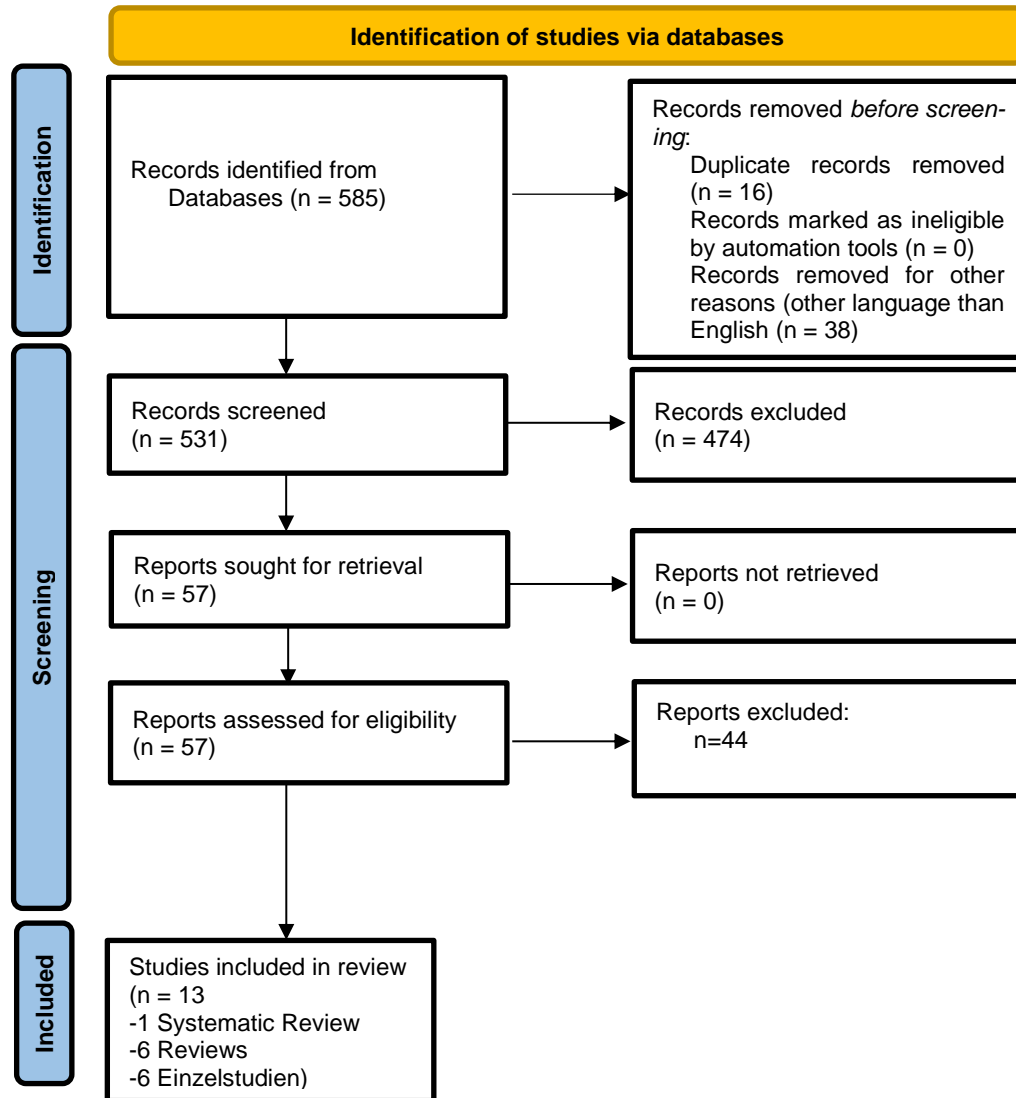
#12 #4 AND #5 AND #8

#6 correct\*

#13 #4 AND #5 AND #8 AND #11

#7 secon\*

### 2.30.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



### 2.31 PICO 29

Was ist die effektivste objektive Methode zur Diagnostik einer velopharyngealen Insuffizienz bei Patienten mit LKGF?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Nicht-syndromale LKGF mit VPI und CTCs	Video-Nasopharyngoskopie	fMRT Videofluoroskopie Auditiv-perzeptive Einschätzung (VPC-sum)	Sensitivität Spezifität AUC (objektive) Diagnose einer VPI zur Begründung einer Sprachtherapieindikation, oder Ermittlung einer Therapiegrenze mit OP-Indikation zur Velopharynxplastik
AUC = area under the curve; VPI=Velopharyngeale Insuffizienz ;(CTC)I = cleft type characteristics type I; fMRI = functional magnetic resonance imaging; SRs = systematic reviews; VP = velopharyngeal; VPC-sum = velopharyngeal competence composite score			

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q15, S. 113).

### 2.31.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.31.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE								Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential (Bewertung nach QUADAS-2)				Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publika- tionsbias	
	Patient Se- lection	Index Test(s)	Reference Standard	Flow and Ti- ming					
	A: Risk of Bias, B: Concerns regarding applicability								
<b>Paniagua/2013</b> SR	A un- clear/ B low	A un- clear/B low	A low/ B low	un- clear	nein	ja	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: (objektive) Diagnose einer VPI
	Keine Meta-Analyse, Methodik und Bias der Einzelstudien nicht diskutiert, teils sehr kleine Stichproben, keine ausreichenden Daten, um verschiedene Verfahren zu vergleichen, inhaltliche Bewertung unzureichend, Studien von 2004 bis 2011 (begrenzte Aktualität), Abwertung um zwei Stufen.								
<b>Glade/2016</b> Narratives Re- view	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: /
	Nicht spezifisch für Spaltpatienten, weitgehend Eminenz-basiert								

2.31.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE								Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential (Bewertung nach QUADAS-2)				Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publika- tionsbias	
	Patient Se- lection	Index Test(s)	Reference Standard	Flow and Ti- ming					
	A: Risk of Bias, B: Concerns regarding applicability								
<b>Rajan/2014</b> prospektiv Diagnostik	A low/B low	A un- clear/B low	A low/B low	low	nein	nein	nein	nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: (objektive) Diagnose einer VPI
	Kleine Stichprobe (28 Pat., 7 präoperativ), kein Vergleich verschiedener instrumenteller Tests								
<b>Lam/2006</b> retrospektiv Kohortenstudie	A low/B un- clear	A low/B low	A low/ B low	low	ja	nein	nein	nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: (objektive) Diagnose einer VPI
	Nicht spezifisch für Patienten mit LKGF								

## 2.31.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.31.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Paniagua et al. (2013): Velopharyngeal dysfunction: a systematic review of major instrumental and auditory-perceptual assessments	12 eingeschlossene Studien mit Korrelation zwischen instrumentellen Tests und auditiv-perzeptiver Einschätzung	Araújo Netto and Cervantes Rev. Bras. Cir. Plást. 2011; 26:631-8.  Trindade et al. Tratado de Fonoaudiologia. São Paulo: Rocca; 2004. p. 456-77.  Chanchareonsook et al. Cleft Palate Craniofac J. 2007;44:23-32.  Kao et al. Plast Reconstr Surg. 2008; 122:572-7.  Marsh Indian J Plast Surg. 2009;42:129-36  Miguel et al. Pró-Fono Revista de Atualização Científica. 2007; 19:105-12.  Nagarajan et al. Indian J Plast Surg. 2009;42:137-43.  Penido et al. Rev Soc Bras Fonoaudiol. 2007; 12:126-34.	Instrumentelles Assessment  -Videonasendoskopie  -Nasoendoskopie  -Videofluoroskopie - laterales Cephalogramm - MRT	Auditiv-perzeptive Einschätzung  Teils Test der nasalen Luftemissionen	Korrelation der Ergebnisse	Identifikation in der Klinik angewandeter instrumenteller Methoden  Marsh: Klassifikation für das Schließmuster des velopharyngealen Sphinkters und die Bewegung der lateralen Pharynxwände  Qi et al: Bewegung der lateralen Pharynxwände als Diagnosekriterium für VPI  Penido et al: Auswertung der nasalen Emissionen als Indikator für die VPI	Keine inhaltliche Auswertung, kein Vergleich verschiedener diagnostischer Verfahren, insgesamt sehr unergiebig



Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Qi et al. Res Med Sci. 2011;16:945–50</p> <p>Camargo et al. Salusvita. 2001;20:35-47.</p> <p>Shprintzen and Marrinan Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 17:302-7.</p> <p>Shyammohan et al. J Indian Prosthodont Soc. 2010; 10:197–9.</p>					
Glade et al. (2016): Diagnosis and Management of Velopharyngeal Dysfunction	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>Untersuchung auf VPI wird am besten im Rahmen eines multidisziplinären Teams durchgeführt, besteht aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anamnese und körperlicher Untersuchung</li> <li>-auditiv-perzeptiver Einschätzung</li> <li>-instrumenteller Bewertung mittels Video-Nasoendoskopie oder Multiview-Sprachfluoroskopie.</li> </ul>

2.31.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteris- tika)	Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Rajan et al. (2014): Velopharyngeal incom- petence in patients with cleft palate, flexible video pharyngoscopy and perceptual speech assessment: a correla- tional pilot study</p> <p>Prospektive Diagnos- tikstudie</p>	<p>28 konsekutive Patien- ten mit Gau- menspalte (prä- oder postoperativ)</p> <p>Alter 1-23 Jahre 7 Patienten präoperativ 21 Patienten postoperativ</p>	N/A	<p>Flexible Video- Nasopharyngo- skopie, Untersu- chung beim Schreien (Babys) oder Sprechen (Kleinkinder/Er- wachsene)</p>	<p>Auditiv-perzeptive Ein- schätzung von Sprach- pathologen anhand von Cleft audit protocol for speech</p>	<p>Korrelation zwischen den Metho- den</p>	<p>VPI Typ I: 39.3% Typ II: 21.4% Typ III: 3.6% Typ IV: 28.6% normal: 7%</p> <p>79% mit hypernasaler Spra- che, dies war ein eindeuti- ger klinischer Indikator für VPI</p> <p>Typ 1 velopharyngeale koro- nale Dysfunktion war stark mit Hypernasalität assoziiert (<math>p &lt; 0,05</math>), bei Sprachsubsti- tution konnte eine velopha- ryngeale (oder sagittale) In- kompetenz vom Typ 2 vor- hergesagt werden (<math>p &lt; 0,05</math>)</p>	

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Lam et al. (2006): A Comparison of Nasendoscopy and Multiview Videofluoroscopy in Assessing Velopharyngeal Insufficiency Retrospektive Kohortenstudie</p>	<p>177 konsekutive Patienten mit VPI (darunter nur 81 Patienten mit LKGF)  Durchschnittsalter 109.5 Monate</p>	N/A	<p>Nasopharyngoskopie (NE)  Multiview Videofluoroskopie (MVF)  Kalkulation des Gap area index (GAI) nach Golding-Kushner et al. jeweils basierend auf NE (GAI-N) und MVF (GAI-F)</p>	<p>Auditiv-perzeptive Einschätzung des Schweregrads der VPI (keine, minimal, mild, moderat, schwer), der Verständlichkeit, des Sprachvolumens, nasaler Luftemissionen, Resonanz, Mimik</p>	<p>VPI Schweregrad, Assoziation zu GAI-Werten</p>	<p>VPI Schweregrad war assoziiert mit: 1) GAI-N (OR 2,78, 95% CI 1,96-3,95), 2) GAI-F (OR 1,64, 95% CI 1,37-1,95), 3) Alter unter 5 Jahren (OR 3,30, 95% CI 1,47-7,38), und 4) Z.n. GSV (OR 0,48, 95% CI 0,25-0,94).  -stärkerer Vorhersagewert von GAI-N im Vergleich zu GAI-F in Bezug auf den Schweregrad der VPI (Fläche unter ROC-Kurven 0,82 bzw. 0,78, P= 0,14) -bezgl Bewegung der lat. Pharynxwände keine Unterschiede -NE-Bewertung der palatinalen Elevation war stärker prädiktiv für schwere VPI als die MVF-Bewertung (Fläche unter der ROC-Kurve 0,79 bzw. 0,69, P=0,01)</p>	<p>Relative GAI-Werte korrelieren, systematische Unterschiede zwischen den Methoden. Stärkere Assoziation der durch NE dargestellten Restöffnung mit VPI-Schweregrad  NE gleichwertig zu MVF zur Beurteilung des velopharyngealen Bereichs, eventuell überlegen in der Einschätzung der Hebung des Gaumensegels  MVF überschätzt den Grad des velopharyngealen Abschlusses</p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
							<p>In NE ist Quantifizierung schwierig (optische Distorsion)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- NE zur Diagnostik bei VPI bei Spaltpatienten</li> <li>- NE bei VPI und angeblich vollständigem Schluss in der MVF</li> <li>- beide Untersuchungen bei komplexen Sprachstörungen (wie Apraxie und Hypernasalität)</li> <li>- beide Untersuchungen vor sprechverbessernden Operationen</li> </ul>
<p>NE: Nasopharyngoskopie, MVF: Multiview Videofluoroskopie, GAI: Gap area index, VPI: Velopharyngeale Insuffizienz</p>							

### 2.31.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 12.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 12.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Zur Bearbeitung dieser PICO-Fragestellung wurden ausnahmsweise auch narrative Reviews inkludiert. Narrative Reviews, die im Update Search identifiziert wurden, sind als Expertenmeinung als sehr niedrige ( $\oplus\ominus\ominus\ominus$ ) Qualität der Evidenz bewertet.

Mesh-Terms: velopharyngeal insufficiency/diagnosis, velopharyngeal insufficiency/diagnostic imaging, cleft palate

#1 cleft palate

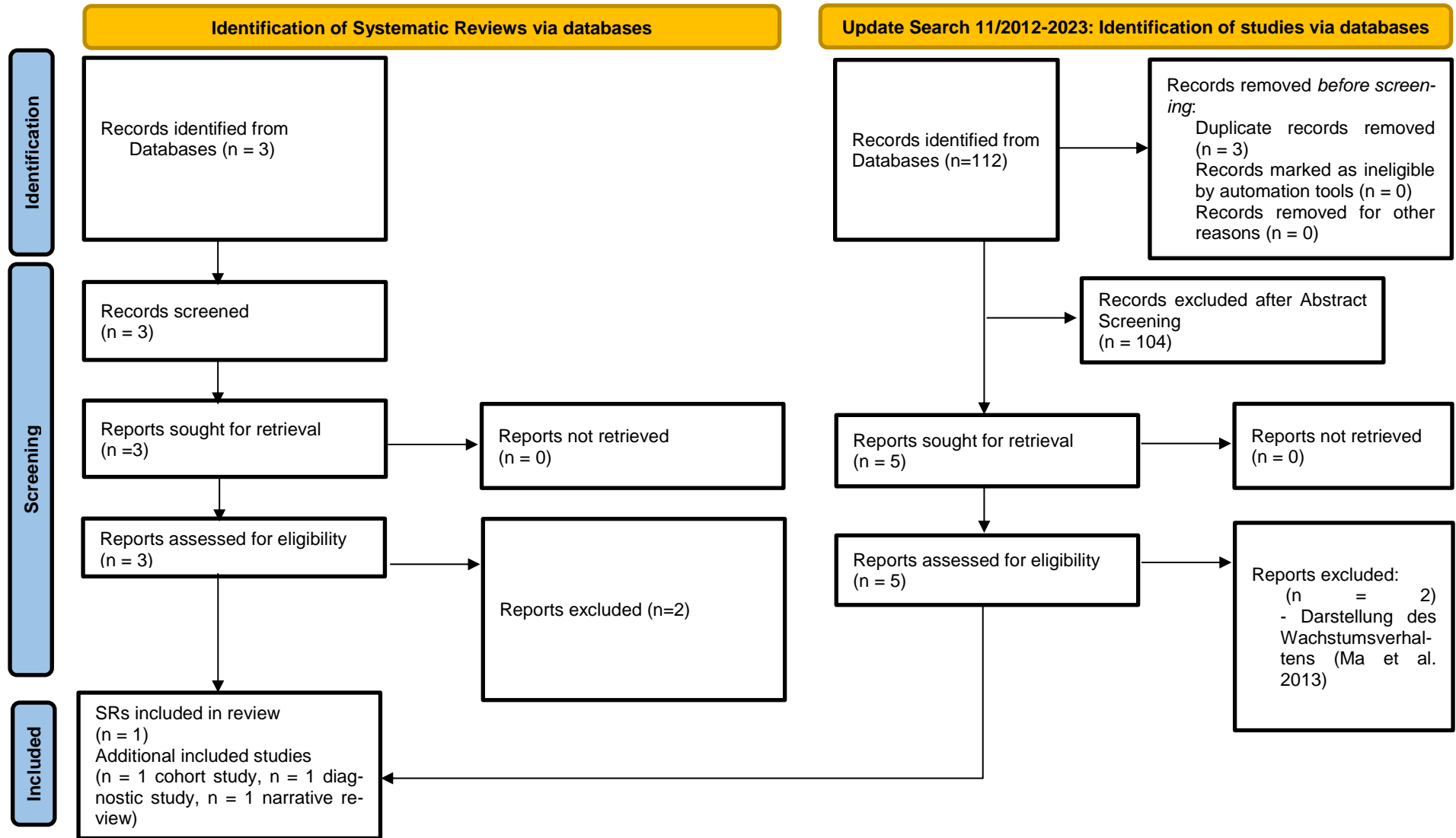
#2 velopharyngeal insufficiency/diagnosis

#3 velopharyngeal insufficiency/diagnostic imaging

#4 #2 OR #3

#5 #1 AND #4

2.31.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.32 PICO 30

Ist die Behandlung nach dem Castillo-Morales®-Konzept bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Pat. mit nicht-syndromalen LKGF vor und nach Primär-OPs zwischen 0 und 6 Jahren	Behandlung nach dem Castillo-Morales®-Konzept	Alternative Therapien	adäquate orofaziale Funktionen (Mundschluss, Nasenatmung, Anbahnung adultes Schluckmuster --> KFO, Zungenruhelage)
KFO: Kieferorthopädie			

### 2.32.1 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library 04/2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 04/2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 orofacial regulat\*

#5 Castillo Morales OR Castillo-Morales

#6 Brondo\*

#7 neuromotor control\*

#8 physical

#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7

#8 intervent\*

#9 therap\*

#10 concept\*

#11 #8 OR #9 OR #10

#12 eviden\*

#13 effect\*

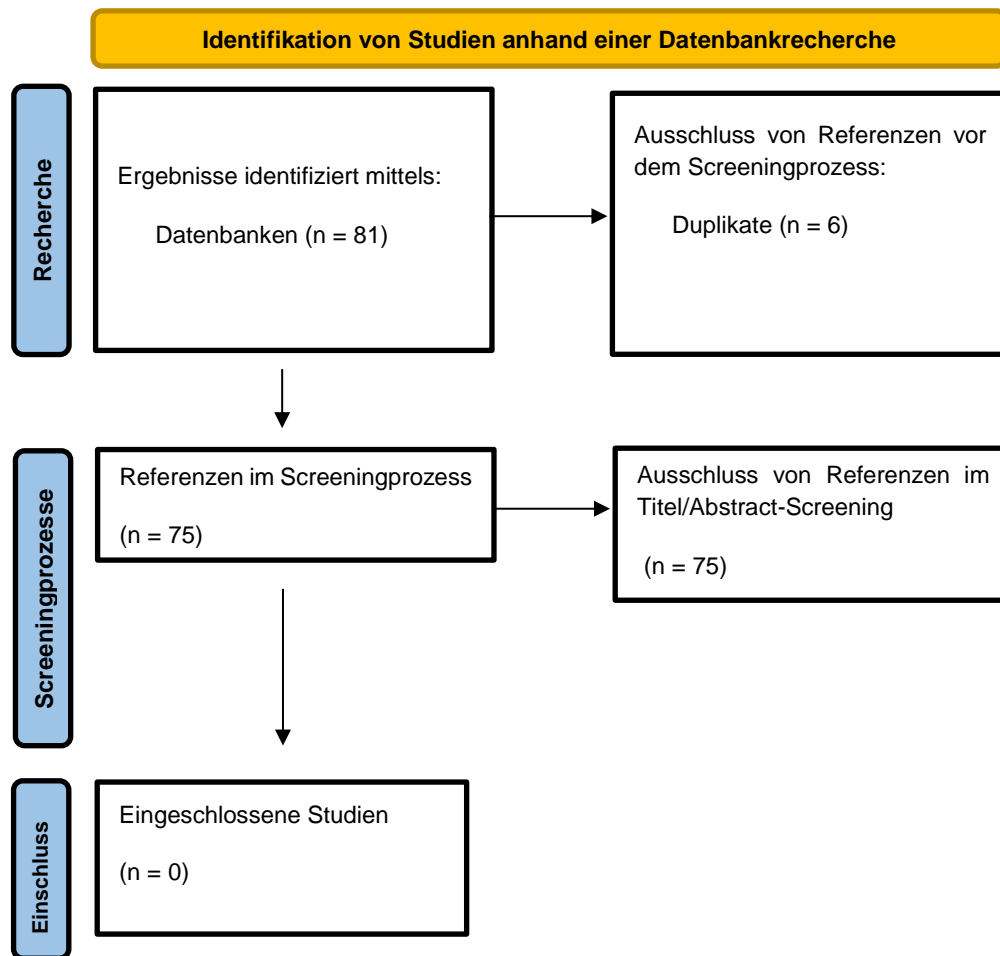
#14 #12 OR #13

#15 #3 AND #9 AND #11

#16 #3 AND #9 AND #11 AND #14



### 2.32.3 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



### 2.33 PICO 31

<b>Ist elterngestütztes sprachliches Frühtraining eine effektive Methode zur positiven Beeinflussung der Sprachentwicklung von Patienten mit nicht-syndromalen LKGF?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Pat. mit nicht-syndromalen LKGF mit VPI und CTCs zwischen 0 und 3 bzw 3 und 6 Jahren	Elterngestütztes sprachliches Frühtraining	Andere Konzepte	Sprachentwicklung, CTCs, Hypernasalität
CTCI = cleft type characteristics type I, VPI: Velopharyngeale Insuffizienz			

## 2.33.2 Evidenztabelle (Quality Assessment)

### 2.33.2.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspo- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Lane/2022</b> SR	Gering	Ja	Ja	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung, CTCs
	Keine Meta-Analyse, schwache Evidenz aller eingeschlossenen Einzelstudien, uneinheitliche Studiendesigns, Frequenz und Dauer der Thera- pien werden nicht mit einbezogen. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Meinusch</b> <b>/2011</b> SR	Gering	Ja	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung
	Keine Meta-Analyse, sehr heterogene Studiendesigns, therapeutische Methoden wenig transparent, Probanden zeigten insgesamt nur leichte Sprachdefizite und CLP, daher empfiehlt sich keine Aussage über Kinder mit schweren Sprachstörungen und CLP, heterogene Stu- dienlage. Abwertung um zwei Stufen.					

2.33.2.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Scherer/2020</b> RCT	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung, CTC niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Hypernasalität
	Intervention wird nicht von den Eltern durchgeführt, kleine Patientenzahl. Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Scherer/2022</b> RCT	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung, CTC niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Hypernasalität
	Kleine Patientenzahl, keine validierten Scores bei Pilotstudie auf Portugiesisch, Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Sweeney/2020</b> RCT	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Sprachentwicklung, CTC
	Altersgruppe bis 7.5 Jahre, keine relevanten methodischen Mängel. Abwertung um eine Stufe aufgrund Indirektheit.					

### 2.33.3 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

#### 2.33.3.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Lane et al. (2022): A systematic review of early speech interventions for children with cleft palate	7 eingeschlossene Einzelstudien (1 RCT 1 CCT 4 Kohortenstudien 1 Fallserie)	Ha Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015 May; 79(5):707-15  Hardin-Jones and Chapman Lang Speech Hear Serv Sch. 2008 Jan;39(1):89-96  Kaiser et al. Am J Speech Lang Pathol. 2017 Aug 15;26(3):806-818.  Lohmander-Agerskov et al. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1990;24(2):141-8.  Scherer et al. Cleft Palate Craniofac J. 2008 Jan;45(1):18-31  Scherer et al. Am J Speech Lang Pathol. 1999 Feb; Vol. 8:81.93.	Oral Motor Exercises (Lohmander – Ager-skov, 1990) Enhanced Milieu-Teaching with/without PE (Kaiser et al, 2015; Scherer, 1999) Focused stimulation in the first three years of life (Ha, 2015; Scherer et al, 2008, Westberg et al. 2017) Kombination von fo-cused stimulation, mi-lieu teaching und oral motor approach (Har-din-Jones and Chap-man)	N/A	Prozentsatz korrekter Konsonan-ten (PCC)  Verständ-lichkeit  Anzahl kor-rekt benutz-ter Konso-nanten  Kompensa-torische Fehlartikula-tion	Oral motor exercises: kein signifikanter Effekt  Enhanced Milieu Teaching und focused stimulation: kann zu einer Vergröße-rung des Phoneminven-tars führen, kann PCC er-höhen (Kaiser et al.: PCC signifi-kant erhöht p=0.015, keine Signifikanz in Ver-ständlichkeit; <u>Ha</u> PCC signifikant erhöht p<0.05, <u>Scherer et al.</u> PCC signifikant erhöht p=0.004 bei ungeeigneter Kontroll-gruppe <u>Westberg et al.</u> kein signi-fikanter Unterschied p=0.197)	Naturalistische Interventio-nen wie Milieu teaching und fokussierte Stimulation kön-nen das phonemische Inven-tar und die korrekte Verwen-dung von Konsonanten ver-bessern  Eltern können sinnvoll und effektiv zu frühen Sprachin-terventionen angeleitet wer-den  Aufgrund methodischer He-terogenität der Einzelstudien Evidenz nicht ausreichend um Empfehlungen zu effek-tivster Methode, Umsetzung, Intensität, Dauer und Thera-piestart abgeben zu können  Zukünftige Forschung sollte aussagekräftige Designs an-steuern

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Westberg et al. Logoped Phoniatr Vocol. 2019 Jul;44(2):58-66.				Kombiniert ( <u>Hardin-Jones and Chapman</u> ): keine sig- nifikanten Unterschiede	
Meinusch and Romonath (2011):  Early language in- tervention for children with cleft lip and/or palate: A systematic re- view	5 Einzel- studien  (2 RCTs 1 Kohor- tenstudie 1 retro- spektive Fall-Kon- troll-Stu- die 1 Fallse- rie)  55 Pati- enten insge- samt	Hardin-Jones and Chapman Lang Speech Hear Serv Sch. 2008 Jan;39(1):89-96  Scherer et al. Cleft Palate Crani- ofac J. 2008 Jan;45(1):18-31  Pamplona and Ysunza Scandinavian Journal of Plastic and Recon- structive Surgery and Hand Surgery, 34, 213–236  Pamplona et al. International Journal of Pediatric Otorhi- nolaryngology, 37, 17–27.  Scherer et al. Am J Speech Lang Pathol. 1999 Feb; Vol. 8:81.93.	Frühe Sprachinterven- tion -Whole language ap- proach - Milieu teaching - focused stimulation	- selbe The- rapie ohne Präsenz der Mutter (whole lan- guage ap- proach  - keine  - Pat. mit CLP ohne Thera- pie	Rezeptives oder expres- sives Voka- bular	Whole language approach (Pamplona&Ysunza, Pamplona): signifikante Verbesserung der sprachlichen Fähigkeiten Milieu teaching (Hardin- Jones & Chapman 2008, Scherer 1999): Zuwachs sprachlicher Fä- higkeiten, Zuwachs im Phoneminventar, in Sil- benkomplexität und im Wortschatz Focused stimulation (Scherer et al. 2008): Zu- wachs sprachlicher Fähig- keiten Signifikante Verhaltens- veränderung bei den Müt- tern (verstärkendes Ver- halten)	Expressive sprachliche Fähig- keiten nahmen in allen Stu- dien unter den Frühinterven- tionen signifikant zu, be- grenzte Aussagekraft auf- grund methodischer Mängel und kleiner Stichproben  Elternedukation kann das Er- lernen von sprachlichen Fä- higkeiten bei Kindern im Al- ter zwischen 0-4,11 positiv beeinflussen.  Zukünftige Studien sollten standardisierte Messverfah- ren verwenden und auf ein überzeugendes Studiende- sign achten.

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
PCC: Prozentsatz korrekter Konsonanten, CLP: cleft lip palate							

### 2.33.3.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Scherer et al. (2020): Effects of a naturalistic intervention on the speech outcomes of young children with cleft palate	13 Kinder zwischen 15 und 36 Monaten mit nicht-syndromalen LKGF und normaler kognitiver Entwicklung  <b>Pro Arm</b>	N/A	EMT+PE -Environmental Arrangement -Responsive Interaction -Milieu Teaching -Speech Recasting  2xwöchentlich, 30 Minuten Sessions	Nur Routine Follow-Up durch Cleft Team	Post intervention PCC Konsonanteninventar Artikulation nasale Emissionen	Effektgrößen zeigten, dass Kinder mit einer Sprechgeschwindigkeit von weniger als 10 WPM nur begrenzte Vorteile von EMT+ PE hatten  bei Kindern mit hoher Sprechgeschwindigkeit	Vielversprechender Ansatz  Kinder mit höherer Sprachproduktion vor Intervention profitieren mehr – ggf. über mehr phonologisches

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
RCT	15 Patienten Enhanced Milieu Teaching with Phonological Emphasis (EMT+PE)	15 Patienten „business as usual“ (BAU)		Insgesamt 48 sessions über circa 6 Monate		kompensatorische Artikulation  Identifikation von Charakteristika, die das Outcome beeinflussen	fürhte EMT+PE zu einer größeren Veränderung, die auch klinisch bedeutsam war  Die PLS-Werte vor der Intervention, PCC und die Sprechgeschwindigkeit (WPM) zeigten große Effektstärken (d. h. $r^2 > 0,68$ )	Feedback über die Recasting-Komponente der Intervention.  Für Kinder mit geringerer Sprachproduktion Fokus zunächst auf Rate und Diversität der gesprochenen Worte legen
Scherer et al. (2022):  Early speech and language intervention in Brazilian-Portuguese toddlers with cleft lip and/or palate  RCT	24 Patienten zwischen 20 und 34 Monaten		3 aus Interventionsgruppe, 2 aus Kontrollgruppe vor Studienbeginn	EMT+PE 2xwöchentlich 30-45Minuten  Insgesamt 12 Wochen  Mit Elternteraining	Keine Intervention	Reduktion kompensatorischer Artikulation und nasaler Substitution  Zugewinn in Sprachauswertung  Dreifache Evaluation T0 baseline T1 direkt	T1: Verbesserung von rezeptiver Sprache, Vokabular, Anzahl/Komplexität der Äußerungen  T2: signifikante Zunahme in Sprach- und Sprechscores, mehr Diversität des Vokabulars, mehr Spontansprache und Zunahme an PCC und PCC stops	EMT+PE effektiv bzgl Verbesserung der rezeptiven Sprache und des expressiven Wortschatzes sowie der Satzkombinationen Post-Intervention, deutliche Verbesserung in angewandten Scores, teils mit Verzögerung bis T1
<b>Pro Arm</b>								
	N=12 EMT+PE	N=12 „business as usual“ (BAU)						



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
						nach der Intervention T2 3 Monate nach T1		
Sweeney et al. (2020):  Randomized controlled trial comparing Parent Led Therapist Supervised Articulation Therapy (PLAT) with routine intervention for children with speech disorders associated with cleft palate  RCT	44 Kinder zwischen 2.9 und 7.5 Jahren  <b>Pro Arm</b>		N=6 in Interventionsgruppe (erkrankt, zu weit etc.)  N=1 in Kontrollgruppe (keine Sprachpathologie bei Aufnahmeuntersuchung)	2 Tage Training für die Eltern (insges. Circa 11 Stunden), anschließend 1h Session mit SLT  erhielten detailliertes individualisiertes Sprachtherapieprogramm, Intervention über 12 Wochen empfohlen 5x/Woche 10-15 Min./d, unterstützt von Spezialist (SLT) über FaceTime nach und eine face-to-face session	6 individuelle Sessions mit SLT, jeweils 1-stündige Therapie über 12 Wochen, mit Hausaufgaben	Speech, activity and participation outcome	Kein Unterschied bei den PCC-Scores  statistisch signifikanter Unterschied über die Zeit für beide Gruppen (Wörter: $p < 0,002$ ; Konfidenzintervall (CI) = 9,38-16,27; $d = 0,57$ ; Sätze: $p < 0,002$ ; CI = 16,04-25,97; $d = 0,23$ )  statistisch signifikanter Unterschied über die Zeit für die Verständlichkeit ( $F = 29,97$ , d.f. = 1, 42, $p < 0,001$ , 95 % CI = 1,45-3,15 $d = 0,46$ ) und für die Partizipation ( $F = 14,19$ , d.f. = 1, 41, $p < 0,001$ 95% CI = 7,63-25,03; $d = 0,36$ ) mit FOCUS-Ergebnissen, die auf klinisch bedeutsame (elterngeführte	„Parent led Therapist supervised Articulation Therapy“ kann bei Unterstützung durch einen geschulten Sprachtherapeuten genauso wirkungsvoll Sprache, Aktivität und Partizipation verbessern wie die Standardtherapie

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
		üblicher Therapie					Gruppe) und signifikante (Kontrollgruppe) Veränderungen der Partizipation hinweisen	
PCC: Prozentsatz korrekter Konsonanten, SLT: Speech and language therapy, EMT+PE: Enhanced Milieu Teaching with Phonological Emphasis								

### 2.33.5 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library 04/2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 04/2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3 Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, language therapy, speech therapy

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 receptive language performance\*

#5 expressive language performance\*

#6 language development\*

#7 language impairment\*

#8 mother\*

#9 parent-child\*

#10 parent-implement

#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7

#12 #8 OR #9 OR #10

#13 early speech\*

#14 speech\*

#15 early language\*

#16 language\*

#17 early speech-language\*

#18 speech-language\*

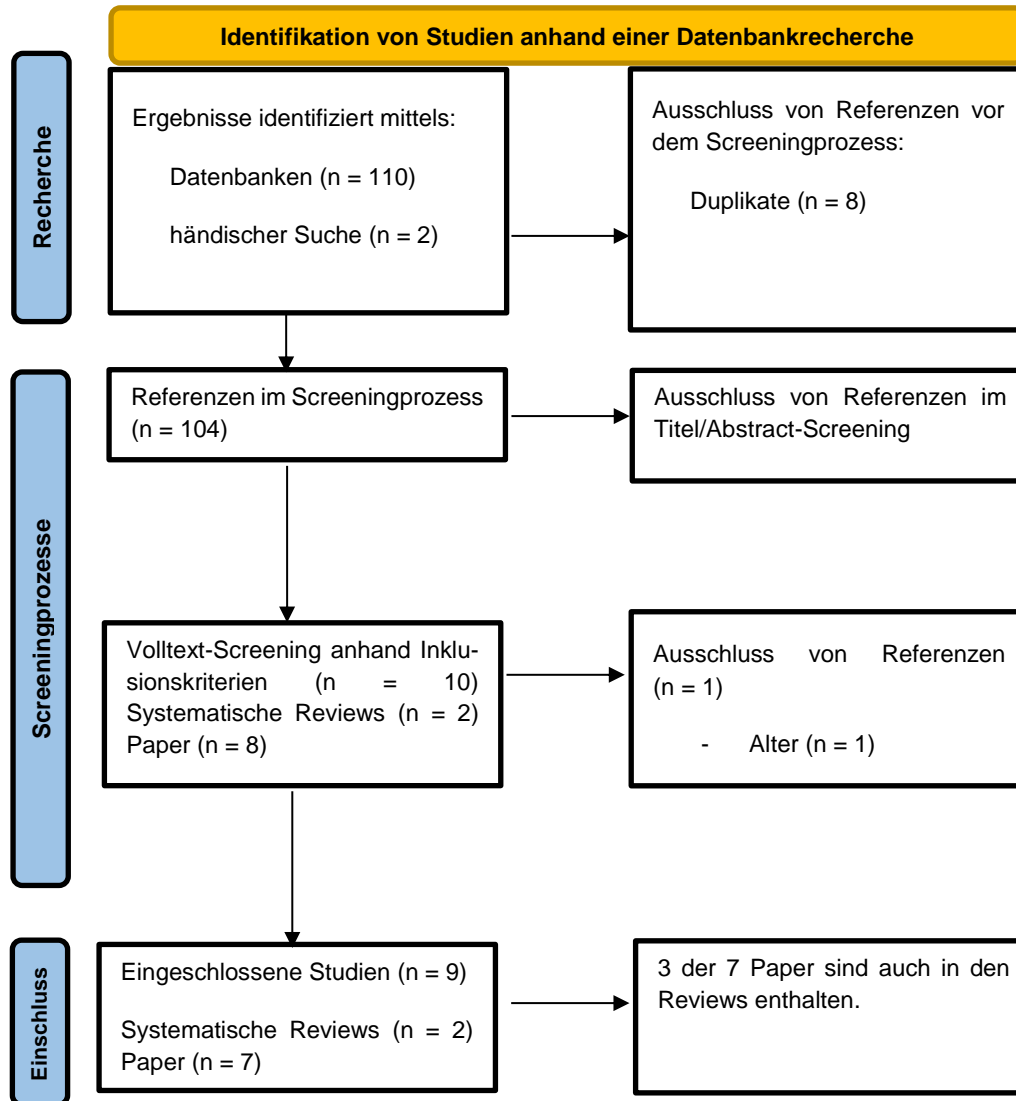
#19 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18

#20 intervent\*

#21 therap\*

#22 #20 OR #21 -> #23 #3 AND #11 AND #12 AND #19 AND #22

### 2.33.7 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.34 PICO 32

Ist der phonetische oder der phonologische Therapieansatz in der Behandlung von Aussprache, Hypernasalität und velopharyngealer Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiver?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Nicht-syndromale LKGF mit VPI und CTCs zwischen 2, 6 und 18 Jahren	Phonetisch-phonologische Therapie	Vergleich der Evidenz unterschiedlicher Konzepte (Artikulation vs Phonologie) in Bezug auf Art der Intervention (Einzel, Gruppe) und Frequenz (wöchentlich vs intensiv)	Aussprache, Hypernasalität, VPI/VPA in Artikulation
CTC: cleft tye characteristics, VPI: velopharygeale Insuffizienz, VPA velopharyngealer Abschluss			

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q16, S. 113-115).

### 2.34.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.34.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Sand/2022 SR	Gering	Nein	Ja	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Aussprache
Kein direkter Vergleich von unterschiedlichen Konzepten, teils hoher RoB der Einzelstudien aber im Review gut diskutiert, methodische Unterschiede erschweren Auswertung. Abwertung um eine Stufe.						

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungspo- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkon- sistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Pub- likationsbias	
Lane/2022*						*s. Q16
Bessel/2013 SR	Moderat	Ja	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Aussprache
	Kleine Stichproben und unklarer RoB der Einzelstudien, 5 der 7 eingeschlossenen Studien vom selben Autor und Standort, uneinheitliche Methodik, kein Vergleich der Interventionstypen möglich, Abwertung des SR um eine Stufe					

### 2.34.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungspo- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ Inkon- sistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publi- kationsbias	
Alighieri/2020 Fall-Kontroll- Studie	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Aussprache
	Kleine Stichprobe					
Sche- rer/2020*						*s. Q16

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Scherer/2022*						*s. Q16

## 2.34.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.34.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Sand et al. (2022): On the Benefits of Speech-Language Therapy for Individuals Born With Cleft Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data	21 Studien mit IPD (individual participant data), Studiendesign nicht angegeben	Alighieri et al. (2019) Derakhshandeh et al. (2016) Dobbelsteyn et al. (2014) Hanchanlert et al. (2015) Lindborg et al. (2020) Luyten et al. (2016)	Durchführung einer konventionellen Sprachtherapie (speech language therapy, SLT) entweder nach motorphonetischem oder linguistisch-phonologischem Ansatz	Before-after-comparisons  (keine Kontrollgruppe einbezogen)	Sprachproduktion, Sprachfähigkeit, Verständlichkeit, PROM's  -Messung von Artikulation und Konsonantenbeherrschung, Konsonantenfehler und kompensatorische Artikulation	Während der SLT verbesserte sich die Sprachproduktion bei 75 % der Betroffenen in einem klinisch relevanten Ausmaß (95 % CI [61 %, 87 %]), und bei 21 % der Betroffenen war die Sprachproduktion nach der SLT auf dem Niveau der Gleichaltrigen (95 % CI [10 %, 34 %]).	SLT verbessert die Sprachproduktion vieler Pat. mit LKGF  Besonders junge Kinder (z. B. unter 6 Jahren) können wahrscheinlich von der SLT in klinisch relevantem Ausmaß profitieren  Weniger sicher, welcher Anteil der Pat. nach der SLT eine Sprachproduktion auf dem Niveau von Gleichaltrigen erreichen kann



Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Systematisches Review mit Meta-Analyse		<p>Makarabhirom et al. (2015)</p> <p>Pamplona and Ysunza (2018)</p> <p>Pamplona et al. (2014)</p> <p>Pamplona et al. (2017)</p> <p>Prathanee et al. (2014)</p> <p>Prathanee et al. (2020)</p> <p>Prathanee (2011)</p> <p>Pumnum et al. (2015)</p> <p>Roxburgh et al. (2016)</p> <p>Scherer et al. (2008=)</p> <p>Sritacha et al. (2016)</p> <p>Sweeney et al. (2020)</p> <p>Van Demark and Hardin (1986)</p>				<p>Bei Kleinkindern (z. B. jünger als 6 Jahre) war die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung größer als bei Jugendlichen, die eine Intervention erhielten (z. B. älter als 14 Jahre)</p> <p>Kaum Informationen über PRO's</p>	<p>Die Ungenauigkeit der Schätzungen und die allgemeine Qualität der der Einzelstudien sollten zu mehr Forschung zu diesem wichtigen Thema anregen.</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Bessel et al. (2013): Speech and Language Therapy Interventions for Children With Cleft Palate: A Systematic Review	17 Einzelstudien (6 RCTs 1 CCT 10 Vergleichende Beobachtungsstudien)	Pamplona et al. Gaceta Medica De Mexico. 2009;145:475–479.  Gibbon et al. Asia-Pac J Speech, Language and Hearing. 2001;6:53–58.  Ysunza et al. Int J Pediatr Otorhin. 1997;41: 291–298  Pamplona et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999;49:21–26  Pamplona et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005;69:351–359.  Pamplona and Ysunza Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2000;34:231–236.  Scherer et al. Cleft Palate Craniofac J 2008;45:18–31.	Jede Art der SLT	Keine Kontrollgruppe/andere Intervention	<u>Primär</u> Sprach- und Sprechoutcomes  <u>Sekundär</u> Psychosoziale Aspekte (QoL etc.)	<u>Primär</u> -Reduktion des Schweregrads der CAD (OR, 96,3, 95% CI, 3,4 bis 2715,3) für Nasopharyngoskopie in Kombination mit Feedback im Vergleich zur Nasopharyngoskopie allein  -Ysunza et al. (1997) und Gibbon et al. (2001) wiesen auf einen positiven Effekt der computergenerierten Sprachbeurteilung (EPG oder Nasopharyngoskopie) in Kombination mit visuellem Feedback im Vergleich zu keinem Feedback hin  - größere Verbesserung des Sprachniveaus mit elterlicher Interaktion im Vergleich zu keiner elterlichen Interaktion (SMD, 1,5, 95% CI, 0,84 bis 2,24; SMD, 0,89, 95% CI, 0,00 bis 1,79)	Die meisten Studien deuten auf positive Auswirkungen der Interventionen auf die Sprachentwicklung hin, aber die Effektstärken variieren und die Konfidenzintervalle sind groß  Im Rahmen der Studie konnte weder die optimale Dauer (Anzahl der Sitzungen) oder Intensität (Regelmäßigkeit der Sitzungen) der Therapie ermittelt werden, noch konnte festgestellt werden, wer am besten in der Lage ist, solche Interventionen zu unterstützen (z. B. Eltern, Lehrassistenten oder Sprachtherapeuten bzw. -pathologen).  Fehlende Evidenz zur Unterstützung einer einzelnen bestehenden Intervention

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Hardin-Jones and Chapman Lang Speech Hear Serv. 2008;39:89–96.</p> <p>Yang et al. W China J Stomatology. 2003;21:451–454.</p> <p>Ma et al. Chin J Stomatol. 1990;25:86–89.</p> <p>Van Demark Cleft Palate-Craniofac J. 1974;11:41–49.</p> <p>Pamplona et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1996;37:17–27.</p> <p>Pamplona et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004;68:75–81.</p> <p>Chen et al. Chin J Stomatol. 1996;31: 220–223.</p> <p>Regan and Versaci R I Med J 1977;60(8):384–385. 409</p>				<p>- Verbesserung der Zeit bis zur Korrektur von CAD für die gesamte Sprache (SMD, -0,36, 95% CI, -1,08 bis 0,36) und motorischen Ansatz (SMD, -1,96, 95% CI, -2,85 bis -1,08) im Vergleich zu einem rein phonologischen Ansatz</p> <p>- Kein Effekt der gezielten Stimulation im Vergleich zur Intervention auf die rezeptive Sprache</p> <p><u>Sekundär</u> inkongruent</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Van Demark and Hardin Cleft Palate Craniofac J 1986;23:215–224.  Ma et al. Chin J Clin Rehabil. 2003;7:164.					

### 2.34.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Alighieri et al. (2020): Effectiveness of Speech Intervention in Patients With a Cleft Palate: Comparison of Motor-Phonetic Versus Linguistic-Phonological Speech Approaches	14 Patienten zwischen 4 und 12 Jahren mit CP ± L block-randomisiertes, scheinkontrolliertes Design – Gruppeneinteilung durch Block-Randomisierung, stratifiziert nach Alter und Geschlecht	N/A	Motor-phonetische Therapie  10h Sprachtherapie über 2 Wochen	Linguistisch-phonologische Therapie  10h Sprachtherapie über 2 Wochen	<u>Primär</u> CTCs, Konsonantenkompetenz  <u>Sekundär</u> PRO's (Velopharyngeal)	<u>Primär</u> Konsonantenbeherrschung: Zeit x Gruppe Interaktionen mit großen Effektgrößen  Linguistisch-phonologische Intervention: Pro-	Positiver Einfluss beider Interventionen auf Auftreten von CTCs und Konsonantenkompetenz und HRQoL

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	Pro Arm							
	7 Patienten	7 Patienten				Insufficiency Effects on Life Outcomes questionnaire)	zentsatz der korrekt produzierten Konsonanten und Stellen signifikant verbessert nach der Behandlung  <u>Sekundär</u> Total Velopharyngeal Insufficiency Effects on Life Outcomes scores der Eltern verbesserten sich in beiden Gruppen nach der Intervention signifikant	Linguistisch-phonologischer Ansatz effektiver
SLT: speech and language therapy (Logopädie), PROMs: patient reported outcome measures, CI: Konfidenzintervall, SMD: Standard mean difference, CAD: compensatory articulation disorder, CTCs: cleft type characteristics								

#### 2.34.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library 04/2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 04/2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, language therapy, speech therapy, child, child, preschool, adolescent

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 language therapy

#5 speech therapy

#6 #4 OR #5

#7 child

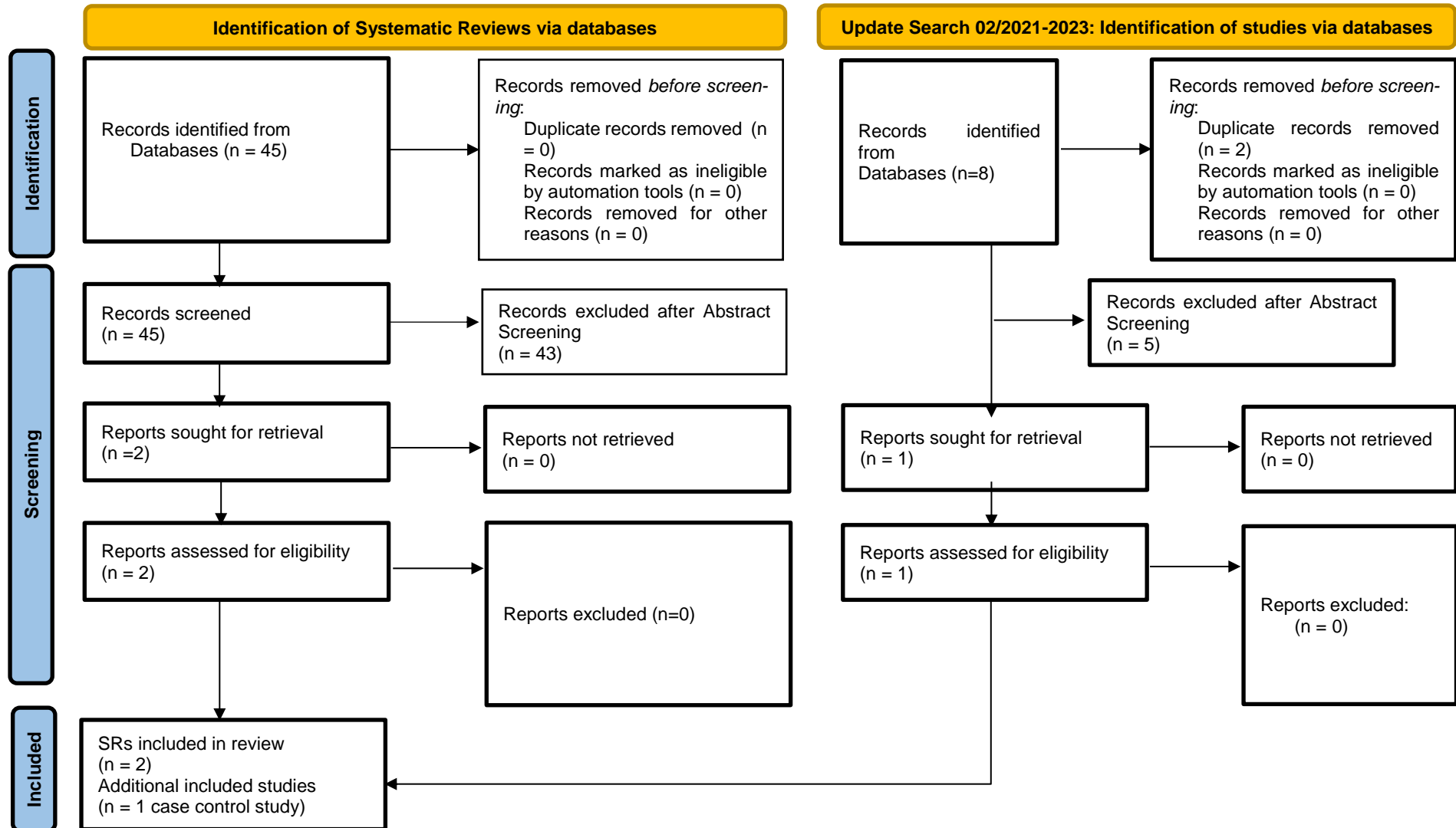
#8 child, preschool

#9 adolescent

#10 #7 OR #8 OR #9

#11 #3 AND #6 AND #10

2.34.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.35 PICO 33

Ist die orofaziale Therapie bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF effektiv, um adäquate orofaziale Funktionen zu erreichen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Nicht-syndromale LKGF mit orofazialen Dysfunktionen zwischen 2, 6 und 18 Jahren	Orofaziale Therapie	Vergleich der Evidenz unterschiedlicher Konzepte/apparativer Methoden (Kittel, Faceformer...)	Adäquate orofaziale Funktionen (Mundschluss, Nasenatmung, adultes Schluckmuster → KFO, Zungenruhelage)

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q17, S. 115).

### 2.35.1 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 12.06.2023 und 10.07.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 10.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate

#1 cleft lip

#5 therap\*

#2 cleft palate

#6 #4 AND #5

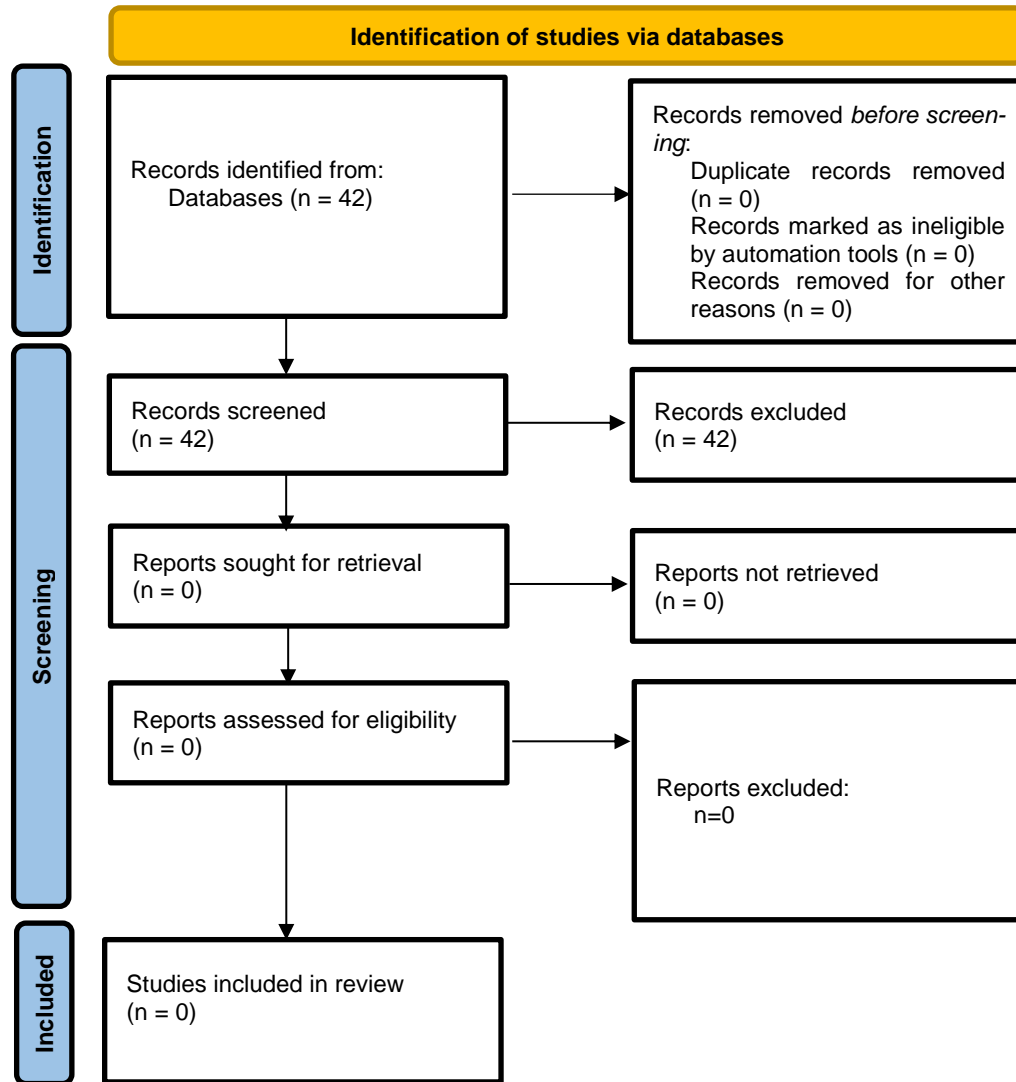
#3 #1 OR #2

#7 #3 AND #6

#4 orofacial



### 2.35.3 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.36 PICO 34

Sind sprachtherapeutische Biofeedbackmethoden effektiv darin, Aussprache, Hypernasalität und velopharyngeale Insuffizienz bei Patienten mit nicht-syndromalen LKGF zu verbessern?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Nicht-syndromale LKGF mit VPI, CTCs und/oder Hypernasalität ab 3 Jahren	Sprachtherapeutische Biofeedbackmethoden	Vergleich der Evidenz unterschiedlicher Biofeedbackmethoden (EPG, NasalView/ Nasometer, fMRT, Video-Nasendoskopie, Ultraschall, CPAP)	Aussprache, Hypernasalität, VPI/VPA in Artikulation
VPI: Velopharyngeale Insuffizienz, CTC: cleft type characteristics, EPG: Elektropalatografie, fMRT: funktionelle Magnetresonanztomografie, CPAP: continuous positive airway pressure, VPA: velopharyngealer Abschluss			

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q18, S. 115-117).

### 2.36.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.36.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Neumann/2012 SR	Moderat	Nein	Nein	Nein	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: VPI/VPA in Artikulation moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Aussprache

	Auswertung nur von Video-Nasendoskopie, RoB, kleine Stichproben und teils fehlende Angaben der Einzelstudien, zumeist keine Verblindung bei der Auswertung erfolgt. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Bessel/2013</b> SR*						*s. Q18
<b>Lee/2009</b> SR	Moderat	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: VPI/VPA in Artikulation
Nur eine Studie eingeschlossen, n=7, mit methodischen Mängeln. Abwertung um zwei Stufen.						

## 2.36.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.36.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Neumann und Romonath (2012): Effectiveness of nasopharyngoscopic	6 eingeschlossene Studien	Brunner et al. Cleft Palate Craniofac J. 2005;6:649– 57	Nasopharyngoskopische Biofeedback Therapie	1 RCT: Ysunza et al. mit Kontrollgruppe (9 Kinder mit selben Einschlusskriterien, für 12 Wo-	Flexible fiberoptische Nasopharyngoskopie Multiview-Videofluoroskopie	Yamaoka et al. -VPC-Verbesserung in allen Gruppen zwischen 37,5 % und 100 %  -59 % der Patienten zeigten Verbesserungen, die durch	Nasopharyngoskopisches Feedback zeigt sich effektiv in der Verbesserung des velopharyngealen Abschlusses bei älteren Kindern und Erwachsenen

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
biofeedback in clients with cleft palate speech— a systematic review	(1 RCT 2 Fallberichte 3 Fallserien)	Brunner et al. Fortschr Kieferortho. 1994;4:197–201.  Witzel et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol1988; 2:137–42.  Witzel et al. Cleft Palate J. 1989;2:129– 34  Yamaoka et al. Jap J Oral Surg. 1973;19:29–43.  Ysunza et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol1997;3:291– 8.	Stark variierende Therapie-dauer und –frequenz (20 Min bis 1h, einzelne Sitzung bis 1 Jahr)	chen nur traditionelle SLT, dann aber auch Einschluss in NPB-Therapie)	Selbstwahrnehmungsbögen  Tests zur Überprüfung der Artikulationsfähigkeit  Wahrnehmungsanalyse  Nasometer  Spiegeltest	eine allgemeine Abnahme der Nasalität bei der Artikulation von Vokalen und eine allgemeine Abnahme der Verzerrung der nicht-nasalen Konsonantenproduktion gekennzeichnet waren  Witzel et al. (1988) -Verbesserung von keiner velopharyngealen Bewegung während der Produktion von frikativen Phonemen zu konsistentem VPC während zusammenhängender Sprache nach einer Sitzung von NPB  Witzel et al. (1989) -relevante Verbesserung bei allen drei Patienten  Brunner et al. (1994) -1 Patient, vollständiger VPC im Sprachfluss, aber nicht bei Spontansprache, in der dreimonatigen Nachbeobachtung wurden eine	Kein Statement als Einzeltherapie möglich, da Auswertung immer nur mit ssprechverbessernden OPs oder Logopädie

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
						<p>verbesserte Artikulation von Frikativen oder Zischlauten und eine korrekte Zungenplatzierung beobachtet</p> <p>Ysunza et al. -signifikante Verbesserung der LPW-Bewegung nach 12 Wochen</p> <p>- vollständig korrigierte CA in isolierter Sprache nach sechs Monaten</p> <p>Brunner et al. (2005) -mittleres Auftreten von VPC war 91% nach zwei Sitzungen (P&lt;0,001) und 86% bei sechsmonatiger Nachuntersuchung (P=0,000)</p> <p>-Signifikante Stabilität des Transfers auf Wort- und Satzebene (P&lt;0,001) bei sechsmonatiger Nachuntersuchung. - keine signifikante Verbesserung</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
						<p>(P=0,566) zwischen phonemspezifischer VPI (Verbesserung von 87%) und generalisierter VPI (Verbesserung von 95%)</p> <p>-Selbstwahrnehmung: 9/10 Patienten hielten sich für fähig, ihre Sprachproduktion zu kontrollieren</p>	
<p>Lee et al. (2009): Electropalatography for articulation disorders associated with cleft palate</p>	1 RCT	<p>Michi et al. Journal of Speech and Hearing Research 1993;36:277-285.</p>	<p>Elektropalatographie (EPG)</p>	<p>EPG with friction display method</p> <p>No-visual-feedback</p>	<p>Prozentsatz für die Zungenplatzierung basierend auf der visuellen Inspektion der EPG-Muster und der Frikation basierend auf der Beurteilung durch den zweiten Autor der Studie zu Beginn und am Ende jeder Therapie-sitzung</p>	<p>Die Behandlung auf einer bestimmten Stufe wurde fortgesetzt und erst dann zur nächsten Stufe übergegangen, wenn die Teilnehmer mindestens 80 % Präzision erreichten. Die Anzahl der Therapiesitzungen, die erforderlich waren, um jede Stufe für jeden Teilnehmer zu erreichen, wurde im Abschnitt "Ergebnisse" selektiv angegeben.</p>	<p>Die Belege für die Wirksamkeit der EPG sind nicht überzeugend und sprechen nicht für eine breite Anwendung von EPG zur Behandlung von Artikulationsstörungen im Zusammenhang mit Gaumenspalten. Es wird empfohlen, dass angemessen konzipierte RCTs durchgeführt werden sollten, bevor diese Technik als Teil der Routineversorgung von Patienten nach GSV eingeführt werden kann</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Stu- dien	Literatur	Interven- tion	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
EPG: Elektropalatografie; GSV: Gaumenspaltverschluss, VPC: velopharyngeal closure, STL: Speech and language therapy							

### 2.36.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 18.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 18.06.2023

Ein- und Ausschlusskriterien: Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate

#1 cleft lip

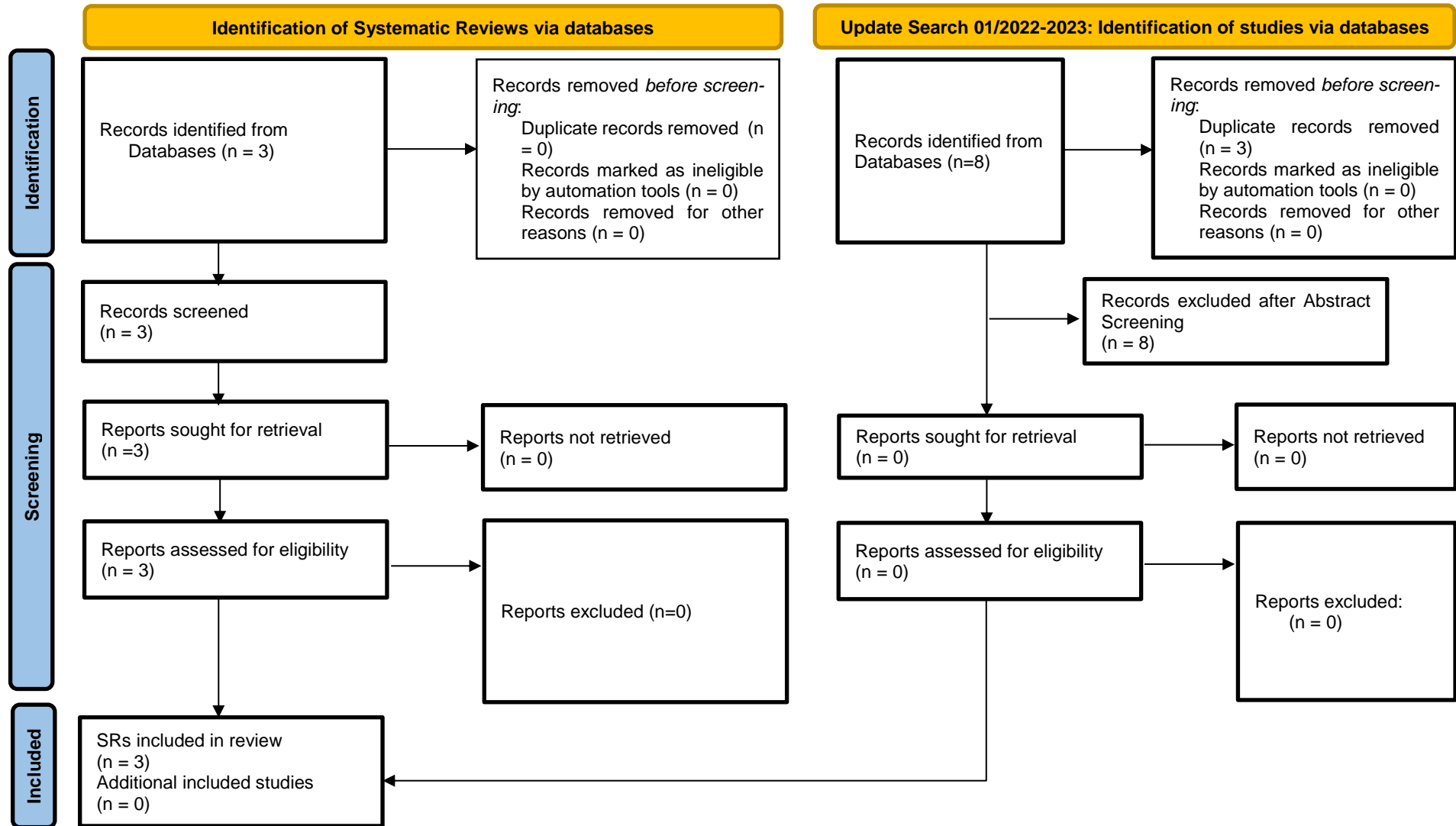
#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 biofeedback

#5 #3 AND #4

2.36.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart





## 2.37 PICO 35

Welche sprechverbessernden Operationen sind am effektivsten bezüglich Sprechergebnis und Verbesserung der velopharyngealen Insuffizienz?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Nicht-syndromale LKGF mit VPI	Sprechverbessernde Operationen	Verschiedene Techniken gegeneinander	Sprechergebnis, Persistenz VPI, Komplikationen
VPI: velopharyngeale Insuffizienz			

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q19, S. 116).

### 2.37.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.37.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Vale/2022 Umbrella Review	Moderat	Ja	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Sprechergebnis niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Persistenz VPI
Niedrige Qualität aller eingeschlossenen Reviews nach AMSTAR2, keine Meta-Analyse aufgrund der Heterogenität der untersuchten Interventionen sowie Design/Methodik, Studien eingeschlossen, die primäre Techniken des Gaumenspalatverschlusses auswerten (entspricht nicht der eigentlichen Fragestellung), insgesamt Abwertung um eine Stufe.						

## 2.37.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.37.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Vale et al. (2022): Velopharyngeal Insufficiency Treatment in Cleft Palate Patients: Umbrella Review DOI: 10.3390/biomimetics7030118	13 Systematische Reviews - 1 zu nicht-invasiven Methoden - 12 zu invasiven Methoden	Neumann et al. Logop. Phoniatr. Voccol. 2012, 37, 95–106 Timbang et al. Plast Reconstr. Surg. 2014, 134, 1014–1022. Nigh et al. J. Craniofac. Surg. 2017, 28, 1248–1254 Kurnik et al. Cleft Palate Craniofac. J. 2020, 57, 860–871 Rossel-Perry et al. J. Craniofac. Surg. 2021,	Invasive Interventionen: -Velopharyngoplastik, Sphinkterpharyngoplastik, bukkale myomukosale Lippenplastik -Operative Techniken zur Gaumenrekonstruktion (Furlow Plastik, intravelare Veloplastik, radikale intravelare Veloplastik allein oder in Kombination mit Maßnahmen zur Verlängerung des Weichgaumens) -Injektionspharyngoplastik (mit autologem Fett, GAX Kollagen, Calciumhydroxyapatit, Dextranomer, Hyaluronsäure oder azellulärer dermale Matrix)	- keine - andere Technik der Gaumenrekonstruktion - andere Techniken der sprechverbessernden OPs - Augmentation der Pharynxwand mit unterschiedlichen Materialien	-Evaluation von Sprechen und Hypernasalität -Velopharyngeale Lücke in Ruhe und bei Funktion mittels Videofluoroskopie, Video-Nasopharyngoskopie, MRT oder Nasometrie - Mittelohrfunktion - obstruktive Schlafapnoe	- Nigh et al. <i>Autologe Fettinjektion (AFI)</i> sollte für Patienten mit milder bis moderater VPI vorbehalten sein (Defekt von 0.5 bis 2cm <sup>2</sup> bei ausreichender Beweglichkeit des Velums), kaum relevante Komplikationen Kombination mit Sprachtherapie - Kurnik et al. <i>Gaumenrevision</i> keine Hypernasalität in 53% (95% CI: 40–65%), weniger als milde Hypernasalität in 65% (95% CI: 54–75%). Indikation für zusätzliche Velopharynx-OP in 21% (95% CI: 12–33%) Inzidenz von OSA nach Revision 28% (95% CI: 13–49%),	Keine Technik kann als Goldstandard betrachtet werden Zu wenige standardisierte RCTs AFI eher bei geringer VPI Wenig Unterschiede bei Revisions-OP-Techniken (Furlow vs Straight-Line) Velopharyngoplastik eher besser

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>32, 1999–2004</p> <p>Bell et al. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol 2021, 146, 10738</p> <p>Gilleard et al. Cleft Palate Craniofac J 2014, 51, 686–695</p> <p>Blacam et al. Cleft Palate Craniofac. J. 2018, 55, 405–422</p> <p>Haenssler et al. Int. J. Speech Lang. Pathol. Audiol. 2020, 8, 50–54.</p> <p>Salna et al. J. Craniofac. Surg. 2019, 30, E454–E460</p> <p>Collins et al. J. Plast. Re-</p>				<p>signifikant geringer als nach VPP mit 86% (95%; CI: 63–96%; p = 0.0007)</p> <p>Unterschied zwischen IVVP und Furlow DOZ nur bei nasaler Luftemission (für IVVP geringer), sonst keine sprachlichen Unterschiede</p> <p>- Bell et al. <i>Injektionspharyngoplastik</i></p> <p>Funktionelle Verbesserung in vielen Patienten (0.79, 95% CI: 0.75–0.82)</p> <p>Reduzierte Hypernasalität bei synthetischen Materialien 0.88 (95% CI:0.82–0.95) und Eigenfett 0.75 (95% CI:0.71–0.80)</p> <p>(<math>\chi^2 = 7.035</math>, p = 0.008)</p> <p>Kompletter Abschluss häufiger bei synthetischen Materialien (<math>\chi^2 = 11.270</math>; 88% of n = 61/69 vs. 64% of n = 58/91; p = 0.001)</p> <p>- Gilleard et al. <i>operative Techniken</i></p>	als Sphinkterpharyngoplastik

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>constr. Aesthetic Surg. 2012, 65, 864–868</p> <p>Téblick et al. J. Oral Maxillofac. Surg. 2018, 77, 405.e1–405.e15</p> <p>Spruijt et al. PLoS ONE 2012, 7, e34332</p>				<p>Furlow Z-Plastik = 67– 97% Muscle correction/ retropositioning = 30–33%</p> <p>Velopharyngoplastik = 32–100% Sphinkterpharyngoplastik 50–72%</p> <p>- <u>Blacam et al.</u> <i>operative Techniken: Velopharyngoplastik, Sphinkterpharyngoplastik, Palatoplastik, Augmentation der posterioren Pharynxwand</i></p> <p>70.7% erreichten normale Resonanz, 65.3% normale nasale Emissionen kein Unterschied zwischen den evaluierten Methoden</p> <p>- <u>Haenssler et al.</u> <i>bukkale myomukosale Lappen</i></p> <p>Normale Resonanz in 77.4% der Fälle, keine nasalen Emissionen in 54.7% der Fälle, Ver-</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
						besserung des velopharyngealen Abschlusses in 81.8%  - <u>Collins et al.</u> <i>Velopharyngoplastik oder Sphinkterpharyngoplastik</i>  Odds ratio 2.95 (95% CI: 0.66–13.23) zugunsten der Velopharyngoplastik  Keine der Interventionen komplett erfolgreich, wurde auf kurzes postoperatives Follow-up zurückgeführt	

#### 2.37.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 10.07.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 10.07.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft palate/rehabilitation, cleft palate/surgery, cleft palate/therapy, velopharyngeal insufficiency/rehabilitation, velopharyngeal insufficiency/surgery, velopharyngeal insufficiency/therapy

#1 cleft palate/rehabilitation

#2 cleft palate/surgery

#3 cleft palate/therapy

#4 #1 OR #2 OR #3

#5 velopharyngeal insufficiency/surgery

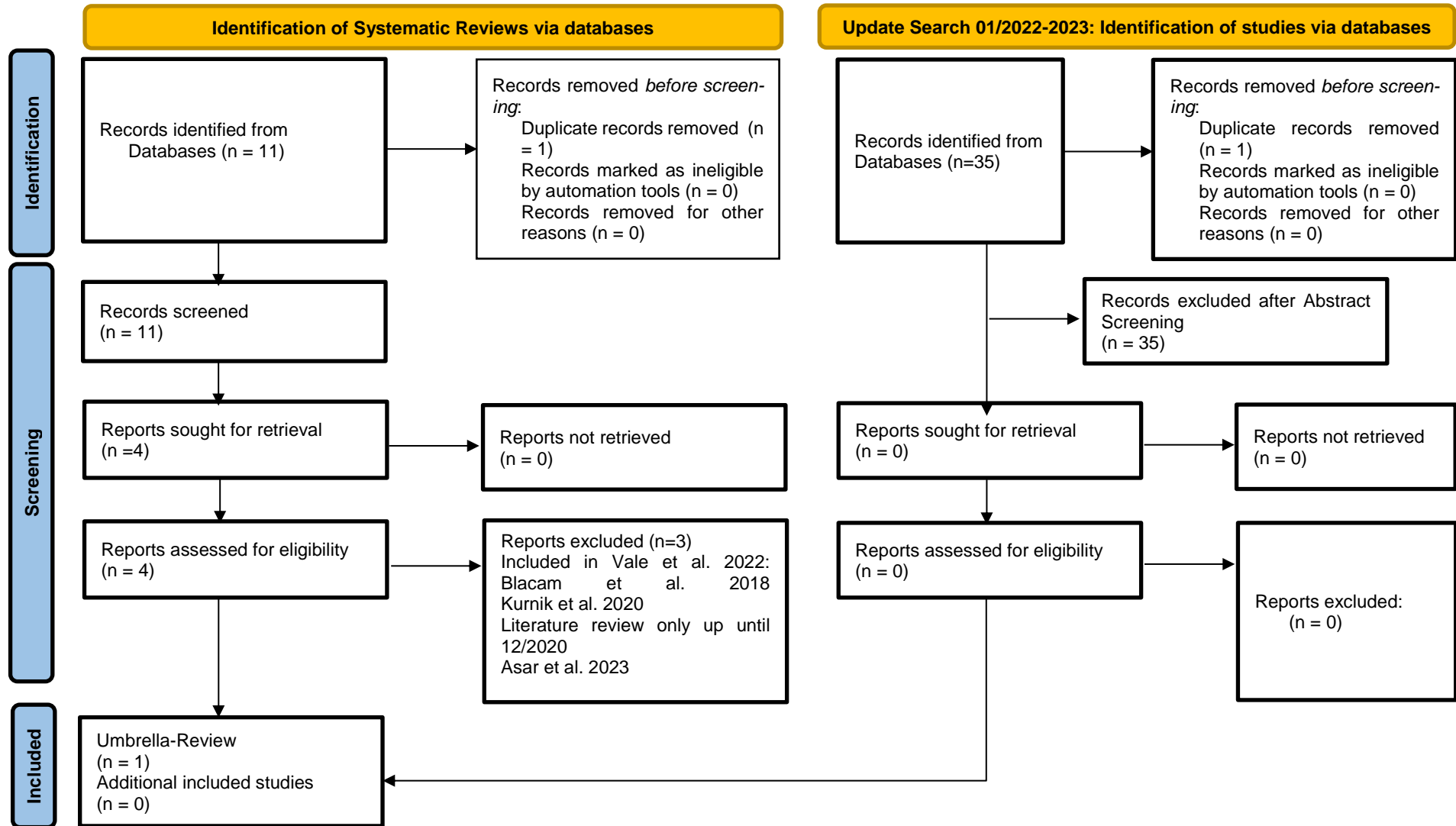
#6 velopharyngeal insufficiency/ rehabilitation

#7 velopharyngeal insufficiency/therapy

#8 #5 OR #6 OR #7

#9 #4 AND #8

2.37.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.38 PICO 36

Welche Methoden im Bereich der präoperativen kieferorthopädischen Therapie (PSIO, presurgical infant orthopedics) sind effektiv und sollten bei Patienten mit LKGF angewendet werden?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Pat. mit ein- und beidseitigen vollständigen LKGN-Fehlbildungen	Premaxillary Vomer Plate (PMV) Latham-Apparatur NAM Passive Gaumenplatte bis zur Palatoplastik	Keine PSIO; Methoden gegeneinander	OK-Ausformung, Stellung der OK-Segmente Nasenästhetik, sagittale Frontzahnstufe, Burden of care

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q10, S. 106-107).

### 2.38.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.38.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Padovano/2022 SR	moderat	Nein	Ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: OK-Ausformung; Stellung der OK-Segmente niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Nasenästhetik



Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	mehrheitlich Beobachtungsstudien; Teils unklarer RoB der Einzelstudien, unvollständige Berichterstattung zB über Patientenselektion und mögliche Korrekturoperationen im Verlauf des Follow-ups, inkonsistente Outcome-Measures. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Alfonso/2020</b> SR	Gering	Ja	ja	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Burden of care
	Keine Meta-Analyse, Einschluss sehr heterogener Studien mit kaum gleich berichteten Variablen, allgemeine Schlussfolgerungen kaum möglich. Abwertung der Evidenz um eine Stufe.					
<b>Papadopou- los/2012</b> SR	Gering	Nein	ja	Ja	k.A.	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Nasenästhetik moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: OK-Ausformung/Stellung OK-Segmente
	SR und Meta-Analyse auf Basis mehrerer hochwertiger RCTs, ausschließlich randomisierte, prospektive kontrollierte Studien, keine Unterscheidung verschiedener PSIO-Anwendungen möglich. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Uzel/2011</b> SR	Gering	Nein	ja	k.A.	Nein	moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Nasenästhetik moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: OK-Ausformung/Stellung OK-Segmente moderat ⊕⊕⊕⊖ Endpunkt: Burden of Care

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs-potential	Indirekt-heit	Heterogenität/ In-konsistenzen	Man-gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Nur RCTs und CCTs eingeschlossen, Follow-up nicht über 6 Jahre hinaus, Heterogenität der eingeschlossenen Studien. Abwertung um eine Stufe.					

### 2.38.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungs-po-tential	Indirekt-heit	Heterogenität/ In-konsistenzen	Man-gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Dinh/2022</b> Beobachtungs-studie	Gering	ja	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Nasenästhetik sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: OK-Ausformung/Stellung OK-Segmente
	Keine Kontrollgruppe, keine Verblindung der Auswertenden beschrieben, keine Langzeitergebnisse. Indirektheit durch fehlende Com-parison. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Bhutiani/2020</b> Beobachtungs-studie	Moderat	ja	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Nasenästhetik sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: OK-Ausformung/Stellung OK-Segmente

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE
	Verzerrungs-po- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
	Zu geringe Stichprobengröße, keine Comparison und somit Indirektheit, speziell bei Auswertung der Ergebnisse 1 Jahr postoperativ, Abwertung der Qualität um eine Stufe.					
<b>Kinouchi/2018</b> Fall-Kontroll	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Nasenästhetik sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: OK-Ausformung/Stellung OK-Segmente
	Retrospektive Studie mit kleiner Stichprobe, kein langfristiges Follow-up, irreleitende Beschreibung der Ergebnisse zur Oberkiefermorphologie. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Kornbluth/2018</b> Beobachtungs- studie	Gering	nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Nasenästhetik niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: OK-Ausformung/Stellung OK-Segmente
	Verblindete Untersucher, Multi-Center-Studie.					

## 2.38.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.38.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Padovano et al. (2022): Long-Term Effects of Nasoalveolar Molding in Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate: A Systematic Review and Meta-Analysis DOI: 10.1177/10556656211009702</p>	<p>12 inkludierte Einzelstudien 1 RCT 3 Querschnittstudien 1 Fall-Kontroll-Studie 7 retrospektive Kohortenstudien (4 davon Multicenter, 3 Single Center Studien) 5 davon wurden in die quantitative Synthese einbezogen</p>	<p>Barillas et al. Plast Reconstr Surg. 2009; 123(3):1002-1006  Chang et al. Plast Reconstr Surg. 2010; 126(4):1276-1284  Clark et al. J Craniofac Surg. 2011;22(1):333-336.  Shetty et al. Int J Oral Maxillofac Surg. 2017;46(8):977-987  Akarsu-Guven et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2018; 153(4):489-495  AlHayyan et al. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2018;6(7):e1764</p>	<p>Pat. mit unilateraler LKGF und NAM vor Lippenspaltverschluss, follow-up über das vierte Lebensjahr hinaus</p>	<p>Pat. mit unilateraler LKGF mit non-NAM passive PSIO  Pat. mit unilateraler LKGF ohne PSIO</p>	<p>Objektivierbares Maß der nasolabialen, kraniofazial-skelettalen oder palatinalen Form  GOSLON Yardstick  Asher-McDade index  Quantitative anthropometrische, cephalometrische oder Zahnbogen-Messungen</p>	<p>Meta-Analyse: Pat. mit NAM hatten signifikant wahrscheinlicher akzeptable Nasenform (Risk ratio [RR]: 2.4, 95% CI: 1.24-3.68) und Vermillion Grenze (RR: 1.8, 95% CI: 1.19-2.71) nach dem Asher-McDade index im Vergleich zu Pat. ohne NAM  Nasolabiales Profil nicht signifikant unterschiedlich (RR 1.39, 95% CI: 0.85-2.27)  Keine signifikanten Unterschiede zwischen NAM und nicht-NAM-PSIO, aber Effektschätzer pro NAM bzgl nasaler Form (RR: 1.46, 95% CI: 0.95-2.26)</p>	<p>NAM führt zu besserer nasolabialer Form/Ästhetik im Vergleich zu keiner PSIO  Unzureichende Evidenz zu Überlegenheit gegenüber anderen passiven Methoden der PSIO  Verbesserte Berichterstattung über Studienmethodik und Ergebnisse in zukünftigen Studien dringend notwendig</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Kornbluth et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2018; 55(5):648-649</p> <p>Massie et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2018; 55(4):596-601</p> <p>Peanchitlertkajorn et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2018a;55(5):655- 663</p> <p>Peanchitlertkajorn et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2018b; 55(6):821-829</p> <p>Singer et al. Cleft Palate Crani- ofac J. 2018;55(9):1236- 1243</p> <p>Funayama et al. J Craniofac Surg. 2019;30(1):133-136</p> <p>Rubin et al. J Craniofac Surg 2019; 30(6):1640- 1643</p>				<p>Cochran's I<sup>2</sup> niedrig für die meisten Vergleiche (median I<sup>2</sup> 5%)</p> <p>I<sup>2</sup> höher bzgl SNA (I<sup>2</sup> 49.2% und ANB I<sup>2</sup> 76.8%)</p> <p>Kein Unterschied in SNA, SNB und ANB im Vergleich NAM vs keine PSIO</p> <p>Qualitativ: NAM verbessert nasola- biale Form, beeinflusst das laterale Gesichts- skelett und die pala- tinale Form nicht</p>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Alfonso et al. (2020): What Is the Burden of Care of Nasoalveolar Molding? Systematisches Review DOI: 10.1177/1055665620929224	29 Einzelstudien  (3 RCTs 6 retrospektive Kohortenstudien 2 retrospektive Fall-Kontroll-Studien 2 retrospektive klinische Studien 1 retrospektive Kostenanalyse 3 prospektive klinische Studien oder Fallserien 8 Umfragebasierte Studien 3 Studien mit qualitativen/gemischten Methoden 1 Studie umfragebasiert	Chang et al. (2014) Chen and Liao (2015) Esmonde et al. (2018) Liao et al. (2012) Patel et al. (2015) Pfeifer et al. (2002) Ritschl et al. (2016) Singer et al. (2018) Singh et al. (2018) Woods et al. (2018) Alperovich et al. (2017) Blume and Henson (2011) Dean et al. (2019) Khavanin et al. (2019)	Pat. mit NAM-Therapie bei LKGF	N/A	Burden of care domains  - Physical burdens  - Access to care, duration of treatment, number of visits, number of appliances, travel distance, caring for complications - Psychosocial burdens (including emotional burdens) - Caregiver perceptions or feelings surrounding NAM, family interactions, breast milk feeding, and effect on mothers  - Financial burdens	Behandlungsdauer betrug im Median 92 Tage (range: 78-136), und die Betreuer nahmen an 9 (range: 4-15) Klinikbesuchen oder Geräteanpassungen teil  Psychosozialen Ergebnisse wurden durch Stillberatung (Alperovich et al., 2017) und zusätzlich Bewältigungsstrategien zu Anforderungen der NAM-Therapie (Sischo et al., 2015; Sischo et al., 2016) verbessert  Teilnahme an der NAM-Therapie führt zu Verringerung von Depressionen und Ängsten während der Behandlung gemessen mit dem Beck Depression and Anxiety Inventory (Nur Yilmaz et al., 2019)  Komplikationen gering, zumeist Hautirritationen	Hoher Burden of care von NAM in der Literatur, möglicherweise nicht die ideale Behandlungsoption für alle Patienten/Familien  Physische Einschränkungen jedoch begrenzt im Gegensatz zu psychosozialen Vorteilen  Finanzielle Belastung könnte durch geringere Anzahl von Folgeoperationen und höhere Lebensqualität aufgewogen werden  Für viele Schlussfolgerungen fehlt die Evidenz

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	und retrospektiv)	Roberts et al. (2019) Rubin et al. (2015) Sischo et al. (2012) Sitzman et al. (2008) Weinfeld et al. (2005)			- Cost analysis of therapy, travel, missed work, future expenses/savings	oder Schleimhautulzerationen NAM-Kosten geringer als Lippenadhäsion Einsparpotential von US\$491 bis US\$4893 durch weniger Nasenkorrekturen (Patel et al. 2015)	
Papadopoulos et al. (2012): Effectiveness of pre-surgical infant orthopedic treatment for cleft lip and palate patients: a systematic review and meta-analysis DOI: 10.1111/j.1601-6343.2012.01552.x	24 Einzelstudien - 10 in Meta-Analyse eingeschlossen (18 RCTs 6 pCCTs)	Bongaarts et al. Cleft Palate Craniofac J 2004; 41:633-41. Bongaarts et al. Cleft Palate Craniofac J 2006; 43:665-72 Bongaarts et al. Cleft Palate Craniofac J 2009; 46:654-63 Bongaarts et al. Cleft Palate Craniofac J 2008; 45:407-13.	Presurgical Infant Orthopedics (PSIO) bei Patienten mit LKGF	Kinder mit LKGF ohne PSIO (aktiv oder passiv)	<u>1) Kraniofaziale/dentoalveoläre Veränderungen</u> cephalometrische/Modelanalyse <u>2) Ästhetische Aspekte</u> Visuelle Analogskala (VAS) <u>3) Nahrungsaufnahme</u> Neonatal Oral Motor Assessment Scale (NO-	1) Skelettal: SNA, pooled MD 1.24° (95% CI = -0.81-3.29°; p=0.246) bei 4-5J. follow-up, 1° (95% CI = -2.62 -4.62°; p=0.588) bei follow-up nach 9.2J. SNB, pooled MD 1.8° (95% CI = -0.10 -3.69°; p = 0.063) und -2° (95% CI= -5.14 - 1.14°; p=0.212) SN-MP-Winkel, pooled MD -0.61° (95% CI=-2.44 - 1.21°; p= 0.511 und -1° (95% CI=-4.81 - 2.81°;	Effektivität von PSIO kann weder mittel- noch langfristig nachgewiesen werden

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Konst et al. Clin Linguist Phon 1999;13:395–407</p> <p>Konst et al. J Commun Disord 2000; 33:483–501</p> <p>Konst et al. Nijmegen: Univer- sity of Nijmegen; 2002. pp. 117–35</p> <p>Konst et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2003; 40:32– 9</p> <p>Konst et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2003; 40:356–62</p> <p>Konst et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2003; 40:597–605</p> <p>Konst et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2004; 41:71– 7</p> <p>Lohmander et al. Clin Linguist Phon 2004;18:259–84</p>			<p>MAS), Great Or- mond, Street Measurement of Infant Feeding (GOSMIF), Schedule for Oral-Motor As- sessment (SOMA), Video- fluoroskopie, Anthropometrie</p> <p><u>4) Sprachent- wicklung</u> Sprachaufnah- men, Reynell test, standardi- sierte Sprach- tests, auditiv- perzeptische Einschätzung</p>	<p>p=0.607) → keine signifikanten Unterschiede</p> <p>Dentoalveolär: Messung der maxillary arch depth und maxil- lary anterior und poste- rior arch width zu 4 Zeit- punkten, jeweils kein signifikanter Unter- schied zwischen PSIO+ und PSIO-</p> <p>2) nicht im Detail be- richtet, keine bleiben- den Effekte auf Ge- sichtsästhetik</p> <p>3) keine Effekte auf Ge- wicht, Größe, Nahrungs- aufnahme – keine signi- fikanten Unterschiede zwischen PSIO+ und PSIO- (p=0.885, p=0.820 und p = 0.948)</p> <p>4) Sprache mit 1.5 bis 2 Jahren: pooled SMD 0.12 (95% CI = -1.26 - 1.51; p=0.863)</p>	



Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Masarei et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2007; 44:182–93</p> <p>Mishima et al. Cleft Palate Crani- ofac J 1996; 33:245–51</p> <p>Mishima et al Cleft Palate Crani- ofac J 1996; 33:312–7</p> <p>Mishima et al Cleft Palate Crani- ofac J 2000; 37:185–90</p> <p>Mishima et al Cleft Palate Crani- ofac J 2001; 38:49– 54</p> <p>Peat Cleft Palate J 1982; 19:100–3</p> <p>Prahl et al. Eur J Oral Sci 2001; 109:297–305</p> <p>Prahl et al. Cleft Palate Crani- ofac J 2003; 40:337–42</p>				-Langzeiteffekte schie- nen nicht zu variieren für Gesicht, Größe, Sprachentwicklung	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Prahl et al. Cleft Palate Craniofac J 2005; 42:171–7</p> <p>Prahl et al. Cleft Palate Craniofac J 2008; 45:284–8</p> <p>Prahl et al. Cleft Palate Craniofac J 2006;4 3:659–64</p> <p>Severens et al. Cleft Palate Craniofac J 1998; 35:222–6</p>					
<p>Uzel und Alparslan (2011): Long-term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review</p>	<p>12 eingeschlossene Einzelstudien (8 RCTs 4 CCTs)</p>	<p>Karling et al., 1993; Ross and MacNamera, 1994; Chan et al., 2003; Konst et al., 2003b;  Bongaarts et al., 2004; Prahl et al., 2005, 2008; Bongaarts et al., 2006; Masarei et al., 2007; Bongaarts et al., 2008;</p>	<p>PSIO bei Pat. mit LKGF</p>	<p>Kinder mit LKGF ohne PSIO (aktiv oder passiv)</p>	<p>1) Zufriedenheit der Mutter 2) Füttern 3) Sprache 4) Gesichtswachstum, Oberkieferzahnbogen, Okklusion</p>	<p>1) kein Einfluss von PSIO im ersten Lebensjahr (Prahl et al.) 2) kein positiver Einfluss auf Füttern oder Ernährungsstatus (Prahl et al. Masarei et al.) 3) kein positiver Einfluss auf die Sprache mit 6 Jahren (Konst et a. 2003b)</p>	<p>Kein positiver Einfluss von PSIO auf die evaluierten Outcomes im Alter von 6 Jahren  Ggf Verbesserung der nasalen Symmetrie durch NAM</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Barillas et al., 2009; Bongaarts et al., 2009			5) Nasale Symmetrie/nasolabiale Ästhetik	4) keine klinisch signifikanten Unterschiede 5) Nasale Symmetrie durch NAM-Apparaturen verbessert (Barillas et al.) - kein langfristiger Einfluss von sonstiger PSIO auf Gesichtsästhetik (Bongaarts et al. 2008, Ross und MacNamera 1994)	

### 2.38.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Dinh et al. (2022): Effectiveness of Presurgical Nasoalveolar Molding Appliance in Infants With	95 Kinder mit nicht-syndromaler einseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	N/A	NAM-Therapie	N/A	Digitalisierte Analyse eines intra- und extraoralen	signifikante Zunahme der durchschnittlichen Nasenlochhöhe (CNH) auf der Spaltseite (von	NAM führt zu größerer Höhe des Nasenlochs, verringert Columella-Deviation,

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
Complete Unilateral Cleft Lip and Palate  Prospektive Längs-schnittstudie	Therapiestart vor dem dritten Lebensmonat				<p>Modelles prä- und posttherapeutisch</p> <p>CNH – höchster Punkt am inneren Nasenloch bis alar base line</p> <p>CNW – Mittel-punkt der Colu-mellabasis bis wei-tester Punkt des lateralen Nasen-flügels</p> <p>CD – Deviation der Collumela von ei-ner Senkrechten auf der Nasenflü-gelbasis</p>	<p>1,18 ± 0,38 mm auf 6,84 ± 2,16 mm, P &lt; .001)</p> <p>signifikante Abnahmen der durchschnittlichen Nasenlochbreite auf der Spaltseite (von 20,93 ± 1,51 mm auf 19,08 ± 1,48 mm, P &lt; .001).</p> <p>Signifikante Verringe-rung des durchschnittli-chen CD auf der Spalt-seite (von 61,76 ± 7,23 auf 32,83 ± 8,39, P &lt; .001)</p> <p>Signifikante Verringe-rung der Spaltbreite, der interkaninen OK-Breite und der intertu-berösen Weite (jew. p &lt; .001)</p>	verringert Spaltbreite und Mittelliniende- viation im Oberkiefer
Bhutiani et al. (2020):  Assessment of Treatment Outcome of Presurgical	25 Neugeborene mit Lip-pen-Kiefer-Gaumenspalte	9 Patien-ten	NAM-Thera-pie, Nasenoli-ven für ein	N/A	- Veränderung prä-/postthera-peutisch	Verbesserte nasale Morphologie durch Re- duktion von CW	Verbesserung der na-salen Morphologie und verminderte

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
<p>Nasoalveolar Molding in Patients With Cleft Lip and Palate and Its Postsurgical Stability</p> <p>Prospektive Längsschnittstudie</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 16 Patienten eingeschlossen</li> <li>- Davon 6 bilaterale LKGF, 10 unilaterale LKGF</li> <li>- von den 10 unilateralen LKGF 3 isolierte Lippenpalten ohne Alveolarkammdeformität → nur nasal molding</li> </ul>	4 weitere Patienten vor 1-Jahres-Follow-up	Jahr nach Lippenpaltenverschluss		<p>- Vergleich Spaltseite/ Gegenseite bei Pat. mit unilateraler LKGF</p> <p>Extraorale Vermessung mit digitalem Messchieber:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Columellar width (CW)</li> <li>2. Bialar width (BAW)</li> <li>3. Extraoral right cleft distance (Eocldist)</li> <li>4. Extraoral left cleft distance (Eocldist)</li> <li>5. Right cleft nostril width (Nostwidth)</li> <li>6. Left cleft nostril width (Nostwidth)</li> <li>7. Columella height (CH)</li> <li>8. Right cleft nostril height (NostHt)</li> </ol>	<p>(P=.002) und BAW (=0.000) und Vergrößerung von Columella- und Nasenloch-Höhe (p=.000)</p> <p>Columella-Höhe abhängig von Alter bei Therapiestart (größere Verbesserung bei Beginn vor 6. Lebenswoche)</p> <p>Keine signifikante Veränderung der Prämaxilla-Projektion</p> <p>Signifikant erhöhte Breite des OK-Zahnbogens</p> <p>1 Jahr Follow-up: Verbesserung der Columella-Höhe keine signifikante Zunahme der Nasenlochhöhe</p>	Spaltbreite, Effekte noch ein Jahr postoperativ beschrieben

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
					9. Left cleft nostril height (NostHt) Modellanalyse: a) Intercleft distance on right side (loclis) b) Intercleft distance on left side (loclis) c) perpendicular from Maximum convexity of the pre-maxilla to arch width (premax) d) Arch width— maximum distance between the greatest convexity of lateral segments (aw)		
Kinouchi et al. (2018):	29 Patienten mit einseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	N/A	NAM-Apparatur nach Grayson mit	Elastisches Taping und/oder	Foto- und Modellanalyse zum Zeitpunkt	Signifikante Abnahme der nasalen Asymmetrie	Verbesserung der nasalen Form

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Effectiveness of pre-surgical nasoalveolar molding therapy on unilateral cleft lip nasal deformity  Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	<b>Pro Arm</b>			nasalem Stent	Gaumenplatte ohne Nasenstent	T1 Erstvorstellung T2 direkt vor Lippenpaltverschluss T3 direkt nach Lippenpaltverschluss  Anhand verschiedener Landmarken	in Interventionsgruppe zwischen T1 und T2  Signifikante Verbesserung des Columellawinkels (p=0.0033)  nasal tip/ala nose ratio signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe zu T2(p=0.0263)  keine relevanten Effekte bzgl. OK-Ausformung	Keine Auswertung von Langzeiteffekten
	14 Patienten mit NAM-Apparaturen	16 Patienten mit passiven Gaumenplatten ohne Nasenoliven oder Taping						
Kornbluth et al. (2018): Active Presurgical Infant Orthopedics for Unilateral Cleft Lip and Palate: Intercenter Outcome Comparison of Latham, Modified McNeil, and Nasoalveolar Molding  Retrospektive Multicenter-Studie	191 Kinder mit unilateraler vollständiger nicht-syndromaler Lippen-Kiefer-Gaumenspalte aus vier verschiedenen Spaltzentren in Nordamerika		N/A	Center 1: keine PSIO  Center 2 und 3: Latham-Apparatur  Center 4: NAM oder modifizierte McNeil-Apparatur	N/A	Jeweils mit 6 bis 12 Jahren  1) Dental arch relationship (Modelanalyse nach GOSLON Score) 2) Cephalometrie 3) nasolabiale Erscheinung (frontale Form und Symmetrie, Profil)	1) no PSIO, mit bester dental arch relationship, median GOSLON score of 2.3 (p<0.01, Kruskal-Wallis) 2) größerer ANB-Winkel in Center 1 als in Center 2, 3 und 4(p<0.05) und größter weichgewebiger A'-N'-B-Winkel (p<0.05)	Besseres nasolabiales Outcome nach NAM  Bessere Ästhetik nach Latham und früher Korrektur – unklar, ob auf PSIO oder Korrektur-OPs zurückzuführen  Beste Okklusion ohne PSIO, gefolgt von

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
					und Form der Vermillion-Grenze)	3) besseres Outcome in Center 2 nach sekundärer Lippen/Nasenkorrektur als in Center 1 ( $p<0.01$ ) und in Center 4 ( $p<0.01$ ) -nach NAM-Apparatur beste Vermillion-Grenze ( $p<0.01$ )	NAM und zuletzt Latham  Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Wirkungen der aktiven PSIO vielschichtig sind - kann die nasolabiale Ästhetik verbessern, aber auch das Wachstum des Gesichts beeinträchtigen



#### 2.38.4 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 13.06.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 13.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, orthodontic appliances, orthodontics, corrective, nasoalveolar molding, preoperative care

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 nasoalveolar molding

#5 presurg\*

#6 orthodontics, corrective

#7 orthodontic appliances

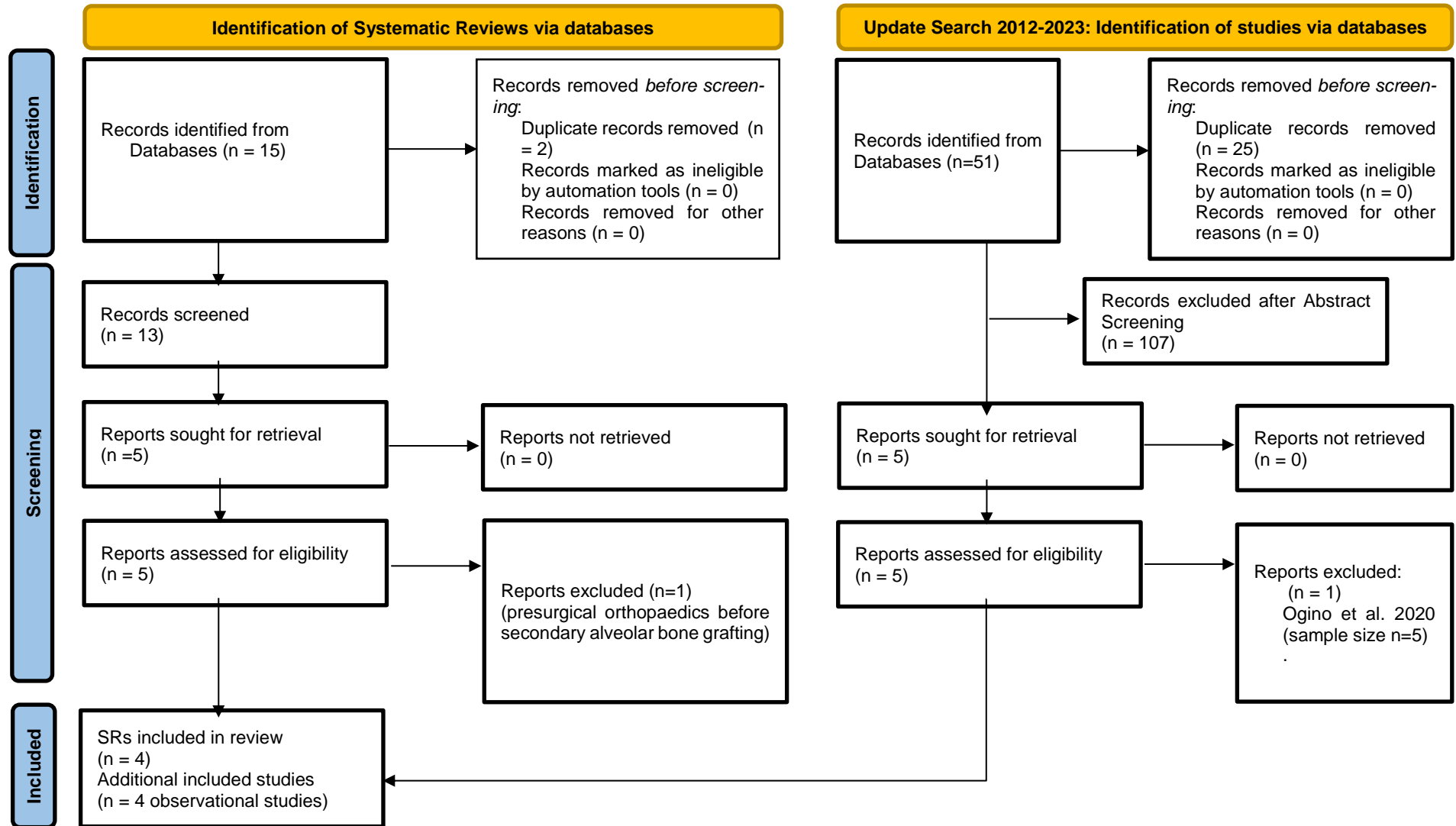
#8 #6 OR #7

#9 #5 AND #8

#10 #3 AND #4

#11 #3 AND #5 AND #8

2.38.6 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.39 PICO 37

Wie sollte bei Patienten mit einseitiger vollständiger LKGF die kieferorthopädische Therapie einer maxillären Retrognathie erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Einseitige/beidseitige LKGF	KFO-Therapie der maxillären Retrognathie A Gesichtsmaske B Alt-Ramec Verfahren	Keine versus A/B oder A versus B	Okklusion/skelettale Diskrepanz postpubertär Burden of care

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q10, S. 106-107).

### 2.39.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.39.1.1 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Singh/2022</b> Beobachtungs- studie prospektiv	Gering	Ja	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Okklusion/skelettale Diskre- panz postpubertär
Einarmige Studie ohne Kontrollgruppe, daher Indirektheit. Keine Langzeitdaten. Abwertung um eine Stufe.						

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs- potential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Dogan&amp;Se- ckin/2020</b> Beobachtungs- studie	moderat	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕ ⊕ ⊖ ⊖ Endpunkt: Okklusion/skelettale Diskre- panz postpubertär
	Block-Randomisierung, sehr kleine Stichprobe (n=30).					
<b>Meazzini/2019</b> Beobachtungs- studie prospektiv	Gering	Nein	Nein	ja	Nein	sehr niedrig ⊕ ⊖ ⊖ ⊖ Endpunkt: Okklusion/skelettale Diskre- panz postpubertär
	Langzeitdaten nur von weniger als 50% des ursprünglichen Samples, keine Angabe zu Okklusionsverhältnissen im Langzeit-Follow-Up. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Sami/2023</b> Beobachtungs- studie	moderat	Nein	Nein	Nein	Unklar	sehr niedrig ⊕ ⊕ ⊖ ⊖ Endpunkt: Okklusion/skelettale Diskre- panz postpubertär
	Relativ hohe Dropout-Rate, nur einfach-verblindet. Abwertung um eine Stufe.					

## 2.39.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.39.2.1 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt						
<p>Singh et al. (2021): Evaluation of Alt-RAMEC With Facemask in Patients With Unilateral Cleft lip and Palate (UCLP) Using Cone Beam Computed Tomography (CBCT) and Finite Element Modeling - A Clinical Prospective Study DOI: 10.1177/10556656211000968</p>	<p>25 Patienten (9-13 Jahre) mit unilateraler Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Goslon score 3  Einarmige Studie</p>	N/A	<p>9-wöchiges Alt-RAMEC Protokoll (zahngetragener Doppelscharnier-Expander, wöchentliche Sequenz: 4x Expansion und Konstriktion, anschließend finale Expansion) mit anschließend 6-monatiger Therapie mit Gesichtsmaske (konventionell, zahngetragen)  Vergleich prä-/posttherapeutisch</p>	N/A (keine Kontrollgruppe)	<p>Cephalometrische Veränderungen (SNA, Co-Point A, ANB, Wits Punkt, Maxilläre Verlagerung im Verhältnis zur Schädelbasis, mandibuläre Rotation)  FEM Pharyngealer Luftraum (Volume of Interest)  Bukkale und palatinale Knochendicke an 3 Stellen:</p>	<p>Cephalometrie: signifikante Vergrößerung SNA (3.3°), Co-Point A 2.1, ANB 3.11°, Wits Punkt 6.5, maxilläre Vorverlagerung 5.6±0.5, mandibuläre Rotation Abnahme um 1.63 ±0.41, Mesialisierung der oberen Molaren um 3.5±0.82, Distalisierung der unteren Molaren um 0.1±0.54 Prozentuale Gesamtveränderung der dentalen Basis um 40.73±1.76, für</p>	<p>Signifikante Vorverlagerung der Maxilla durch Alt-Ramec-Protokoll gefolgt von Gesichtsmaske bei vorübergehender Verminderung der bukkalen Knochendichte</p>

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
						-Schmelz-Ze- ment-Grenze (SZG) - 3mm apikal der SZG -6mm apikal der SZG	die skelettale Basis 59.33±1.81  Pharyngealer Luft- raum: signifikante Vergrößerung, durchschnittlich 1.57  Knochendicke: sig- nifikante Abnahme der bukkalen Kno- chendichte	
Dogan&Seckin (2020):  Maxillary protraction in patients with unilateral cleft lip and pal- ate: Evaluation of soft and hard tissues using the Alt-RAMEC pro- tocol  Prospektive kontrollierte Fall-Kon- troll-Studie  DOI: 10.1007/s00056-020-00220- y	30 Patienten mit ein- seitiger Lippen-Kiefer- Gaumenspalte und Klasse-III-Malokklusion  Block Randomisierung		Angabe insgesamt und/ oder pro Gruppe (absolute Zahlen und/oder Prozentan- gabe	7-wöchige ma- xilläre Expansion nach Alt-RAMEC- Protokoll (jew. 1 Woche Expansion – 1 Woche Kon- striktion um 1mm/Tag) mit zahngetragener Hyrax-Appliance, anschließend Ge-	Delaire Gesichts- maske mit 30° Protraktion zur Okklusalebene und 600g Kraft auf jeder Seite, 16-18h/d	Skelettale, dentoalveoläre und weichge- webige Verän- derungen an FRS	SNA signifikant grö- ßer in Gruppe II (+2.62° p < 0.001)  Co-A signifikant größer (+1.99, p < 0.01) Unterschied in A- PTV signifikant grö- ßer (+1.14mm, p < 0.00)	Effektivere Verände- rungen von skelettalen, dentoalveo- lären und weichgewe- bigen Para- metern durch Kom- bination von Alt- RAMEC-Pro- tokoll und
<b>Pro Arm</b>	15 Pati- enten	15 Patien- ten Alt- RAMEC-						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
	konventi- onelles Protokoll mit Ge- sichts- maske	Protokoll gefolgt von Ge- sichts- maske		sichtsmaske (iden- tisch wie Kontroll- gruppe)  Beendigung der Therapie bei posit- ivem Overjet			ANB, N-A-Pg und Wits signifikant größer $p < 0.001$  U1-SN, U1-PTV, U6-PTV, U1-L1 und overjet $p < 0.001$ U6-FHD $p < 0.01$  Weichgewebe: Ss-PTV (+1.24 mm), UL-PTV (+0.78 mm) und UL-S Linie (+2.10 mm) signifi- kant ( $p < 0.001$ )	Gesichts- maske –  Kombi- nierte The- rapie wird bei Patien- ten mit LKGF emp- fohlen
<p>Pogonion (Pg), Menton (Me), Gnathion (Gn), Gonion(Go), Inzisalkante des ersten oberen Schneidezahns (U1), Apex des ersten oberen Schneidezahns (U1a) Inzisalkante des ersten unteren Schneidezahns (L1) , mesiale Kontur des oberen ersten Molaren (U6), mesiale Kontur des unteren ersten Molaren (L6), Spitze der Oberlippe (UL), Weichteil-Subspinale (Ss), Pterygoide Vertikale (PTV)</p>								
Meazzini et al. (2018):  Short- and Long-Term Effects of Late Maxillary Advancement With the Liou-Alt-RAMEC Protocol in Unilateral Cleft Lip and Palate  Retrospektive Längsschnittstudie	26 Patienten mit unila- teraler Lippen-Kiefer- Gaumenspalte,  Durchschnittsalter 11.7 Jahre bei Thera- piebeginn, 18.3 Jahre bei Langzeit-Follow-up		3 Patienten aufgrund mangeln- der Thera- pieadhä- renz	Doppelscharnier- Expander nach Liou, 7 Zyklen mit jeweils 1 Woche Expansion, 1 Wo- che Konstriktion,	Patienten mit jährlichen Kon- trollen, keine kie- ferorthopädische maxilläre Protrak- tion zum Zeit-	FRS-Analyse zu T0 (präthera- peutisch)  T1 (postthera- peutisch)	<u>T0</u> :  Keine signifikanten Unterschiede  <u>T1</u> :  maxilläres Advan- cement im A-Punkt	Alt-RAMEC- Protokoll mit Doppel- scharnierex- pander, ge- folgt von Protraktion

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
DOI: 10.1177/1055665618772395	<b>Pro Arm</b>			1mm/Tag, in 30% 9-11 Zuklen	punkt der Interventionsgruppe, aber Expansionsbehandlung und in 70% frühere (mit 5-7 Jahren) Therapie mit Gesichtsmaske	Tlt (Langzeit-follow-Up)	<p>durchschnittlich 5.7mm (p&lt;0.001)</p> <p>Wits-Wert um 9.2 mm vergrößert</p> <p>Mandibuläre posteriore Rotation nicht signifikant</p> <p>Rotation der Okklusionsebene gegen den Uhrzeigersinn</p> <p>Nasion um 2.9mm nach anterior</p> <p>Milde temporäre VPI in 20% der Patienten</p> <p><u>Tlt:</u></p> <p>Stabile Position der Maxilla</p> <p>Horizontales mandibuläres Wachstum 1.9mm</p>	24h/d führt zu ausreichender maxillärer Protraktion mit stabilen Langzeitergebnissen
	26 Patienten mit Therapie nach Alt-RAMEC-Protokoll	12 Patienten mit unilateraler LKGF und Klasse-III-Malokklusion ohne kieferorthopädische Therapie	<p>jew. 2 Titan Minischrauben in OK und UK</p> <p>Untere Inzisivi wurden zuvor ausgerichtet und prokliniert</p> <p>Nach Expansions-/Konstriktionszyklen 5-8 Monate aktive Protraktion mittels zahngetragener intraoraler Protraktionsfedern</p>					



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
							in Interventions- gruppe vs 4mm in Kontrollgruppe	
<p>Sami et al. (2023): Effects of Alt-RAMEC protocol with facemask therapy in cleft lip palate patients in a sample of Pakistani population</p> <p>Prospektive einfach verblindete klinische Studie</p> <p>DOI: 10.1186/s12903-023-03093-w</p>	<p>72 Patienten mit ein- oder beidseitiger Lippen-Kiefer-Gaumen-spalte</p> <p>8-12 Jahre alt negativer Overjet &gt;2mm, ANB-Winkel &lt;0, SNMP Winkel 32±4°, CS-1 und CS-2 nach Baccetti, transversales maxilläres Defizit und bilateraler posteriorer Kreuzbiss von 3-5mm</p>	<p>12 Patienten (2 mit Fraktur des Expanders, 5 mit schlechter Mundhygiene und rezidivierender Dezentierung, 4 lost to follow-up, 1 nicht compliant)</p>	<p>Alt-RAMEC-Protokoll, jew. wöchentlich Expansion um 1mm/Tag und Konstriktion 1mm/Tag für 7 Wochen, anschließend Gesichtsmaske für 4-5 Monate, mindestens 12h/d, bis positiver Overjet von 2mm erreicht</p> <p>Petit type protraction facemask, 400g, Anterior-kaudal-Zug 30° zur Okklusionsebene</p>	<p>Öffnen der Schraube um 1mm/Tag für eine Woche, anschließend Gesichtsmaske für 4-5 Monate, mindestens 12h/d, bis positiver Overjet von 2mm erreicht</p> <p>Petit type protraction facemask, 400g, Anterior-kaudal-Zug 30° zur Okklusionsebene</p>	<p>Anteroposteriore Verlagerung der Maxilla im Bezug zur Sella-Nasion-Ebene</p> <p>Veränderungen im FRS</p> <p>Transversale Distanzen zwischen Kaninen, zweiten Milchmolaren und ersten bleibenden Molaren in der Modellanalyse</p>	<p>Signifikante Vorwärtsverlagerung der Maxilla in Interventions- und Kontrollgruppe (p&lt;0.001), jedoch signifikant besser in Interventionsgruppe (p&lt;0.001)</p> <p>Maxillo- mandibuläre Relation signifikant verbessert in Interventionsgruppe</p> <p>Konvexität signifikant besser in Alt-RAMEC-Gruppe</p> <p>Signifikant größere transversale Verbreiterung zwischen Kaninen und</p>	<p>Alt-RAMEC-Protokoll mit Gesichtsmaske besser geeignet zur Therapie von Patienten mit LKGF als konventionelles Protokoll</p>	
	<p><b>Pro Arm</b></p>							
	30 Patienten	30 Patienten						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemer- kung
	insgesamt							
	mit The- rapie nach Alt- RAMEC- Protokoll						bleibenden Mola- ren (p<0.001)  Insgesamt ausge- prägtere Verände- rungen in Interven- tionsgruppe	

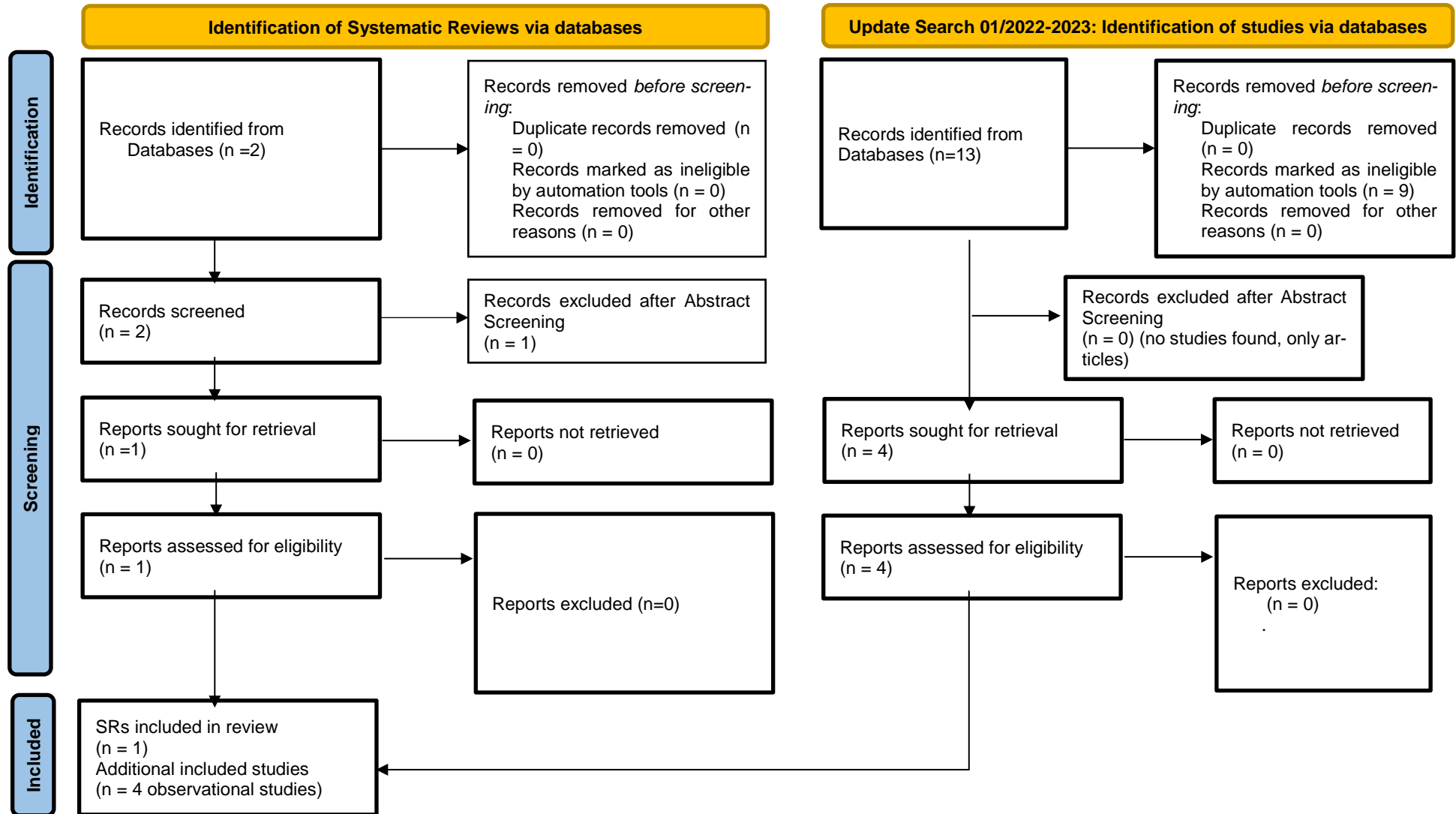
### 2.39.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 13.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 13.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, alt-ramec, facemask

2.39.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.40 PICO 38a

Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine transversale Erweiterung vor der Kieferspaltosteoplastik erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Pat. mit uni- oder bilateraler vollständiger LKGN-Fehlbildung	Transversale Erweiterung vor Kieferspaltosteoplastik	Ja /nein	Transversale Relation

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q11, S. 108).

### 2.40.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungs-po- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Ma/2021 SR	Moderat	ja	ja	unklar	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: /
Als Einschlusskriterium wird präoperative kieferorthopädische Therapie berichtet, trotzdem erfolgen Vergleiche zu einem Kollektiv ohne präoperative KFO, Studieninhalte werden unzureichend berichtet, keine Meta-Analyse, die transversale Relation als Outcome-Parameter ist nicht eingeschlossen, niedrigste Evidenz.						

## 2.40.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.40.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Ma et al. (2021): Effectiveness of presurgical orthodontics in cleft lip and palate patients with alveolar bone grafting: A systematic review</p> <p>DOI: 10.1016/j.jor-mas.2020.07.010</p>	<p>11 Einzelstudien</p> <p>2 prospektive Studien</p> <p>9 retrospektive Studien</p>	<p>Jia et al. China J Stomatol 2004; 39(4):236–8.</p> <p>Giudice et al. Plast Reconstr Surg 2007; 119(7):2206–17.</p> <p>Qu et al. J Pract Med 2009; 25(16):2700–1.</p> <p>Wang Chin Commun Phys 2011;13(266):95</p> <p>Manosudprasit et al. J Med Assoc Thai 2011; 94(Suppl. 6):S62–9.</p> <p>Liu et al. Med Aesth 2014; (11):187–8</p> <p>Wang et al. China Med Cosmetol 2017; 7(6):53–5.</p>	<p>Expansion des Oberkieferzahnboogens, Einordnung der OK-Inzisivi mittels herausnehmbarer und/oder festsitzender Apparaturen vor Kieferspaltosteoplastik (KSOP)</p>	<p>N/A</p>	<p><u>Primär</u> Postoperatives Knochenvolumen nach KSOP mit prä-chirurgischer KFO Grad I: 75-100% Osteogenese Grad II: 50-75% Grad III: 25-50% Grad IV 0-25%</p> <p><u>Sekundär</u> Komplikationen der KSOP (Dehiszenz, Infektion), parodontale Probleme, oronasale Fisteln</p>	<p>Durchschnittliche Erfolgsrate der KSOP nach KFO 83.9%, Erfolgsrate ohne KFO 54.9%</p> <p>Knochenvolumen mit KFO 0.81±0.26 cm<sup>3</sup> versus 0.59 ± 0.22 cm<sup>3</sup></p> <p>TT&gt;3mm bei KSOP ohne KFO in 75% der Fälle, keine Aussage über sonstige Komplikationen möglich</p>	<p>Höhere Knochenformationsrate und geringere Komplikationsrate nach kieferorthopädischer Vorbereitung der Kieferspaltosteoplastik</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und De- sign der Studien	Literatur	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Liao et al. J Craniomaxillo- facSurg 2015; 43(5):717–23  Chang et al. Sci Rep 2016; 6:23597.  Wang et al. Hebei Med 2015; 21(1):144–6.  Datana et al. Med J Armed Forces India 2019; 75(4):375–82.					

### 2.40.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 20.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 20.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, Alveolar Bone Grafting, Palatal Expansion Technique, Orthodontic Appliances, Fixed, Orthodontic Appliances, Removable

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 alveolar bone grafting

#5 palatal expansion technique

#6 orthodontic appliances, fixed

#7 orthodontic appliances, removable

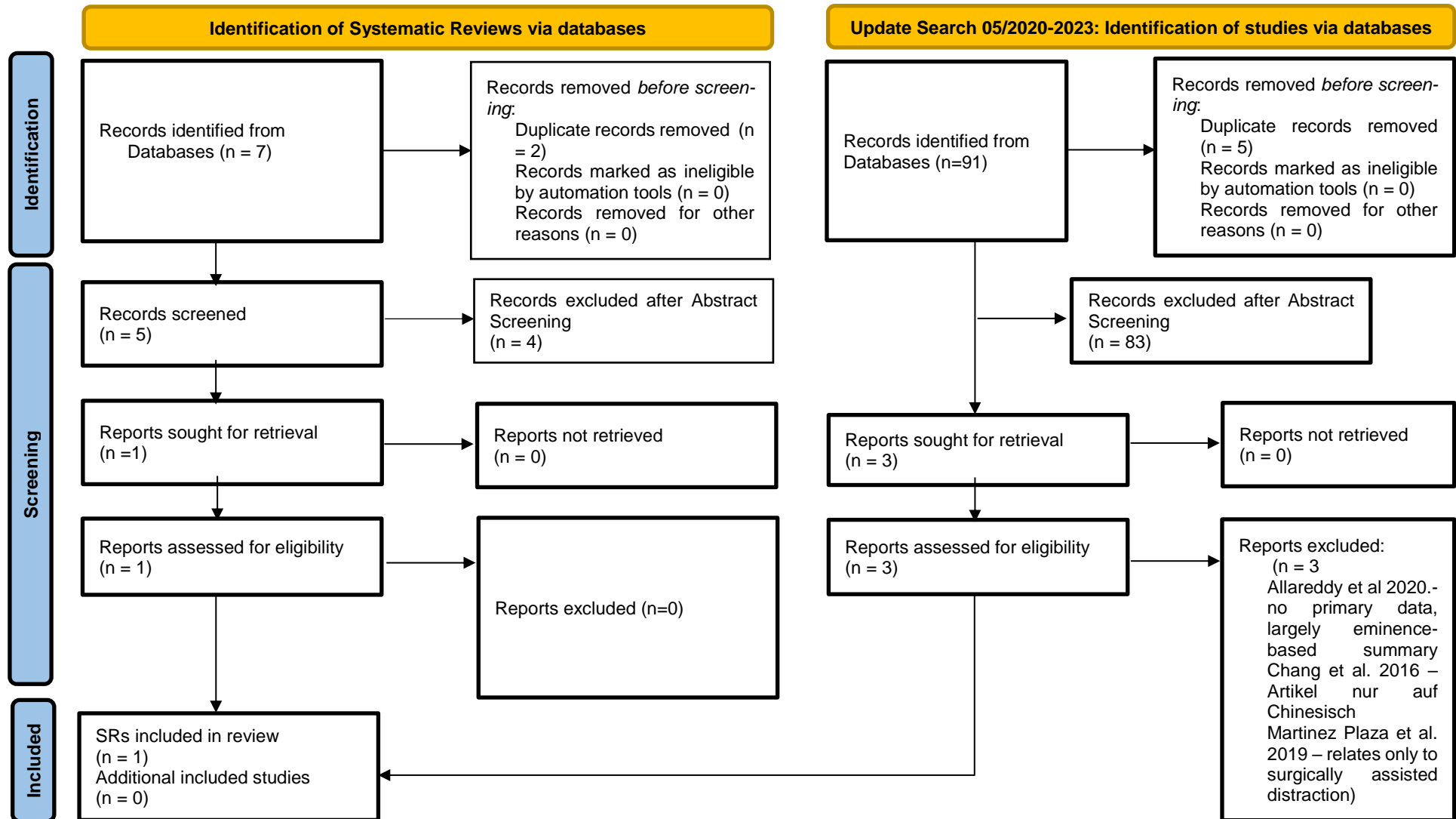
#8 #6 OR #7

#9 #3 AND #4 AND #5

#10 #3 AND #4 AND #5 AND #8



2.40.4 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.41 PICO 38b

<b>Sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF die transversale Erweiterung mit festsitzenden oder herausnehmbaren Apparaturen erfolgen?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Pat. mit uni- oder bilateraler vollständiger LKGN-Fehlbildung	Transversale Erweiterung mit KFO-Apparaturen	festsitzend/herausnehmbar	Transversale Relation

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q11, S. 108).

## 2.42 PICO 39

<b>Zu welchem Zeitpunkt sollte bei Patienten mit vollständiger uni- oder bilateraler LKGF eine Kieferspaltosteoplastik erfolgen?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Pat. mit uni- oder bilateraler vollständiger LKGN-Fehlbildung bis zum 13. Lebensjahr	Kieferspaltosteoplastik in spezifischem Alter/Stand des Zahnwechsels	Anderes Alter, Status des Zahnwechsels	Einordnung der 2er/3er in den Zahnbogen Parodontale Situation (Taschentiefen, Lockerungsgrad, Bergland Score)

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q12, S. 108).

## 2.44 PICO 40

<b>Welches Material sollte zur knöchernen Augmentation bei der Kieferspaltosteoplastik bei Patienten mit LKGF verwendet werden?</b>			
<b>Patient</b>	<b>Intervention</b>	<b>Comparison</b>	<b>Outcome</b>
Pat. mit uni- oder bilateraler vollständiger LKGN-Fehlbildung bis zum 13. Lebensjahr	Autologer Knochen als Augmentationsmaterial	Allogene/xenogene Ersatzmaterialien	Perioperative Komplikationen, Parodontale Situation (Taschentiefen, Lockerungsgrad, Bergland Score)

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q13, S. 110).

## 2.45 PICO 41

Sollte bei Patienten mit LKGF und Nichtanlage von Zähnen im Oberkiefer ein Lückenschluss erfolgen?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Pat. mit uni- oder bilateraler LKGN-Fehlbildung und Nichtanlage im Oberkiefer bis zum 18. Lebensjahr	Lückenschluss	Lückenöffnung und prothetische/ implantologische Therapie	Parodontale Situation Okklusion Frontzahnästhetik

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q14, S. 113).

### 2.45.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.45.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Šikšnelytė/2021 SR	Moderat	ja	Ja	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Frontzahnästhetik sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Parodontale Situation sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Okklusion
Nur Beobachtungsstudien; Nicht spezifisch für Spaltpatienten (bezieht sich allgemein auf 2er-Nichtanlagen) und damit Indirektheit, keine Meta-Analyse, kleine Stichproben und relevanter RoB der Einzelstudien, Abwertung um eine Stufe.						

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspo- tential	Indirekt- heit	Heterogenität/ In- konsistenzen	Man- gelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Alqahtani/2021</b> SR	moderat	ja	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Frontzahnästhetik
	Basierend auf RCTs; Nicht spezifisch für Spaltpatienten und damit Indirektheit, keine Meta-Analyse, keine Angaben zu Stichproben- größe, follow-up etc., Abwertung um zwei Stufen.					
<b>Kiliaridis/2016</b> SR	Moderat	ja	ja	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Frontzahnästhetik sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Parodontale Situation sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Okklusion
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien; Nicht spezifisch für Spaltpatienten, Abwertung um eine Stufe.					
<b>Terheyden/2015</b> SR	Gering	ja	ja	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Okklusion
	Mehrheitlich Beobachtungsstudien; Nicht spezifisch für Spaltpatienten, Lückenschluss nicht explizit ausgewertet, Evaluation der Alter- nativen, multiple Einzelstudien eingeschlossen, relativ geringer RoB, Abwertung um eine Stufe.					

2.45.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Rosa/2016</b> Kohorte retrospektiv	Gering	ja	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Parodontale Situation
	Nicht spezifisch für Spaltpatienten, daher Indirektheit, Auswertung speziell auf parodontale Situation bezogen. Abwertung um eine Stufe.					
<b>Hedmo/2022</b> Querschnitt retrospektiv	Gering	ja	Nein	ja	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Frontzahnästhetik
	Nicht spezifisch für Spaltpatienten und keine Kontrollgruppe, daher Indirektheit, subjektive Auswertung des ästhetischen Outcomes Abwertung um eine Stufe.					
<b>Quenel/2022</b> Fall-Kontroll retrospektiv	Gering	Nein	Nein	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Okklusion niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Frontzahnästhetik
	Retrospektive Auswertung, Ästhetik mit Symmetrie gleichgesetzt.					
<b>Oosterkamp/2010</b> Kohorte retrospektiv	Moderat	nein	Nein	Ja	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Frontzahnästhetik
	Schließt nur Pat. mit bilateraler LKGF ein, kleine Stichprobe, retrospektive Auswertung, fehlende Verblindung der Auswerter, teils unklarer Bericht der Ergebnisse. Abwertung um eine Stufe.					

Studie (Autor/ Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Manfio/2022</b> Split-mouth retrospektiv	Gering	Ja	Nein	ja	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: Frontzahnästhetik
Kontrolle nur gegen Gegenseite, daher Indirektheit; Anpassungen der Zahnform nach Lückenschluss werden nicht in die Auswertung mit einbezogen, dadurch Aussage deutlich verzerrt, Abwertung um eine Stufe.						

## 2.45.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

### 2.45.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Šikšnelytė et al. (2021): Orthodontic canine substitution vs. implant-supported prosthetic replacement for maxillary permanent lateral incisor agenesis: A systematic review	7 eingeschlossene Einzelstudien  (2 Fall-Kontrollstudien, 5 Querschnittstudien)	De Marchi et al. J Prosthet Dent 2014; 112(3):540-546.  Jamilian et al. Prog Orthod 2015;16:2  Qadri et al. J Orthod 2016; 43(2):137-146.	Lückenschluss (SC) versus prothetischer Ersatz (PR)	N/A	Ästhetisches Outcome -nach visueller Analogskala (VAS), Pink Esthetic Score (PES), White Esthetic Score (WES), Likert-	Ästhetisches Outcome gleichwertig (Jamilian et al., Moradpoor et al., Josefsson und Lindsten) bzw Lückenschluss ästhetisch hochwertiger (De Marchi et al., Schneider et al. 2016, Schneider et al. 2018)	Eher bessere Ästhetik bei Lückenschluss, Einflüsse auf PA-Status unklar, keine Kiefergelenkdysfunktionen beobachtet

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		<p>Schneider et al. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2016; 150(3):416-424</p> <p>Schneider et al. J Clin Orthod 2018; 52(5):284-296</p> <p>Moradpoor et al. Journal of molecular biology research 2018 Nov 30;8(1):178</p> <p>Josefsson und Lindsten Eur J Orthod 2019 05-24;41(3):273-278.</p>			<p>Skala, Fragebogen</p> <p><u>Parodontaler Status</u></p> <p><u>Kiefergelenk-/Okklusionsstörungen</u></p>	<p><u>PA-Status</u> heterogene Ergebnisse, keine Signifikanzen</p> <p><u>Kiefergelenk-/Okklusionsstörungen</u> keine Kiefergelenkdysfunktionen (Jamilian et al.) mehr proklinierte Inzisivi und gespannter Lippenschluss bei PR (Josefsson und Lindsten)</p>	
<p>Alqahtani (2021): Successful treatment modalities for missing lateral incisors– A systematic review DOI: 10.1016/j.sdentj.2021.07.002</p>	6 RCTs	<p>Kiliaridis et al. Eur J Oral Implantsol. 2016; 9 (Suppl 1), S5–S24.</p> <p>Mangano et al. J Esthet Restor Dent. 2014; 26 (1), 61–71</p> <p>Park et al. J Esthet Restor Dent. 2010; 22 (5), 297–312.</p>	Lückenschluss oder prothetischer Ersatz bei fehlendem lateralem Inzisivus	N/A	<p>Ästhetisches und funktionelles Outcome</p>	<p>- beides effektiv, aber Lückenschluss vorteilhafter bzgl Ästhetik und biologischer Funktion (Kiliaridis et al.)</p> <p>- Lückenschluss besser (Robertsson und Mohlin, Thunold)</p>	Beides adäquate Methoden, Lückenschluss mit modernen ästhetischen Anpassungen des Zahns eher erfolgreicher



Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Richardson und Russell J Can Dent Assoc. 2001; 67 (1), 25–28.  Robertsson und Mohlin Eur J Orthod. 2000; 22 (6), 697–710.  Thunold Nor Tannlaegeforen Tid. 1991; 101,5,134-142.				- Einzelzahnimplantate ästhetisch erfolgreich (Mangano et al.)  - multidisziplinäres Management entscheidend (Park et al, Richardson und Russell)	
Kiliaridis et al. (2016): Treatment options for congenitally missing lateral incisors Systematisches Review	12 Einzelstudien - 5 Studien mit direktem Vergleich der zwei Methoden (4 retrospektive Studien, eine Querschnittstudie), 7 Studien bezogen auf Implantatversorgung oder resin-fixierte Prothesen (ein CCT,	De Marchi et al. J Prosthet Dent 2014; 112:540–546.  De Marchi et al. Clin Cosmet Investig Dent 2012;4:43–49  Nordquist and McNeil J Periodontol 1975; 46:139–143  Robertsson und Mohlin Eur J Orthod 2000; 22:697–710.	Lückenschluss oder prothetischer Ersatz bei fehlendem lateralem Inzisivus	N/A	Biologisches, funktionelles und ästhetisches Outcome	Keine temporomandibular joint dysfunction (TMDs)/keine Unterschiede bei Okklusion in beiden Gruppen  Mehr BOP bei Pat. mit prothetischem Ersatz, kein Unterschied in TT, mediale Papille besser in Pat. mit Lückenschluss	Beide therapeutischen Optionen effektiv, Lückenschluss eher zu bevorzugen  Mehr direkte RCTs fehlen

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	fünf retrospek- tive klinische Studien, eine Fallserie)	Jamilian et al. Prog Orthod 2015; 16:2  Branzen et al. Clin Implant Dent Relat Res 2014; 17:1134–1140.  Garnett et al. Br Dent J 2006;201:527– 534  Mangano et al. J Esthet Restor Dent 2014;26:61– 71  Penarrocha et al. J Prosthodont 2008;17:55–59  Sailer et al. Int J Prosthodont 2013; 26:443–450  Sailer et al. Int J Periodontics Restorative Dent 2014;34:333–343  Zarone et al. Clin Oral Impl Res 2006;17:94–101				Ästhetische Unter- schiede unklar/hete- rogene Ergebnisse	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
<p>Terheyden und Wüsthoff (2015): Occlusal rehabilitation in patients with congenitally missing teeth—dental implants, conventional prosthetics, tooth autotransplants, and preservation of deciduous teeth—a systematic review DOI: 10.1186/s40729-015-0025-z</p>	<p>42 Einzelstudien (25 retrospektive klinische Studien, 14 prospektive Studien, darunter 1 RCT 2 Querschnittstudien 1 unklar)</p>	<p><u>Implantatversorgung</u> Ledermann et al. (1993) Kearns et al. (1999) Thilander et al. (2001) Guckes et al. (2002) Sweeney et al. (2005) Finnema et al. (2005) Poggio et al. (2005) Zarone et al. (2006) Becelli et al. (2007) Bergendal et al. (2008) Dueled et al. (2008) Kreiger et al. (2009) Degidi et al. (2009) Creton et al. (2010) Grecchi et al. a/b (2010) Nissan et al. (2011) Heuberer et al. (2012) Hosseini et al.</p>	<p>Frühe Rehabilitation mit Implantaten bei nicht-angelegten Zähnen im Vergleich zu Zahntransplantation, konventioneller Prothetik oder Erhalt von Milchzähnen</p>	<p>N/A</p>	<p>Überlebensrate, jährliche Verlustrate, Zufriedenheit der Patienten</p>	<p><u>Implantatversorgung</u> sekundäre Infraokklusion bei Implantation bei Kindern, marginaler Knochenabbau generell gering (0.2 bis 1.2 mm) durchschnittliche Überlebensrate der Implantate 95,3 % (Überlebensrate der Prothetik 97,8 %) Annual failure rate 3.317% Zufriedenheitsrate 93.4  Deutlich geringere Überlebensrate bei Implantation bei Pat. &lt;13 Jahre (72.4 % CI 18.8), leicht geringer bei Jugendlichen &lt;18 J. (93.0 % CI 9.5)  Jährliche Verlustraten bei Kindern bei 50,177 % (CI 32,083), bei Jugendlichen bei 4,610 % (CI</p>	<p>Implantate mit den besten Ergebnissen, allerdings nicht bei Kindern unter 13 Jahren  Autotransplantate und Milchzähne hatten niedrige jährliche Verlustraten und sind bei Kindern und Jugendlichen geeignete Therapieoptionen zu geringen Kosten  Konventionelle Prothetik geringere Überlebens- bzw. Erfolgsraten als die anderen Optionen</p>

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		(2013) Zou et al. (2014) <u>Autotransplanta- tion</u> Kristersson et al. (1991) Kugelberg et al. (1994) Marcusson et al. (1996) Josefsson et al. (1999) Czochrowka et al. (2002) Bauss et al. (2004) Jonsson et al. (2004) Tanaka et al. (2007) Mensink et al. (2010) Kvint et al. (2010) Borkelund et al. (2013) <u>Erhalt von Milch- zähnen</u> Bjerklin et al. (2000) Ith-Hansen et al. (2000) Sletten et al. (2003) Bjerklin et al. (2008) Kjaer et al. (2008)				1,029) und bei Er- wachsenen 0,670 % (CI 0,001) <u>Autotransplantation</u> besseres Survival un- reifer Zähne, bessere Entwicklung, wenn nicht kieferorthopä- disch bewegt Survivalrate 94.4% Annual failure rate 1.061% Zufriedenheitsrate 72.0 <u>Erhalt von Milchzäh- nen</u> besseres Überleben, wenn keine Zeichen von ektodermaler Dysplasie Wurzelresorptionen, Ankylosen und Infra- okklusion traten auf Survivalrate 89.6% Annual failure rate 0.908% <u>Konventionelle Pro- thetik</u>	

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
		Hvaring et al. (2013) <u>Konventionelle Prothetik</u> Hobkirk et al. (1989) Pröbster et al. (1997) Garnett et al. (2005) Dueled et al. (2008) Krieger et al. (2009) Spinass et al. (2013)				Survivalrate 60.2% Annual failure rate 5.144% Zufriedenheitsrate 76.6	

2.45.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Rosa et al. (2016): Congenitally missing maxillary lateral incisors: Long-term periodontal and functional evaluation after orthodontic space closure with first premolar intrusion and canine extrusion Retrospektive Kohortenstudie DOI: 10.1016/j.ajodo.2015.08.016	58 Patienten		N/A	Lücken- schluss im permanenten Gebiss mit feststehenden Apparaturen mit Intrusion der ersten Prämolaren und Extrusion der Eckzähne zur Nivellie- rung der Gingiva  Prämolaren- aufbauten mit Veneers (n=4) oder Komposit (n=22)	Keine Nicht- anlagen, kein Bedarf für Extrakti- onen, KFO mind. 60 Monate vor Follow-up beendet, keine Re- tentionen auf den Oberkiefer- zähnen	PA-Status	97.1% der Ta- schentiefen an den intrudier- ten/extrudierten Zähnen im Nor- malbereich, iden- tisch zu Kontroll- gruppe  Mehr BOP in der Kontrollgruppe  Signifikant mehr Rezessionen an ersten OK-Mola- ren in der Inter- ventionsgruppe p<0.02  Kein erhöhter Lo- ckerungsgrad  Gruppenführung mehr in der Inter- ventionsgruppe	Kieferorthopädischer Lückenschluss mit In- trusion des ersten Prä- molaren und Extru- sion des Eckzahns bei Patienten mit fehlen- den seitlichen Schnei- dezähnen führt lang- fristig nicht zu paro- dentalen Problemen o- der TMD
	<b>Pro Arm</b>							
	26 Patien- ten mit Lü- cken- schluss bei Nichtan- lage min- destens ei- nes latera- len Inzi- sivus  Durch- schnittsal- ter 23 Jahre 7 Monate bei Beendi- gung der KFO	32 Pati- enten mit kieferor- thopädi- scher Be- handlung ohne feh- lende Zähne  17 Jahre 7 Monate bei Been- digung der KFO  27 Jahre 6 Monate bei Follow-up						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	33 Jahre 5 Monate bei Follow-up							
Hedmo et al. (2022): Laypeople and dental professionals' perception of the aesthetic outcome of two treatments for missing lateral incisors Retrospektive Kohortenstudie DOI: 10.1002/cre2.504	Fotoauswertung durch <ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 Kieferorthopäden</li> <li>- 30 Laien zwischen 20 und 30 Jahren</li> <li>- 28 Laien zwischen 50 und 70 Jahren</li> </ul>		4 fehlende Antworten von G2 und 2 fehlende Antworten von G3	Ausgedruckte Fotografien mit markiertem zu bewertendem-Bereich  Fragebogen mit 7 Fragen, sechs davon auf VAS, eine MC	N/A	Ästhetisches Outcome anhand von extra- und intraoralen Fotos	Bessere Ästhetik bezüglich gingivalem Farbton am ersetzten Zahn in Lückenschluss-Gruppe (p=0.000)  Farbton des Zahns in Prothetikgruppe etwas besser  Unter den Kieferorthopäden bessere Gesamtästhetik in Lückenschluss-Fällen (p=0.042)  Keine Unterschiede bzgl. Mittellinie	Farbe der Gingiva an Implantaten niedrigere ästhetische Bewertung als Lückenschluss  Laien bewerteten beide Behandlungen als gleich gut  Kieferorthopäden leichte Präferenz für die Ästhetik bei Lückenschluss  Jüngere Gruppe der Laien leicht unzufriedener mit der Zahnfarbe nach Lückenschluss
	41 Patienten mit Implantation und prothetischer Versorgung  Mind. 5 Jahre nach Therapieabschluss	22 Patienten mit Lückenschluss mittels festsitzender Apparaturen						

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
		Mind. 5 Jahre nach The- rapieab- schluss						
Quenel et al. (2022): Impact of Orthodontic Gap Closure versus Prosthetic Replacement of Missing Maxillary Lateral Incisor on Dental Arch Relationships and Sym- metry in 212 Patients with Cleft Pal- ate: Retrospective Study  DOI: 10.1097/PRS.00000000000009477	212 Patienten mit LKGF und ein- oder beidseitig fehlenden lateralen In- zisivi		N/A	Kieferortho- pädischer Lük- ckenschluss	Prothetische Rehabilita- tion	Okklusion, Symmetrie, Mundhygi- ene  Ästhetisches Ergebnis	Bessere Relation und Symmetrie der Zahnbögen nach protheti- scher Therapie im Vergleich zu Lük- ckenschluss (59.8 % versus 10.3 %; $p < 0.01$ und 88.1% versus 44.0 % $p < 0.01$ )	prothetischer Ersatz der fehlenden oberen seitlichen Schneide- zahnücke führte bei Patienten mit Lippen- Kiefer-Gaumenspalte und einseitig fehlen- dem oberen seitlichen Schneidezahn zu bes- seren funktionellen und ästhetischen Er- gebnissen
	<b>Pro Arm</b>							
	Lücken- schluss	Protheti- sche Ver- sorgung						
Oosterkamp et al. (2010):	27 Patienten mit bilate- raler LKGF und Nichtan- lage der lateralen Inzi- sivi		N/A	Kieferortho- pädischer Lük- ckenschluss	Resin-fi- xierte Brü- cken	Dentale Äs- thetik nach VAS	Keine signifikant- en Unterschiede bezüglich Ästhe- tik (bewertet)	Ähnliches ästhetisches Outcome bei beiden Methoden, mehr



Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Orthodontic space closure versus prosthetic replacement of missing upper lateral incisors in patients with bilateral cleft lip and palate  Retrospektive Kohortenstudie  DOI: 10.1597/09-092	<b>Pro Arm</b>				(7 Patienten)  Goldkronen-unterstützte Keramikbrücken (2 Patienten)  Implantatkrone (1 Patient)	Unterkieferfunktion nach mandibular function impairment questionnaire (MFIQ)  Level of function impairment nach Function Impairment Rating Scale (FIRS)	durch Patienten und Professionelle) und Durchschnittswerten im MFIQ  Level of impairment nach FIRS bei Patienten nach prothetischer Versorgung significant höher (p=0.01)	Funktionseinschränkungen nach prothetischer Versorgung
	17 Patienten mit Lückenschluss	10 Patienten mit prothetischem Ersatz						
Manfio et al. (2022):  Closure of maxillary lateral incisor agenesis space in unilateral cleft lip and palate: a digital model assessment  Retrospektive Split-Mouth-Studie	57 Patienten mit unilateraler LKGF und Nichtanlage des seitlichen Schneidezahnes auf der Spaltseite  15-30 Jahre	N/A	Lückenschluss mittels Eckzahnmesialisierung nach KSOP  Digitale Modellanalyse	Vergleich mit Gegenseite (non-cleft side NCS)	(a) crown height, (b) crown width, (c) crown width-to-height proportion,	Laterale Inzisivi auf der Spaltseite (=mesialisierte Eckzähne) größere Kronenhöhe (+0.77mm) und größere mesiodistale Breite (+0.67mm), im	Oberkiefer-Frontzähne zeigten Positions-, Größen- und Gingivahöhenunterschiede zwischen Spalt- und Gegenseite nach Lückenschluss  -leichte Asymmetrien in Zahnstellung und	

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
DOI: 10.1590/2177-6709.28.1.e2321331.oar			nach Abschluss der kieferorthopädischen Therapie mittels Software OrthoAnalyzer 3D		(d) mesiodistal dimension of anterosuperior teeth in a frontal perspective, (e) incisal edge symmetry between homologous teeth, (f) central-to-lateral incisal step, and central-to-canine incisal step, (g) gingival margin symmetry between homologous teeth, (h) central-to-lateral and central-	Vergleich zur Gegenseite Ersatz-Eckzähne (mesialisierte PM) hatten eine geringere Höhe (-1.39mm) und Breite (-0.35mm) im Vergleich zur Gegenseite Signifikante Asymmetrie der Gingivalevel: weiter apikal auf der Spaltseite bei zentralen (+0.62mm) und lateralen Inzisivi (+0.81mm)	Verlauf des Gingivasaums sind zu erwarten Laut Autoren "No reshaping of canine and premolars was performed until the end of the study" – Camouflage sollte in Bewertung des Endergebnisses einbezogen werden!!

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)	Drop- out Rate	Intervention	Kontrolle	Ziel- größe(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt						
					to-canine gingival step, (i) crown angulation (x) crown in- clination		

### 2.45.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 20.06.2023 im Suchzeitraum vom 01.01.1975 bis 20.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: Anodontia/complications\*, Anodontia/rehabilitation\*, cleft lip/complications, cleft palate/complications, Denture, partial, fixed, Orthodontic space closure

#1 cleft lip/complications

#2 cleft palate/complications

#3 #1 OR #2

#4 anodontia/complications

#5 anodontia/rehabilitation

#6 #4 OR #5

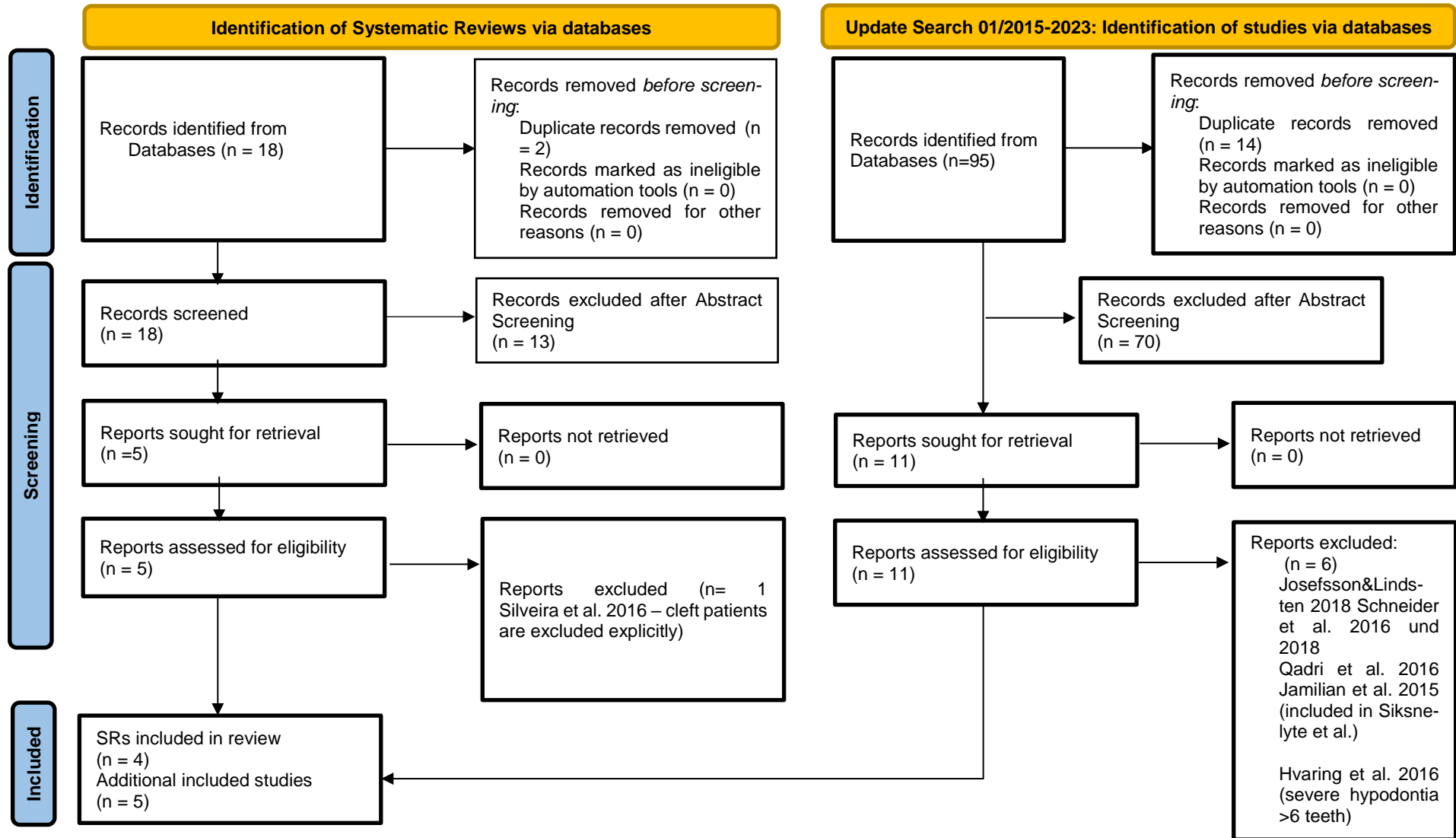
#7 denture, partial, fixed

#8 orthodontic space closure

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

2.45.5 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



## 2.46 PICO 42

Ist eine festsitzende prothetische Versorgung für erwachsene Patienten mit LKGF effektiver als eine herausnehmbare Versorgung?			
Patient	Intervention	Comparison	Outcome
Erwachsene Patienten mit LKGF	Festsitzende prothetische Versorgung (Krone, Brücke, Implantatgetragener Zahnersatz, Adhäsivbrücke, digital gefertigter Zahnersatz)	Herausnehmbare prothetische Versorgung	Survival der Restaurationen (loss of restoration, failure, annual failure rate) Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Bearbeitung der o.g. PICO-Frage erfolgte zusätzlich durch KSR Ltd (A report on “Therapy of patients with cleft lip and palate”, Q29, S. 121).

### 2.46.1 Evidenztabelle (Quality Assessment)

#### 2.46.1.1 Aggregierte Literatur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
Sales/2019 SR	moderat	nein	ja	Nein	Nein	niedrig ⊕⊕⊖⊖ Endpunkt: Survival der Restauration
Basierend auf hauptsächlich Beobachtungsstudien; Bezieht sich nur auf Implantatversorgung, keine Meta-Analyse wegen Heterogenität der Einzelstudien, hoher RoB in 8 von 11 Einzelstudien, gut aufgearbeitet.						

2.46.1.2 Primärliteratur

Studie (Autor/Jahr)	Beurteilung der Qualität der Evidenz, modifiziert nach GRADE					Quality Rating modifiziert nach GRADE mit Endpunktbezug
	Verzerrungspotential	Indirektheit	Heterogenität/ Inkonsistenzen	Mangelnde Präzision	Verdacht/ Nachweis von Publikationsbias	
<b>Papi/2015</b> retrospektiv Kohorte	moderat	nein	Nein	Nein	Nein	sehr niedrig ⊕⊖⊖⊖ Endpunkt: OH-QoL
Verzerrungspotential gegeben durch unklare Gruppeneinteilung. Abwertung um eine Stufe.						

2.46.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Summary of findings)

2.46.2.1 Aggregierte Literatur

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
Sales et al. (2019): Effectiveness of dental implants placed in bone graft area of cleft patients	11 Einzelstudien (2 prospektive, 9 retrospektive Studien)  361 Patienten, Durchschnittsalter 20.6 Jahre, 483 Implantate	Kearns Cleft Palate Craniofac J 1997; 34:50–525.  Jensen et al. J Oral Maxillofac Surg 1998; 56:460–6.  Garcia et al. RPG Rev Poes Grad 2011;18:33–8	Implantation im rekonstruierten Spaltbereich	Kontrollgruppe in 3 der Einzelstudien, sehr heterogen	<u>Primär</u> Survival rate der dentalen Implantate in der Kiefer-spaltregion  <u>Sekundär</u> Donor site für Knochentransplantation	<u>Primär</u> Survival rate 93% (82.2-100%)  <u>Sekundär</u> Knochenentnahme-stelle in den meisten Studien nicht berichtet	Hohe Survivalrate von dentalen Implantaten in rekonstruiertem Kiefer-spaltbereich  Methodisch hochwertige Studien mit längerem Follow-up sollten zukünftig weitere Erkenntnisse bieten

Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	(1.34 Implantate/Patient)	<p>Hartel et al. J Craniomaxillofac Surg 1999; 27:354–7</p> <p>Deppe et al. J Craniomaxillofac Surg 2004; 32:211–5.</p> <p>Kramer et al. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:715–2</p> <p>Matsui et al. Cleft Palate Craniofac J 2007;44:444–7.</p> <p>De Barros Ferreira et al. Cleft Palate Craniofac J 2010; 47:586–90</p> <p>Lalo et al. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale 2007; 108:398–406.</p> <p>Takahashi et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 105:297–302</p> <p>Borgnat et al. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale 2015; 116:229–34</p>			<p>Attachment loss</p> <p>Level des periimplantären Knochenverlustes</p>	<p>-Becken (45 Implantate, 4.44% nicht osseointegriert)</p> <p>-Mentum (29 Implantate, 6.9% nicht osseointegriert)</p> <p>-Mandibula</p> <p>-Tibia (100% Osseointegration)</p> <p>-Kalotte</p> <p>-Ulna</p> <p>-lyophilisierter Knochen (100% Osseointegration)</p> <p>Periimplantärer Knochenverlust unterschiedlich dargestellt</p> <p>-durchschnittlich 2.75mm (2 Studien)</p> <p>-10 von 16 25-50%</p> <p>3 von 16 50-75%</p> <p>3 von 16 0-25% (Takahashi et al.)</p> <p>-4 von 11 mit 2/3</p> <p>7 von 11 mit 1/3</p>	



Referenz Studientyp	Anzahl und Design der Studien	Literatur	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
						2 von 11 mit ½ (Hartel et al.)	

### 2.46.2.2 Primärliteratur

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
Papi et al. (2015): Oral health related quality of life in cleft lip and palate patients rehabilitated with conventional prostheses or dental implants  Retrospektive Kohortenstudie	63 Patienten mit LKGF		N/A	Prothetische Versorgung festsitzend/ herausnehmbar/ implantatgetragen	N/A	Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 2 Fragebögen  - OH-QoL (italienische Version des 49-item Oral Health Impact Profile (OHIP-49)) – Analyse nach additiver Methode (OHIP-ADD): range 0-196 hohe Scores entsprechen niedriger OH-QoL	- Pat mit Implantatversorgung und FPD gute Zufriedenheit (geringe Werte in OHIP-49 und in CEP), Pat. mit RPD deutlich geringere Zufriedenheit (hohe Werte in OHIP-49 und CEP)  - statistisch signifikant bei p<0.05	Beste OH-QoL bei implantatgetragener Versorgung, gefolgt von festsitzender Versorgung  Implantatgetragene Versorgung als Goldstandard  Festsitzende Versorgung nach Ver-
	<b>Pro Arm</b>  38 Patienten mit konventioneller prothetischer Rehabilitation, davon:  25 Patienten mit implantatgetragenen Einzelkronen							

Referenz Studientyp	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika)		Drop- out Rate	Intervention	Kon- trolle	Zielgröße(n)	Hauptergebnis	Bemerkung
	insgesamt							
	- 10 heraus- nehmbare prothetische Versorgung (RPD) - 28 festsit- zende pro- thetische Versorgung (FPD)	(29 Im- plantate 5 Monate nach knö- cherner Augmenta- tion)				- italienische Version des Cleft Evaluation Pro- file (CEP) 8-Item-Liste Bewertung auf einer 7- Punkt-Likert-Skala von 1=sehr zufriedenstel- lend bis 7=sehr unzufrie- denstellend		sagen von Kno- chentransplanta- ten  Herausnehmbare Versorgung nur in Einzelfällen (Inte- rimis, Weichge- websdefizite, mul- tiple oronasale Fis- teln etc)

### 2.46.3 Suchstrategie

**Suche** via MEDLINE und Cochrane Library am 22.06.2023 im Suchzeitraum 01.01.1975 bis 22.06.2023

**Ein- und Ausschlusskriterien:** Siehe LL-Report Kapitel 3.3.3. Auswahl der Evidenz

Mesh-Terms: cleft lip, cleft palate, dentures, denture, partial, fixed, denture, partial, removable, adult

#1 cleft lip

#2 cleft palate

#3 #1 OR #2

#4 dentures

#5 denture, partial, fixed

#6 denture, partial, removable

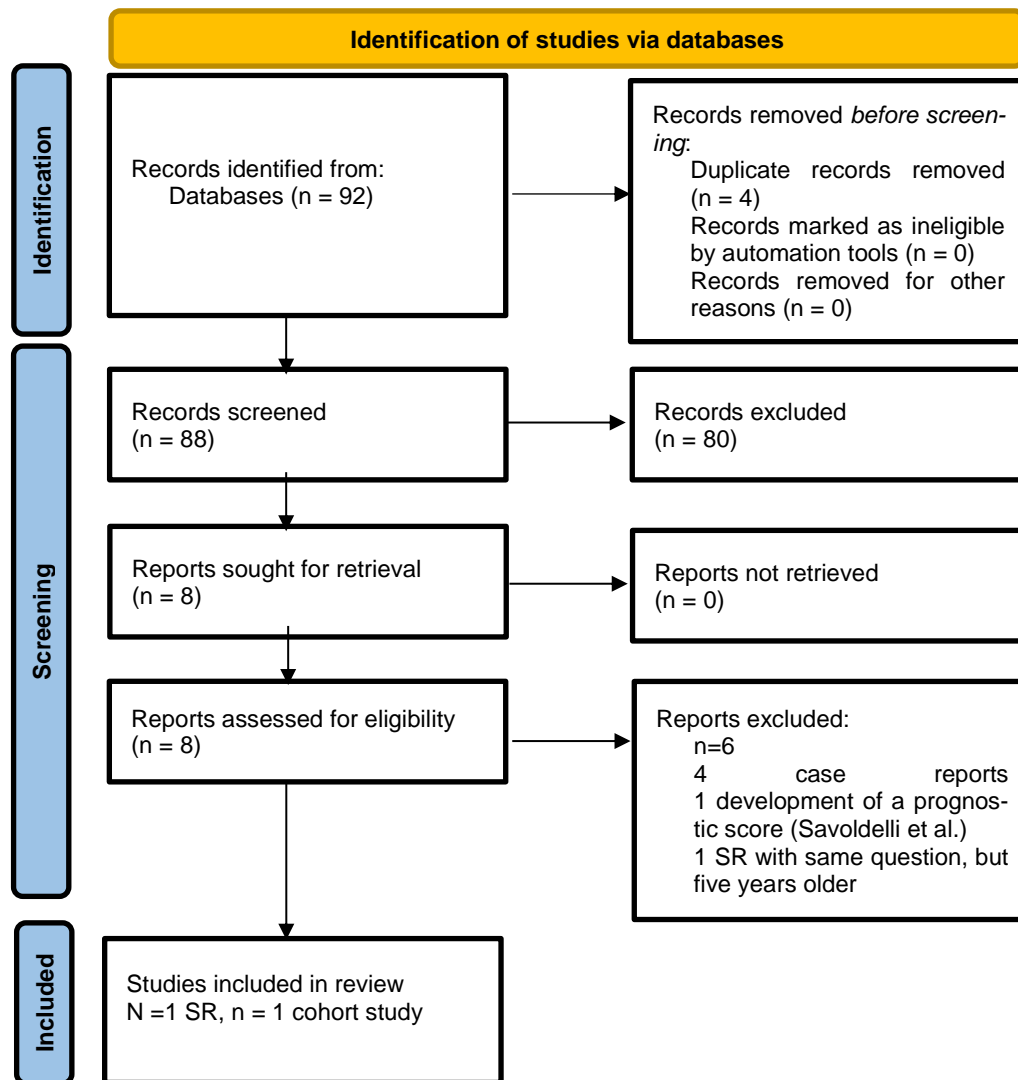
#7 #4 OR #5 OR #6

#8 adult

#9 #3 AND #4 AND #8

#10 #3 AND #7 AND #8

### 2.46.4 Rechercheflowchart / PRISMA-Chart



<b>Versionsnummer:</b>	1.0
<b>Erstveröffentlichung:</b>	31.05.2024
<b>Nächste Überprüfung geplant:</b>	30.05.2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**

**A report on**  
**“Therapy of patients with cleft lip and palate”**  
**(AWMF register number 007-038)**  
**for**  
**Leipzig University Hospital, Germany**



**Kleijnen Systematic Reviews Ltd**

**March 2023**

Kleijnen Systematic Reviews Ltd.

Unit 6, Escrick Business Park

Riccall Road

Escrick

York

YO19 6FD

United Kingdom

Telephone: +44 (0)1904 727980

Fax: +44 (0)1904 720429

Email: [mark@systematic-reviews.com](mailto:mark@systematic-reviews.com)

Website: [www.systematic-reviews.com](http://www.systematic-reviews.com)

Mark Perry

Mubarak Patel

Caro Noake

Robert Wolff

## TABLE OF CONTENTS

<b>LIST OF TABLES</b> .....	<b>6</b>
<b>LIST OF FIGURES</b> .....	<b>10</b>
<b>LIST OF ABBREVIATIONS</b> .....	<b>13</b>
<b>EXECUTIVE SUMMARY</b> .....	<b>15</b>
BACKGROUND AND INTRODUCTION.....	15
METHODS .....	15
RESULTS .....	16
CONCLUSIONS .....	17
<b>BACKGROUND AND AIMS</b> .....	<b>18</b>
<b>METHODS</b> .....	<b>19</b>
INCLUSION CRITERIA .....	19
LITERATURE SEARCHES .....	53
<i>Secondary literature (Review of Reviews)</i> .....	53
<i>Primary literature</i> .....	53
<i>Quality assurance within the search process</i> .....	53
<i>Search strategies</i> .....	53
METHODS OF STUDY SELECTION, QUALITY ASSESSMENT, AND DATA EXTRACTION .....	54
<i>Secondary literature reviews</i> .....	54
<i>Primary literature reviews</i> .....	54
DATA SYNTHESIS .....	55
<i>Secondary literature reviews</i> .....	55
<i>Primary literature reviews</i> .....	55
<b>RESULTS</b> .....	<b>56</b>
LITERATURE SEARCHES .....	56
OVERVIEW OF INCLUDED STUDIES .....	56
<i>Secondary literature reviews</i> .....	56
<i>Primary literature reviews</i> .....	56
Q1. <i>What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children under 24 months with UCLP malformation?</i> .....	58
Q2. <i>When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?</i> .....	83
Q3. <i>When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?</i> .....	83
Q4. <i>What is the effectiveness of gingivoperiosteoplasty in children aged 24 months or under with UCLP malformation?</i> .....	83
Q5. <i>What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children aged 24 months or under with bilateral CLP malformation at different extents of protruded premaxilla?</i> .....	87
Q6. <i>Should a one-stage or multi-stage procedure take place for surgical treatment of children aged 24 months or under with uni- or bilateral CLP and continuous lip-jaw-palate-nose malformations?</i> .....	87
Q7. <i>What is the most effective surgical technique for children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate?</i> .....	103



Q8. What surgical technique for aesthetic corrective operations for lip and nose is most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations? .....	105
Q9. At what age are aesthetic corrective operations for lip and nose correction most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations? .....	106
Q10. Which type of orthodontic therapy is more effective for children and adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation and maxillary retrognathia?.....	106
Q11. Is transversal expansion with orthodontic appliances before alveolar cleft osteoplasty effective for children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation? .....	108
Q12. What is the optimal timing of alveolar cleft osteoplasty for children/adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation?.....	108
Q13. Is autologous bone effective as augmentation material in secondary alveolar cleft osteoplasty in patients with unilateral and bilateral cleft lip/palette malformation? .....	110
Q14. Is gap closure in upper jaw a reliable solution in case of dental aplasia in patients with unilateral and bilateral CLP malformation?.....	113
Q15. What is the most effective diagnostic method for detecting VP insufficiency for patients with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I?.....	113
Q16. What is the most effective form of phonetic-phonological therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I? .....	113
Q17. What is the efficacy of Orofacial therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I and orofacial dysfunctions? .....	114
Q18. What is the efficacy of speech therapy biofeedback methods for children aged 3 years or above with non-syndromic CLP malformation with VPI, CTC and/or hypernasality? .....	115
Q19. What is the optimal timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with non-syndromic CLP to prevent/reduce VPI?.....	116
Q20. What is the efficacy of different types of drainage tube for new-borns with CLP and tympanic effusions before and after primary veloplasty? .....	116
Q21. What are reasonable control intervals for new-borns with CLP with tympanic effusions before and after primary veloplasty?.....	116
Q22. What is the effect of different surgical techniques of cleft palate closure for new-borns with CLP on middle ear ventilation/hearing capacity? .....	117
Q23. What is the effect of different timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with CLP on hearing capacity and middle ear ventilation? .....	117
Q24. Which diagnostic measure or therapeutic intervention should take place for patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?.....	117
Q25. What is the efficacy of different timings of therapeutic intervention for new-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?.....	117
Q26. What is the most effective form of airway protection for patients undergoing surgical correction of CLP? .....	118
Q27. What is the most effective form of nerve blockade for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?.....	118
Q28. Is perioperative administration of tranexamic acid effective for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?.....	120

<i>Q29. Is a fixed prosthetic restoration more effective than a removable prosthetic restoration for adult patients with CLP?</i> .....	121
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>122</b>
SUMMARY OF MAIN FINDINGS.....	122
COMPARISON WITH OTHER REVIEWS .....	122
STRENGTHS, LIMITATIONS, AND UNCERTAINTIES .....	123
RECOMMENDATIONS FOR FURTHER RESEARCH .....	123
<b>CONCLUSIONS</b> .....	<b>124</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>125</b>
<b>APPENDIX 1: SEARCH STRATEGIES</b> .....	<b>140</b>
REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS .....	140
ADDITIONAL SEARCH OF PRIMARY EVIDENCE (Q1 AND Q6) .....	144
<b>APPENDIX 2: EXCLUDED SRS</b> .....	<b>149</b>
<b>APPENDIX 3: EXCLUDED PRIMARY STUDIES</b> .....	<b>156</b>
<b>APPENDIX 4: ROBIS ASSESSMENT OF INCLUDED SRS</b> .....	<b>159</b>
EL-ASMAWI 2019 .....	159
MOTAMEDIAN 2022.....	160
MORZYCKI 2022 .....	162
PALIKARAKI 2021 .....	163
KAURA 2018 .....	165
FAHRADYAN 2019 .....	167
STEIN 2019 .....	168
BESSEL 2013 .....	170
<b>APPENDIX 5: EXTRACTION TABLES FOR THE PRIMARY STUDY REVIEWS</b> .....	<b>173</b>
EXTRACTION TABLES FOR Q1: WHAT IS THE MOST EFFECTIVE SURGICAL TECHNIQUE FOR RECONSTRUCTION OF THE UPPER LIP AND NOSE IN CHILDREN UNDER 24 MONTHS WITH UCLP MALFORMATION? .....	173
EXTRACTION TABLES FOR Q6: SHOULD A ONE-STAGE OR MULTI-STAGE PROCEDURE TAKE PLACE FOR SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN AGED 24 MONTHS OR UNDER WITH UNI- OR BILATERAL CLEFT LIP /PALATE AND CONTINUOUS LIP-JAW-PALATE-NOSE MALFORMATIONS? .....	193

## LIST OF TABLES

Table 1: Protocol for What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children under 24 months with UCLP malformation? .....	20
Table 2: Protocol for When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place? .....	21
Table 3: Protocol for When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place? .....	22
Table 4: Protocol for What is the effectiveness of gingivoperiosteoplasty in children aged 24 months or under with UCLP malformation? .....	23
Table 5: Protocol for What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children aged 24 months or under with bilateral CLP malformation at different extents of protruded premaxilla? .....	24
Table 6: Protocol for Should a one-stage or multi-stage procedure take place for surgical treatment of children aged 24 months or under with uni- or bilateral CLP and continuous lip-jaw-palate-nose malformations? .....	25
Table 7: Protocol for What is the most effective surgical technique for children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate? .....	26
Table 8: Protocol for What surgical technique for aesthetic corrective operations for lip and nose is most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations? .....	27
Table 9: Protocol for At what age are aesthetic corrective operations for lip and nose correction most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations? .....	28
Table 10: Protocol for Which type of orthodontic therapy is more effective for children and adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation and maxillary retrognathia? .....	29
Table 11: Protocol for Is transversal expansion with orthodontic appliances before alveolar cleft osteoplasty effective for children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation? .....	30
Table 12: Protocol for What is the optimal timing of alveolar cleft osteoplasty for children/adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation? .....	31
Table 13: Protocol for Is autologous bone effective as augmentation material in secondary alveolar cleft osteoplasty in patients with unilateral and bilateral CLP malformation? .....	32
Table 14: Protocol for Is gap closure in upper jaw a reliable solution in case of dental aplasia in patients with unilateral and bilateral CLP malformation? .....	33
Table 15: Protocol for What is the most effective diagnostic method for detecting VP insufficiency for patients with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I? .....	34
Table 16: Protocol for What is the most effective form of phonetic-phonological therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I? .....	35
Table 17: Protocol for What is the efficacy of orofacial therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I and orofacial dysfunctions? .....	36
Table 18: Protocol for What is the efficacy of speech therapy biofeedback methods for children aged 3 years or above with non-syndromic CLP malformation with VPI, CTC and/or hypernasality? .	37

Table 19: Protocol for What is the optimal timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with non-syndromic CLP to prevent/reduce VPI? .....	38
Table 20: Protocol for What is the efficacy of different types of drainage tube for new-borns with CLP and tympanic effusions before and after primary veloplasty? .....	39
Table 21: Protocol for What are reasonable control intervals for new-borns with CLP with tympanic effusions before and after primary veloplasty? .....	40
Table 22: Protocol for What is the effect of different surgical techniques of cleft palate closure for new-borns with CLP on middle ear ventilation/hearing capacity? .....	41
Table 23: Protocol for What is the effect of different timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with CLP on hearing capacity and middle ear ventilation? .....	42
Table 24: Protocol for Which diagnostic measure or therapeutic intervention should take place for patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth? .....	43
Table 25: Protocol for What is the efficacy of different timings of therapeutic intervention for newborn patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth? ...	44
Table 26: Protocol for What is the most effective form of airway protection for patients undergoing surgical correction of CLP? .....	45
Table 27: Protocol for What is the most effective form of nerve blockade for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP? .....	46
Table 28: Protocol for Is perioperative administration of tranexamic acid effective for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP? .....	47
Table 29: Protocol for Is a fixed prosthetic restoration more effective than a removable prosthetic restoration for adult patients with CLP? .....	48
Table 30: Protocol to be used for the primary studies search for Q1 if no SRs are found .....	49
Table 31: Protocol to be used for the primary studies search for Q6 if no SRs are found .....	50
Table 32: Protocol to be used for the primary studies search for Q7 if no SRs are found .....	51
Table 33: Protocol to be used for the primary studies search for Q12 if no SRs are found .....	52
Table 34: Patient characteristics in the included RCTs .....	60
Table 35: GRADE table for comparison between Millard's and Fisher's .....	63
Table 36: GRADE table for comparison between Millard's and Tennison/Randall .....	66
Table 37: GRADE table for comparison between Millard's and Brauer's .....	72
Table 38: GRADE table for comparison between Millard's and LeMesurier's .....	74
Table 39: GRADE table for comparison between Millard's (with McComb's) and Cronin's (with McComb's) techniques .....	76
Table 40: GRADE table for comparison between Millard's (with McComb's) and Combined Millard's/Cronin's (with McComb's) techniques .....	78
Table 41: GRADE table for comparison between Cronin's (with McComb's) and Combined Cronin's/Millard's (with McComb's) techniques .....	80
Table 42: GRADE table for comparison between Fisher's and Mohler's .....	82

Table 43: GRADE table for effectiveness outcomes adapted from table in El-Ashmawi 2019 at 17 years follow-up .....	84
Table 44: GRADE table for growth outcomes from El-Ashmawi 2019.....	85
Table 45: Patient characteristics in the included RCTs .....	89
Table 46: GRADE table for comparison of <i>short delay in hard palate closure versus simultaneous hard and soft palate closure</i> .....	94
Table 47: GRADE table for comparison of <i>short delay in hard palate closure versus early hard palate closure with vomer flap</i> .....	99
Table 48: Frequency of surgical repair technique in the included studies from Stein 2019 .....	103
Table 49: Relative RRs for palatal fistula based on cleft repair technique from Stein 2019 .....	104
Table 50: Relative RRs for VP insufficiency based on cleft repair technique from Stein 2019.....	104
Table 51: Meta-analysis results for SNA and SNB measurements for Palikaraki 2021.....	107
Table 52: The relationship between age at alveolar osteoplasty and success of therapy in Kaura ...	109
Table 53: GRADE table for bone formation outcomes adapted from Motamedian 2022 .....	112
Table 54: Time to first analgesia for cleft palate repair.....	119
Table 55: Quantity of opioids given for cleft palate repair.....	120
Table 56: Emesis for cleft palate repair .....	120
Table 57: Databases, dates and hits retrieved for the review of SRs .....	140
Table 58: Databases, dates and hits retrieved for the review of SRs .....	144
Table 59: Excluded studies from the SR of SRs .....	149
Table 60: Excluded studies from the primary review for Q1 .....	156
Table 61: Excluded studies from the primary review for Q6 .....	157
Table 62: Domain 1: Study eligibility criteria .....	159
Table 63: Domain 2: Identification and selection of studies .....	159
Table 64: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	159
Table 65: Domain 4: Synthesis and findings .....	160
Table 66: Domain 1: Study eligibility criteria .....	160
Table 67: Domain 2: Identification and selection of studies .....	160
Table 68: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	161
Table 69: Domain 4: Synthesis and findings .....	161
Table 70: Domain 1: Study eligibility criteria .....	162
Table 71: Domain 2: Identification and selection of studies .....	162
Table 72: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	162
Table 73: Domain 4: Synthesis and findings .....	163
Table 74: Domain 1: Study eligibility criteria .....	163
Table 75: Domain 2: Identification and selection of studies .....	164
Table 76: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	164

Table 77: Domain 4: Synthesis and findings .....	164
Table 78: Domain 1: Study eligibility criteria .....	165
Table 79: Domain 2: Identification and selection of studies .....	165
Table 80: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	166
Table 81: Domain 4: Synthesis and findings .....	166
Table 82: Domain 1: Study eligibility criteria .....	167
Table 83: Domain 2: Identification and selection of studies .....	167
Table 84: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	168
Table 85: Domain 4: Synthesis and findings .....	168
Table 86: Domain 1: Study eligibility criteria .....	168
Table 87: Domain 2: Identification and selection of studies .....	169
Table 88: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	169
Table 89: Domain 4: Synthesis and findings .....	170
Table 90: Domain 1: Study eligibility criteria .....	170
Table 91: Domain 2: Identification and selection of studies .....	171
Table 92: Domain 3: Data collection and study appraisal.....	171
Table 93: Domain 4: Synthesis and findings .....	171
Table 94: Deshmukh 2019 .....	173
Table 95: Gadre 2016.....	174
Table 96: Adetayo 2019 .....	177
Table 97: De Silva Amaratunga 2004 .....	183
Table 98: ElMaghraby 2021 .....	184
Table 99: Holtmann 1983.....	186
Table 100: Shah 2022.....	188
Table 101: Amaratunga 1988.....	189
Table 102: Heliovaara 2017 .....	193
Table 103: Heliovaara 2020 .....	195
Table 104: Heliovaara 2022 .....	198
Table 105: Feragen 2017.....	200
Table 106: Karsten 2017 .....	204
Table 107: Karsten 2020 .....	206
Table 108: Kuseler 2020.....	208

## LIST OF FIGURES

Figure 1: PRISMA flow diagram for the search and selection of the secondary literature (SRs).....	57
Figure 2: PRISMA flow diagram for the search and selection of the primary studies for Q1 .....	59
Figure 3: Forest plot for poor appearance of scar in Millard’s versus Fisher’s.....	64
Figure 4: Forest plot for poor appearance of cupid’s bow in Millard’s versus Fisher’s.....	64
Figure 5: Forest plot for poor nasal symmetry in Millard’s versus Fisher’s.....	64
Figure 6: Forest plot for poor vermilion symmetry in Millard’s versus Fisher’s.....	64
Figure 7: Forest plot for poor cutaneous roll symmetry in Millard’s versus Fisher’s .....	64
Figure 8: Forest plot for poor alar base in Millard’s versus Fisher’s.....	64
Figure 9: Forest plot for poor notching in Millard’s versus Fisher’s .....	64
Figure 10: Hypertrophic scar in Millard’s versus Tennison/Randall .....	69
Figure 11: Alar base asymmetry in Millard’s versus Tennison/Randall .....	69
Figure 12: Cupid’s bow asymmetry in Millard’s versus Tennison/Randall .....	69
Figure 13: Notching in Millard’s versus Tennison/Randall .....	69
Figure 14: Patient unhappy with colour of scar in Millard’s versus Tennison/Randall .....	69
Figure 15: Patient unhappy with thickness of scar in Millard’s versus Tennison/Randall.....	69
Figure 16: Patient unhappy with shape of scar in Millard’s versus Tennison/Randall .....	69
Figure 17: Patient unhappy with width of scar in Millard’s versus Tennison/Randall .....	69
Figure 18: Patient unhappy with cupid’s bow in Millard’s versus Tennison/Randall .....	70
Figure 19: Flattened nostril on cleft side in Millard’s versus Tennison/Randall.....	70
Figure 20: Columnella deviation in Millard’s versus Tennison/Randall.....	70
Figure 21: Elevated thickness of lip scar according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall	70
Figure 22: Elevated thickness of nostril scar according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall	70
Figure 23: Scar transgression of the philtral ridge according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall .....	70
Figure 24: peaking according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall.....	70
Figure 25: nostril asymmetrical according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall.....	70
Figure 26: Deviated columnella according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall .....	70
Figure 27: Flattened ala on cleft side according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall.....	71
Figure 28: Major secondary nasal deformity surgery recommended in Millard’s versus Brauer .....	73
Figure 29: partial or total lip scar hypertrophy in Millard’s versus Brauer.....	73
Figure 30: Excessive scar on subjective examination in Millard’s versus LeMesurier.....	75
Figure 31: Unilateral cleft lip surgical outcomes evaluation scale in Fisher’s versus Mohler’s.....	82
Figure 32: PRISMA flow diagram for the search and selection of primary studies for Q6 .....	88
Figure 33: Forest plot for 5-year index [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	96

Figure 34: Forest plot for 8-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	96
Figure 35: Forest plot for 10-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	96
Figure 36: Forest plot for 5-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	96
Figure 37: Forest plot for 8-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	96
Figure 38: Forest plot for 10-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	96
Figure 39: Forest plot for parental satisfaction of child's teeth at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	96
Figure 40: Forest plot for parental satisfaction of child's bite at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	97
Figure 41: Forest plot for parental satisfaction of child's lip at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	97
Figure 42: Forest plot for parental satisfaction of child's nose at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	97
Figure 43: Forest plot for parental satisfaction of child's profile at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	97
Figure 44: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	97
Figure 45: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	97
Figure 46: Forest plot for ANB angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	97
Figure 47: Forest plot for SNA angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)] .....	98
Figure 48: Forest plot for 5-year index [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101
Figure 49: Forest plot for 8-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101
Figure 50: Forest plot for 10-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101
Figure 51: Forest plot for 5-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101
Figure 52: Forest plot for 8-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101
Figure 53: Forest plot for 10-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101



Figure 54: Forest plot for parental satisfaction of child’s teeth at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101
Figure 55: Forest plot for parental satisfaction of child’s bite at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	101
Figure 56: Forest plot for parental satisfaction of child’s lip at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	102
Figure 57: Forest plot for parental satisfaction of child’s nose at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	102
Figure 58: Forest plot for parental satisfaction of child’s profile at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)].....	102
Figure 59: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)].....	102
Figure 60: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)].....	102
Figure 61: Forest plot for ANB angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	102
Figure 62: Forest plot for SNA angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)] .....	102

## LIST OF ABBREVIATIONS

ANB	A point, nasion, B point (cephalometric angle)
ANCOVA	Analysis of covariance
ANS-PNS	Anterior nasal spine – posterior nasal spine (cephalometric angle)
ASA	American Society for Anaesthesiologists class system category
AUC	Area under the curve
BERA	Brainstem-evoked response audiometry
BMP-2	Bone morphogenetic protein-2
CAD	Compensatory articulation disorder
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CLCSI	Cleft Lip Component Symmetry Index
CLP	Cleft lip and palate
CPAP	Continuous positive airways pressure
CTC	Cleft type characteristics
(CTC)I	Cleft type characteristics type I
D/A ratio	Measurement that denotes degree of alveolar ridge notching, that is, the smaller the ratio, the more bone present at the alveolar cleft site
EPG	Electropalatography
F	Female
fMRI	Functional magnetic resonance imaging
G	Grade
GPP	Gingivoperiosteoplasty
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HRQoL	Health-related quality of life
IV	Intravenous
IV	Inverse variance
KSR	Kleijnen Systematic Reviews Ltd
L	Left
M	Male
M	Millard's
MD	Mean difference
M-H	Mantel Haenszel
MINORS	Methodological Index for Non-randomised Studies
MRI	Magnetic resonance imaging
N or n	Number
N/A	Not applicable
NI	No information
NMA	Network meta-analysis
NR	Not reported
NS	Non-significant
OR	Odds ratio
P	P value
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
PN	Probably no
PONV	Post-operative nausea and vomiting
PSIO	Pre-surgical infant orthopaedics
PY	Probably yes

Q	Question
QUIPS	Quality in Prognosis Studies Evaluation Tool
R	Right
RCT	Randomised controlled trial
rh-BMP2	Recombinant human bone morphogenetic protein-2
ROB2	Risk of bias 2 evaluation tool
ROBINS-1	Risk of Bias in Non-randomised Studies Evaluation Tool
ROBIS	Risk of Bias Assessment Tool for Systematic Reviews
RR	Risk ratio
RR	Relative risks
SE	Standard error
SD/sd	Standard deviation
SMD	Standardised mean difference
SNA	Sella, nasion, A point (cephalometric angle)
SNB	Sella, nasion, B point (cephalometric angle)
SQRT	Square root
SR	Systematic review
T	Tennison's
t	T-score
tICU	Transfer to intensive care unit
UCL	Unilateral cleft lip
UCLP	Unilateral cleft lip palate
UK	United Kingdom
VP	Velopharyngeal
VPA	Velopharyngeal abnormality
VPC-sum	Velopharyngeal competence composite score
VPI	Velopharyngeal incompetence
WMD	Weighted mean difference
Y	Yes

## EXECUTIVE SUMMARY

### BACKGROUND AND INTRODUCTION

Cleft lip and palate (CLP) malformations affect approximately one in every 600 to 800 infants,<sup>1</sup> but there are many unresolved questions about the most effective treatment methods. These areas of uncertainty include the effectiveness of different primary surgical techniques for the lip and nose, the optimal timing of such techniques, and the relative efficacy of varying approaches to the staging of lip/nose and hard/soft palate repair. In addition, there are questions about the efficacy of other management approaches such as gingivoperiosteoplasty (GPP), different types of orthodontic therapy, alveolar cleft osteoplasty, autologous bone augmentation and gap closure. Controversy also exists in the areas of speech therapy, the use of drainage tubes, airway protection, nerve block anaesthesia, tranexamic acid use and fixed prosthetic restorations. This systematic review (SR) aims to provide evidence-based answers to questions in these areas, in order that appropriate clinical guidance can be generated.

### METHODS

Detailed SR protocols were prepared and 'signed off' for 29 clinical questions. These protocols defined eligible study type as published SRs of randomised controlled trials (RCTs), or, if published systematic reviews of RCTs did not exist, published systematic reviews of observational studies. For four priority questions, the eligible study type was widened to include primary studies if no eligible SRs existed.

A search for SRs was initially carried out using four databases, which included: KSR Evidence ([www.ksrevidence.com](http://www.ksrevidence.com)), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR; Cochrane Library), MEDLINE In-Process Citations, Daily Update, and Epub Ahead of Print (Ovid), and Embase (Ovid). This search was designed to maximise sensitivity, by aiming to detect any SR in the field of CLP.

Two systematic reviewers independently sifted the titles and abstracts yielded by the SR search to select papers for full-text screening. The same two reviewers worked collaboratively to decide on final inclusion and exclusion of the papers that had been ordered for full-paper screening. At all points in this process, the pre-specified protocols were used to inform decisions on inclusion, consensus was used for finalising decisions, and EndNote 20 bibliographic software was utilised for data management. For each question, if >1 eligible SR was found, only one SR was normally included in this SR, based on the prioritised criteria of recency, quality, and representativeness. However, if there were other eligible reviews that had differing findings, the best of these, based on the same criteria, were also included. If one or more SRs were included for a question, a narrative summary of methodology and results was produced, along with an account of the risk of bias of the included studies, and a risk of bias evaluation of the SR itself, using the Risk of Bias Assessment Tool for Systematic Reviews (ROBIS).

If no SRs were found, and the SR was one of the four priority questions, then a primary study search was instigated, using a previously agreed adaptation of the protocol used for the secondary study search. The search for primary literature was carried out using MEDLINE, PubMed, Embase and Cochrane Central Register of Controlled trials. This search was initially for RCTs only, but plans were in place for a further search for observational studies if no eligible RCTs were found. The titles were sifted by the same two reviewers who had worked on the review of SRs, and decisions on inclusion and exclusion were made using the same methodology as described for the secondary literature. In

the primary study SRs, fixed effects meta-analysis was used where appropriate for synthesis of study findings, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) was used to summarise the synthesised effects, as well as the overall confidence in findings.

## RESULTS

For eight of the 29 questions, 36 eligible SRs were identified, eight of which were included in eight questions. For seven of the questions, one individual SR was included for each, although the same study was used for two of these questions. For one other question, two SRs were included because there were differences in findings. Of the other 21 questions, where no SRs were found, two were designated priority questions, where a further primary study search was required. For these two questions, 15 primary RCTs were included, after a further primary study search and sift.

The review of SRs yielded the findings listed below.

For *children aged 24 months or under* with CLP malformations:

- GPP may not have clinical benefits.
- Furlow double-opposing Z-plasty may be more effective at reducing the fistula rates than von Langenbeck palatoplasty and Veau-Wardill-Kilner palatoplasty techniques.
- The Furlow technique may also be more effective at reducing velopharyngeal incompetency rates.
- Suprazygomatic maxillary nerve block may lead to lower levels of pain and emesis than comparators.

For *older children* with CLP malformations:

- Facemask appears to impart improvements in occlusion during the period of growth, but it is unclear if the low magnitude effects are clinically important.
- There is some evidence that early alveolar graft osteoblasty may lead to greater bone volume development in the cleft in children aged 13 years or under.
- There appear to be no clear differences in effects on bone development between autologous grafts and allogeneic/xenogeneic graft substitutes for children at the change of teeth.
- Motor-based speech and language therapy may improve articulatory disorders when compared to a purely phonological approach among children aged 3-7 years.
- In terms of feedback-based speech and language therapy, the evidence supporting the use of electropalatography (EPG) is weak, and there is stronger evidence supporting nasendoscopy feedback.

The review of primary studies yielded the findings listed below:

- For primary surgical repair of the lip and nose, several approaches were compared for aesthetic outcomes in pairwise RCTs. Millard's approach may be similar to the Tennison/Randall and Brauer's approaches and might be superior to the LeMesurier's technique. However, the Millard's approach does not appear to be as useful as Fisher's technique, the Cronin's technique, or a combined Millard's/Cronin's approach. The Fisher's technique is also superior to the Mohler technique. A network meta-analysis (NMA) was not undertaken as this had not been part of an *a-priori* plan. In any case, the lack of closed loops in the network would probably have reduced the usefulness of an NMA. All of these RCT findings are highly uncertain as the quality of evidence is very low.

- The staging of lip/nose and hard/soft palate repair was compared in the SCANDCLEFT trials. In terms of maxillary growth and aesthetic outcomes, these trials showed that simultaneous hard and soft palate closure may be superior to a short delay in hard palate closure, but that early hard palate closure with vomer flap may not differ in outcome compared to a short delay in hard palate closure. Again, all of these RCT findings are highly uncertain as the quality of evidence is very low.

#### CONCLUSIONS

The SR evidence is currently unable to provide answers to many of the important questions. In the areas where relevant SR evidence was found, the low quality of the SRs, in combination with the low quality of evidence contained within them, made interpretation of findings difficult.

For the two questions where RCTs were sought, a higher resolution of findings was possible. However, the poor quality of the RCTs reduced the certainty of conclusions.

## BACKGROUND AND AIMS

Cleft lip and palate (CLP) malformations affect approximately one in every 600 to 800 infants.<sup>1</sup> Cleft lip malformation arises from the failure of upper lip tissue to fully fuse, and cleft palate malformation is a result of non-fusion of parts of the hard and/or soft palate. Cleft lip and cleft palate may occur separately, but often occur together. Untreated, they can cause severe disability in feeding, and speaking, and may lead to serious psychosocial problems.

Despite the seriousness of these conditions, there are many unresolved questions about the most effective management strategies. These areas of uncertainty include the effectiveness of different primary surgical techniques for repair of the lip and nose, the optimal timing of such techniques, and the relative efficacy of varying approaches to the staging of lip/nose and hard/soft palate surgery. In addition, there are questions about the efficacy of management approaches such as GPP, different types of orthodontic therapy, alveolar cleft osteoplasty, autologous bone augmentation and gap closure. Controversy also exists in the areas of speech therapy, the use of drainage tubes, airway protection, nerve block anaesthesia, tranexamic acid use and fixed prosthetic restorations. Finally, clarity is required in the area of velopharyngeal insufficiency diagnosis.

This SR aims to provide evidence-based answers to questions in these areas, in order that appropriate clinical guidance can be formulated.

## METHODS

### INCLUSION CRITERIA

Thirty-one review questions on CLP malformation topics were drafted by the clinical team at Leipzig University Hospital. The clinical team agreed that these were clinically important questions, which had potential to generate relevant clinical recommendations through the derivation of evidence-based answers. However, after further review, it was decided that two of the questions were essentially duplicates of two others (see Tables 7 and 27 for details), and so the duplicate questions were removed. This left 29 review questions.

Detailed protocols were designed, agreed, and signed off for each of these 29 questions before any searches or extraction of data were carried out. These protocols defined the inclusion criteria for each SR, as well as *pre-hoc* plans for analysis and other processes during each SR. Each protocol was rigidly followed once it had been signed off by the authors and commissioners. Any amendments made after the beginning of the search process have been highlighted in the protocols. The 29 protocols are reproduced in Tables 1 to 29 below. It should be noted that any stratification strategies would only apply if more than one SR were included (see 'methods of study selection, quality assessment and data extraction' section) and so these strategies were largely redundant.

For 25 of the 29 protocols, the only study type eligible for inclusion was a SR. Therefore, for those 25 questions, each SR that was carried out could be termed a SR of SRs. Such reviews are also occasionally termed 'umbrella' reviews. Electing to do SRs of SRs was a pragmatic decision, based on the need to complete all 29 SRs within a relatively short time period. It is estimated that full SRs of all 29 questions, using primary data, could exceed a timeframe of 12 months. Therefore, for these 25 questions, if no SRs were found, no extension of the search to primary studies was made.

However, for the four remaining protocols (see Tables 1, 6, 7 and 12), the plan was to extend the study types for inclusion to primary studies (RCTs and, if no RCTs, observational studies) if no SRs were available. This decision was made because these four questions were regarded as particularly important, where the lack of an existing SR would indicate the urgent need for one to be carried out using primary research data. Slightly amended protocols were pre-specified for these four questions if a primary search would be needed. These primary study protocols are reproduced in Tables 30 to 33 below.

There had originally been five priority questions, as one of the duplicate questions had also been designated a priority question. However, this question was combined with Question 7 (Q7) (also a priority question), making only four priority questions. Please see the comments in Table 7 for details.



**Table 1: Protocol for What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children under 24 months with UCLP malformation?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children under 24 months with UCLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Children with UCLP malformation in first 24 months of life
<b>Intervention</b>	Reconstruction of the upper lip and nose using an operative technique (including <i>Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.</i> ).
<b>Comparator</b>	Any of the operative techniques (including <i>Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.</i> ) compared to another
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Function of the upper lip (lip competence)</li> <li>• Aesthetic parameters of the upper lip and nose region</li> <li>• Asher-McDade Score</li> </ul>
<b>Types of study</b>	<p>SRs of RCTs</p> <p>If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed</p> <p>If no SRs or non-randomised studies we will drop down to primary studies (RCTs first, and if no RCTs, observational studies)</p>
<b>Stratification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extent of primary rhinoplasty: primary or not primary</li> <li>• Extent of cleft – complete or not complete</li> </ul> <p>These strata will interact – that is, there will be strata for each permutation of categories. This applies to all other questions where there is &gt;1 stratification variable</p>
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; UCLP = unilateral cleft lip palate	

**Table 2: Protocol for When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?**

<b>Review Question</b>	<b>When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with UCLP malformation
<b>Intervention</b>	Reconstruction of the upper lip and nose at a specific age between 0-24 months
<b>Comparator</b>	Other ages (within 0-24 months)
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Function of the upper lip (lip competence)</li> <li>• Aesthetic parameters of the upper lip and nose region</li> <li>• Asher-McDade Score</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs SRs of observational studies if no SRs of RCTs
<b>Stratification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extent of primary rhinoplasty: primary or not primary</li> <li>• Extent of cleft – complete or not complete</li> <li>• Timing compared to reconstruction of other cleft sections: Before/after/at the same time as primary reconstruction of cleft palate</li> </ul>
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; UCLP = unilateral cleft lip palate	

**Table 3: Protocol for When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?**

<b>Review Question</b>	<b>When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with UCLP malformation
<b>Intervention</b>	Before/after/at the same time as primary reconstruction of cleft palate
<b>Comparator</b>	Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Function of the upper lip (lip competence)</li> <li>• Aesthetic parameters of the upper lip and nose region</li> <li>• Asher-McDade Score</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs SRs of observational studies if no SRs of RCTs
<b>Stratification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extent of primary rhinoplasty: primary or not primary</li> <li>• Extent of cleft – complete or not complete</li> <li>• Age: &lt;12 months versus 12-24 months</li> </ul>
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; UCLP = unilateral cleft lip palate	

**Table 4: Protocol for What is the effectiveness of gingivoperiosteoplasty in children aged 24 months or under with UCLP malformation?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the effectiveness of gingivoperiosteoplasty in children aged 24 months or under with UCLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with uni- or bilateral CLP malformation
<b>Intervention</b>	GPP
<b>Comparator</b>	No treatment/usual care
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Effectiveness on the bony reconstruction of the alveolar process (osseous continuity, necessity of secondary alveolar bone grafting)</li> <li>• Influence on maxillary growth (Goslon Yardstick Score)</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of non-randomised controlled trials allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; GPP = gingivoperiosteoplasty; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; UCLP = unilateral cleft lip palate	

**Table 5: Protocol for What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children aged 24 months or under with bilateral CLP malformation at different extents of protruded premaxilla?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children aged 24 months or under with bilateral CLP malformation at different extents of protruded premaxilla?</b>
<b>Population</b>	Children under 24 months with bilateral CLP malformation
<b>Intervention</b>	Reconstruction of the upper lip and nose with a specific operative technique ( <i>Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.</i> ) and preparation ( <i>supra- or sub-periosteal</i> )
<b>Comparator</b>	Different operative technique ( <i>Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.</i> ) and preparation ( <i>supra- or sub-periosteal</i> )
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Function of the upper lip (lip competence)</li> <li>• Aesthetic parameters of the upper lip and nose region</li> <li>• Asher-McDade Score</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SR of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extents of protruded maxilla: <math>\leq 8\text{mm}</math> or <math>&gt; 8\text{mm}</math></li> <li>• Extent of primary rhinoplasty: primary or not primary</li> <li>• Extent of cleft – complete or not complete</li> </ul>
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 6: Protocol for Should a one-stage or multi-stage procedure take place for surgical treatment of children aged 24 months or under with uni- or bilateral CLP and continuous lip-jaw-palate-nose malformations?**

<b>Review Question</b>	<b>Should a one-stage or multi-stage procedure take place for surgical treatment of children aged 24 months or under with uni- or bilateral CLP and continuous lip-jaw-palate-nose malformations?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with unilateral and bilateral CLP malformations
<b>Intervention</b>	Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty done at the same time as the other cleft sections (reconstruction of lip and nose).
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty done together, but in a two-stage process in relation to the other cleft sections (reconstruction of lip and nose)</li> <li>• Hard palate/soft palate/lip and nose as multistage procedure (hard and soft palate separately)</li> </ul> <p>All permutations of the three interventions/comparators to be evaluated</p>
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Maxillary growth (Goslon Yardstick Score)</li> <li>• Function of the upper lip (lip competence)</li> <li>• Aesthetic parameters of the upper lip and nose region</li> </ul> <p>Asher-McDade Score</p>
<b>Types of study</b>	<p>SR of RCTs</p> <p>If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed</p> <p>If no SRs or non-randomised studies we will drop down to primary studies (RCTs first, and if no RCTs, observational studies)</p>
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 7: Protocol for What is the most effective surgical technique for children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective surgical technique for children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate (velum)
<b>Intervention</b>	Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty with specific incision and operative technique of veloplasty ( <i>e.g., Kriens, Sommerlad, Furlow, vomer flap</i> )
<b>Comparators</b>	Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty with another specific incision and operative technique veloplasty ( <i>e.g., Kriens, Sommerlad, Furlow, vomer flap</i> )
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Frequency of residual perforations depending on the type of cleft according to Veau (I-IV)</li> <li>• Pittsburgh Fistula Classification System</li> <li>• Influence on maxillary growth (Goslon Yardstick)</li> <li>• Speech development</li> <li>• Extent of VPI and need for speech therapy (need for speech enhancement measures)</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed If no SRs or non-randomised studies we will drop down to primary studies (RCTs first, and if no RCTs, observational studies)
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
<b>Comments</b>	A slight post-hoc change was made to the VPI outcome. This had originally been ‘velopharyngeal competence (need for speech enhancement measures)’ but was changed to ‘extent of VPI and need of speech therapy (need for speech enhancement measures)’ after agreement of reviewers and commissioners. This was to accommodate the slightly greater scope of the corresponding outcome in a duplicate (priority) question, which has been removed as a separate entity, but subsumed into the current question (after agreement of all parties). The removed duplicate question was ‘what is the most effective form of cleft-palate closure for children aged 24 months or under with non-syndromic CLP malformation to prevent/reduce VPI’. These changes are not believed to expose the review to bias.
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; VPI = velopharyngeal insufficiency	

**Table 8: Protocol for What surgical technique for aesthetic corrective operations for lip and nose is most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations?**

<b>Review Question</b>	<b>What surgical technique for aesthetic corrective operations for lip and nose is most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations?</b>
<b>Population</b>	Children, adolescents and grown-ups with unilateral and bilateral CLP malformations
<b>Intervention</b>	Surgical corrections of the lip and nose area using specific technique
<b>Comparators</b>	Surgical corrections of the lip and nose area using another specific technique
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Aesthetic and functional parameters (lip competence, e.g., in case of pipe-hole deficiency)</li> <li>• Patient satisfaction</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	Extent of deformity – unilateral/bilateral
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	



**Table 9: Protocol for At what age are aesthetic corrective operations for lip and nose correction most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations?**

<b>Review Question</b>	<b>At what age are aesthetic corrective operations for lip and nose correction most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations?</b>
<b>Population</b>	Children, adolescents and grown-ups with unilateral and bilateral CLP malformations
<b>Intervention</b>	Surgical corrections of the lip and nose area at specific age
<b>Comparators</b>	Surgical corrections of the lip and nose area at another specific age
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Aesthetic and functional parameters (lip competence, e.g., in case of pipe-hole deficiency).</li> <li>• Patient satisfaction</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs SRs of non-randomised controlled trials if no RCTs
<b>Stratification</b>	Extent of deformity – unilateral or bilateral
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 10: Protocol for Which type of orthodontic therapy is more effective for children and adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation and maxillary retrognathia?**

<b>Review Question</b>	<b>Which type of orthodontic therapy is more effective for children and adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation and maxillary retrognathia?</b>
<b>Population</b>	Children/adolescents during growth with unilateral CLP malformation and maxillary retrognathia
<b>Intervention</b>	Orthodontic therapy of maxillary retrognathia: A: Face mask B: Alt-RAMEC procedure
<b>Comparators</b>	A versus none B versus none A versus B
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Occlusion/skeletal discrepancy post-pubertal</li> <li>• Burden of care</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 11: Protocol for Is transversal expansion with orthodontic appliances before alveolar cleft osteoplasty effective for children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation?**

<b>Review Question</b>	<b>Is transversal expansion with orthodontic appliances before alveolar cleft osteoplasty effective for children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation
<b>Intervention</b>	Transversal expansion before alveolar cleft osteoplasty with fixed orthodontic appliances
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transversal expansion before alveolar cleft osteoplasty with removable orthodontic appliances</li> <li>• No transversal expansion (undefined transversal expansion or removable transversal expansion may also be compared to no transversal expansion)</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Transversal relation</li> <li>• Occlusion/skeletal discrepancies</li> <li>• Burden of care</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 12: Protocol for What is the optimal timing of alveolar cleft osteoplasty for children/adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the optimal timing of alveolar cleft osteoplasty for children/adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation
<b>Intervention</b>	Alveolar cleft osteoplasty at specific age/status of the change of teeth
<b>Comparators</b>	Alveolar cleft osteoplasty at another age/status of the tooth change
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Placement/Integration of the permanent lateral incisors/canine teeth in the dental arch</li> <li>• Periodontal situation (sufficient periodontal attachment of the adjacent teeth) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pocket depth</li> <li>• Mobility</li> <li>• Bergland score</li> </ul> </li> </ul>
<b>Types of study</b>	<p>SRs of RCTs</p> <p>SRs of observational studies if no RCTs</p> <p>If no SRs or non-randomised studies we will drop down to primary studies (RCTs first, and if no RCTs, observational studies)</p>
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 13: Protocol for Is autologous bone effective as augmentation material in secondary alveolar cleft osteoplasty in patients with unilateral and bilateral CLP malformation?**

<b>Review Question</b>	<b>Is autologous bone effective as augmentation material in secondary alveolar cleft osteoplasty in patients with unilateral and bilateral CLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Patients with unilateral and bilateral CLP malformation during the change of teeth
<b>Intervention</b>	Autologous bone as augmentation material
<b>Comparators</b>	Allogeneic/xenogeneic bone graft substitutes
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Periodontal situation (sufficient periodontal attachment of the adjacent teeth) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pocket depth</li> <li>• Mobility</li> <li>• Bergland score</li> </ul> </li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 14: Protocol for Is gap closure in upper jaw a reliable solution in case of dental aplasia in patients with unilateral and bilateral CLP malformation?**

<b>Review Question</b>	<b>Is gap closure in upper jaw a reliable solution in case of dental aplasia in patients with unilateral and bilateral CLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Patients with unilateral and bilateral CLP malformation and aplasia aged 18 years or under
<b>Intervention</b>	Gap closure in upper jaw
<b>Comparators</b>	Dental gap opening and prosthetic therapy/dental implant in upper jaw
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Periodontal situation</li> <li>• Occlusion</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 15: Protocol for What is the most effective diagnostic method for detecting VP insufficiency for patients with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective diagnostic method for detecting VP insufficiency for patients with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I?</b>
<b>Population</b>	Patients with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I
<b>Index tests</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auditory-perceptual assessment (e.g., VPC-sum)</li> <li>• fMRI</li> <li>• Video fluoroscopy</li> </ul> <p>These are in the context of their use for diagnosis of a VP insufficiency to justify a speech therapy indication, or determination of a therapy limit with indication for surgical velopharyngoplasty</p>
<b>Gold standard</b>	Video nasendoscopy in articulation and during the swallowing act
<b>Types of accuracy statistic</b>	Sensitivity Specificity AUC
<b>Types of study</b>	SRs of diagnostic accuracy studies
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
AUC = area under the curve; CLP = cleft lip and palate; (CTC)I = cleft type characteristics type I; fMRI = functional magnetic resonance imaging; SRs = systematic reviews; VP = velopharyngeal; VPC-sum = velopharyngeal competence composite score	

**Table 16: Protocol for What is the most effective form of phonetic-phonological therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective form of phonetic-phonological therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I?</b>
<b>Population</b>	Children and young people (aged 2 years 6 months to 18) with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I
<b>Intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Phonetic-phonological therapy – articulation, individual, weekly</li> <li>• Phonetic-phonological therapy – articulation, individual, intensive</li> <li>• Phonetic-phonological therapy – articulation, group, weekly</li> <li>• Phonetic-phonological therapy – articulation, group, intensive</li> <li>• Phonetic-phonological therapy – phonology, individual, weekly</li> <li>• Phonetic-phonological therapy – phonology, individual, intensive</li> <li>• Phonetic-phonological therapy – phonology, group, weekly</li> <li>• Phonetic-phonological therapy – phonology, group, intensive</li> </ul>
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Each other</li> <li>• No phonetic-phonological therapy</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Pronunciation</li> <li>• Hypernasality</li> <li>• VPI/VPA in articulation</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; (CTC)I = cleft type characteristics type I; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; VP = velopharyngeal; VPI = velopharyngeal competence; VPA = velopharyngeal abnormality	



**Table 17: Protocol for What is the efficacy of orofacial therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I and orofacial dysfunctions?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the efficacy of Orofacial therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I and orofacial dysfunctions?</b>
<b>Population</b>	Children and young people (aged 2 years 6 months to 18) with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I and orofacial dysfunction
<b>Intervention</b>	Orofacial therapy (for orofacial dysfunctions) using different approaches concepts/apparatus-supported methods (gown, faceformer, ...)
<b>Comparators</b>	Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Adequate orofacial functions (mouth closure, nasal breathing, adult swallowing pattern -&gt; orthodontics, tongue rest position)</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; (CTC)I = cleft type characteristics type I; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 18: Protocol for What is the efficacy of speech therapy biofeedback methods for children aged 3 years or above with non-syndromic CLP malformation with VPI, CTC and/or hypernasality?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the efficacy of speech therapy biofeedback methods for children aged 3 years or above with non-syndromic CLP malformation with VPI, CTC and/or hypernasality?</b>
<b>Population</b>	Children (aged 3 years or above), young people and adults with non-syndromic CLP malformation with VPI, CTC and/or hypernasality
<b>Intervention</b>	Speech therapy biofeedback methods: EPG, Nasal view/nasometer, fMRI, video nasendoscopy, ultrasound, CPAP
<b>Comparators</b>	Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Pronunciation</li> <li>• Hypernasality</li> <li>• VPI/VPA in articulation</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; CPAP = continuous positive airways pressure; CTC = cleft type characteristics; EPG = electropalatography; fMRI = functional magnetic resonance imaging; HRQoL = health-related quality of life; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review; VP = velopharyngeal; VPI = velopharyngeal insufficiency; VPA = velopharyngeal abnormality	

**Table 19: Protocol for What is the optimal timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with non-syndromic CLP to prevent/reduce VPI?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the optimal timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with non-syndromic CLP to prevent/reduce VPI?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with non-syndromic CLP malformation with VPI
<b>Intervention</b>	Cleft palate closure – at a specific age
<b>Comparators</b>	Different ages
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Speech result</li> <li>• Persistence VPI</li> <li>• Complications</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs SRs of observational studies if no RCTs
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review; VPI = velopharyngeal insufficiency	

**Table 20: Protocol for What is the efficacy of different types of drainage tube for new-borns with CLP and tympanic effusions before and after primary veloplasty?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the efficacy of different types of drainage tube for new-borns with CLP and tympanic effusions before and after primary veloplasty?</b>
<b>Population</b>	New-borns with CLP and tympanic effusions before and after primary veloplasty
<b>Intervention</b>	Type of drainage tubes
<b>Comparators</b>	Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Therapy success</li> <li>• Recurrence frequency</li> <li>• Frequency of secondary diseases requiring therapy</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review	

**Table 21: Protocol for What are reasonable control intervals for new-borns with CLP with tympanic effusions before and after primary veloplasty?**

<b>Review Question</b>	<b>What are reasonable control intervals for new-borns with CLP with tympanic effusions before and after primary veloplasty?</b>
<b>Population</b>	New-borns with CLP with tympanic effusions before and after primary veloplasty
<b>Intervention</b>	Control intervals (how often do the patients need to be examined after paracentesis/tympanic drainage?)
<b>Comparators</b>	Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Therapy success</li> <li>• Recurrence frequency</li> <li>• Frequency of secondary diseases requiring therapy</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review	

**Table 22: Protocol for What is the effect of different surgical techniques of cleft palate closure for new-borns with CLP on middle ear ventilation/hearing capacity?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the effect of different surgical techniques of cleft palate closure for new-borns with CLP on middle ear ventilation/hearing capacity?</b>
<b>Population</b>	New-borns with CLP with velar cleft
<b>Intervention</b>	Different types of surgical technique for cleft palate closure
<b>Comparators</b>	Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Physiological middle ear ventilation</li> <li>• Hearing impairment/loss</li> <li>• Permanent impairment</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review	

**Table 23: Protocol for What is the effect of different timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with CLP on hearing capacity and middle ear ventilation?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the effect of different timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with CLP on hearing capacity and middle ear ventilation?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months with CLP with velum cleft
<b>Intervention</b>	Specific age for cleft palate closure
<b>Comparators</b>	Other ages
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Physiological middle ear ventilation</li> <li>• Hearing loss</li> <li>• Permanent impairment</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of observational studies
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review	

**Table 24: Protocol for Which diagnostic measure or therapeutic intervention should take place for patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?**

<b>Review Question</b>	<b>Which diagnostic measure or therapeutic intervention should take place for patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?</b>
<b>Population</b>	New-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth
<b>Intervention</b>	Different type of therapeutic intervention Indication for BERA
<b>Comparators</b>	Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Frequency of secondary diseases requiring therapy</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SR of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
BERA = brainstem-evoked response audiometry; CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	



**Table 25: Protocol for What is the efficacy of different timings of therapeutic intervention for new-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the efficacy of different timings of therapeutic intervention for new-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?</b>
<b>Population</b>	New-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth
<b>Intervention</b>	Immediate therapeutic intervention
<b>Comparators</b>	Waiting until the time of first reconstructive surgery
<b>Outcomes</b>	HRQoL Frequency of secondary diseases requiring therapy
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs SRs of observational studies if no RCTs
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 26: Protocol for What is the most effective form of airway protection for patients undergoing surgical correction of CLP?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective form of airway protection for patients undergoing surgical correction of CLP?</b>
<b>Population</b>	Patients under 24 months undergoing surgical correction of CLP
<b>Intervention</b>	Airway protection by means of intubation
<b>Comparators</b>	Airway protection by means of a laryngeal mask
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Airway complications: difficult intubation, impossible intubation, bronchospasm, laryngospasm, re-intubation, hypoxaemia, aspiration, stridor, bleeding in the airway</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 27: Protocol for What is the most effective form of nerve blockade for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective form of nerve blockade for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?</b>
<b>Population</b>	Children under 24 months undergoing surgical correction of CLP
<b>Intervention</b>	Unilateral or bilateral suprazygomatic maxillary nerve blockade
<b>Comparators</b>	Traditional infraorbital nerve blockade OR placebo OR non-blockade
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Emergence delirium</li> <li>• Post-operative pain</li> <li>• Post-operative administration of analgesics</li> <li>• PONV</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
<b>Comments</b>	A duplicate question corresponding to this one has been removed. The duplicate question was very similar to this one but specified bilateral block as the intervention. However, because of the Boolean logic of the intervention in this question (or), this question automatically caters for bilateral blocks as well. A slight alteration to the outcomes in this question was made to accommodate the slightly greater detail in the deleted protocol: 'pain' has been replaced by the closely related indices of 'post-operative pain' and 'post-operative administration of analgesics'. These changes are not believed to expose the review to bias.
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; PONV = post-operative nausea and vomiting; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 28: Protocol for Is perioperative administration of tranexamic acid effective for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?**

<b>Review Question</b>	<b>Is perioperative administration of tranexamic acid effective for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under undergoing surgical correction of CLP
<b>Intervention</b>	Perioperative administration of tranexamic acid
<b>Comparators</b>	Placebo OR no administration
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• tICU</li> <li>• Time until discharge from hospital</li> <li>• Perioperative complications (especially bleeding)</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; tICU = transfer to intensive care unit	

**Table 29: Protocol for Is a fixed prosthetic restoration more effective than a removable prosthetic restoration for adult patients with CLP?**

<b>Review Question</b>	<b>Is a fixed prosthetic restoration more effective than a removable prosthetic restoration for adult patients with CLP?</b>
<b>Population</b>	Adult patients with CLP
<b>Intervention</b>	Fixed prosthetic restoration (crown, bridge, implant-supported denture, adhesive bridge, digitally fabricated denture)
<b>Comparators</b>	Removable prosthetic restoration Each other
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Survival of restorations (loss of restoration, failure, annual failure rate)</li> <li>• Oral HRQoL</li> </ul>
<b>Types of study</b>	SRs of RCTs If no SRs of RCTs, a drop down to SRs of observational studies allowed
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Narrative
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 30: Protocol to be used for the primary studies search for Q1 if no SRs are found**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children under 24 months with UCLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Children with UCLP malformation in first 24 months of life
<b>Intervention</b>	Reconstruction of the upper lip and nose using an operative technique (including <i>Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.</i> )
<b>Comparator</b>	Any of the operative techniques (including <i>Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.</i> ) compared to another
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Function of the upper lip (lip competence)</li> <li>• Aesthetic parameters of the upper lip and nose region</li> <li>• Asher-McDade Score</li> </ul>
<b>Types of study</b>	RCTs If no RCTs, then we drop down to observational studies
<b>Stratification</b>	Extent of primary rhinoplasty: primary/not primary/unclear or mixed Extent of cleft – complete/not complete/unclear or mixed This will be contingent on initial serious heterogeneity ( $I^2 > 50\%$ ) in the overall meta-analysis
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Meta-analysis if appropriate.
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; Q = question; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews; UCLP = unilateral cleft lip palate	

**Table 31: Protocol to be used for the primary studies search for Q6 if no SRs are found**

<b>Review Question</b>	<b>Should a one-stage or multi-stage procedure take place for surgical treatment of children aged 24 months or under with uni- or bilateral CLP and continuous lip-jaw-palate-nose malformations?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with unilateral and bilateral CLP malformations
<b>Intervention</b>	Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty done at the same time as the other cleft sections (reconstruction of lip and nose)
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty done together, but in a two-stage process in relation to the other cleft sections (reconstruction of lip and nose)</li> <li>• Hard palate/soft palate/lip and nose as multistage procedure (hard and soft palate separately)</li> </ul> <p>All permutations of the three interventions/comparators to be evaluated</p>
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Maxillary growth (Goslon Yardstick Score)</li> <li>• Function of the upper lip (lip competence)</li> <li>• Aesthetic parameters of the upper lip and nose region</li> <li>• Asher-McDade Score</li> </ul>
<b>Types of study</b>	RCTs If no RCTs, then we drop down to observational studies
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Meta-analysis if appropriate
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; Q = question; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

**Table 32: Protocol to be used for the primary studies search for Q7 if no SRs are found**

<b>Review Question</b>	<b>What is the most effective surgical technique for children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate?</b>
<b>Population</b>	Children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate (velum)
<b>Intervention</b>	Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty with specific incision and operative technique of veloplasty ( <i>e.g., Kriens, Sommerlad, Furlow, vomer flap</i> )
<b>Comparators</b>	Hard palate reconstruction and intravelar veloplasty with another specific incision and operative technique veloplasty ( <i>e.g., Kriens, Sommerlad, Furlow, vomer flap</i> )
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Frequency of residual perforations depending on the type of cleft according to Veau (I-IV)</li> <li>• Pittsburgh Fistula Classification System</li> <li>• Influence on maxillary growth (Goslon Yardstick)</li> <li>• Speech development</li> <li>• Extent of VPI and need of speech therapy (need for speech enhancement measures)</li> </ul>
<b>Types of study</b>	RCTs If no RCTs, then we drop down to observational studies
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Meta-analysis if appropriate
HRQoL = health-related quality of life; Q = question; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	



**Table 33: Protocol to be used for the primary studies search for Q12 if no SRs are found**

<b>Review Question</b>	<b>What is the optimal timing of alveolar cleft osteoplasty for children/adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation?</b>
<b>Population</b>	Children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation
<b>Intervention</b>	Alveolar cleft osteoplasty at specific age/status of the change of teeth
<b>Comparators</b>	Alveolar cleft osteoplasty at another age/status of the tooth change
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRQoL</li> <li>• Placement/integration of the permanent lateral incisors/canine teeth in the dental arch</li> <li>• Periodontal situation (sufficient periodontal attachment of the adjacent teeth) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pocket depth</li> <li>• Mobility</li> <li>• Bergland score</li> </ul> </li> </ul>
<b>Types of study</b>	RCTs If no RCTs, then we drop down to observational studies
<b>Stratification</b>	None
<b>Languages</b>	English, German
<b>Date range</b>	No limits
<b>Method of synthesis</b>	Meta-analysis if appropriate
CLP = cleft lip and palate; HRQoL = health-related quality of life; Q = question; RCTs = randomised controlled trials; SRs = systematic reviews	

## LITERATURE SEARCHES

In order to optimize efficiency, the following databases were searched in a stepwise approach.

### *Secondary literature (Review of Reviews)*

A single set of searches was undertaken to identify any SR on cleft lip. Search strategies combined relevant search terms comprising indexed keywords (e.g., Medical Subject Headings, MeSH and EMTREE) and free text terms appearing in the titles and/or abstracts of database records. Search terms were identified through discussion between the review team, by scanning background literature and 'key articles' already known to the project team, and by browsing database thesauri. The search strategies were developed specifically for each database and the keywords adapted according to the configuration of each database. Where appropriate the SIGN study design filter for SRs was utilised. Searches were not limited by date, language or publication status (unpublished or published).

- KSR Evidence ([www.ksrevidence.com](http://www.ksrevidence.com)): up to 2023/01/12
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR; Cochrane Library): up to 2023/01/Iss1
- MEDLINE, In-Process Citations, Daily Update, and Epub Ahead of Print (Ovid): 1946-2023/01/11
- Embase (Ovid): 1974-2023/01/09

### *Primary literature*

Of the four priority questions, two (Q7 and Q12) had yielded satisfactory secondary data. Therefore, a search for primary studies was not required for these two questions. However, the other two questions (Q1 and Q6) had not generated any appropriate secondary literature, and therefore required an additional search of the primary literature to identify RCTs. The same search strategy was used for both questions, using an approach that was highly sensitive and expected to detect all relevant literature for both questions. These searches were on specific surgical treatments for cleft lip on the following resources:

- MEDLINE, In-Process Citations, Daily Update, and Epub Ahead of Print (Ovid): 1946-2023/02/24
- PubMed (NLM): up to 2023/02/23
- Embase (Ovid): 1974-2023/02/24
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (Cochrane Library): up to 2023/02/Iss2

A small additional ad-hoc search of google was carried out by one reviewer in relation to Q1 (see Figure 2).

### *Quality assurance within the search process*

For all searches undertaken by the KSR information team, the main Embase strategy was independently peer reviewed by a second KSR information specialist. Strategy peer review was informed by items based on the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) checklist.<sup>2,3</sup>

### *Search strategies*

The detailed search strategies for both secondary and primary literature searches are listed in Appendix 1.

### *Secondary literature reviews*

From the results of the search for SRs, two reviewers made independent initial selections based on the title and abstract, using EndNote 20 for data management. Any conflicts in choice between the reviewers were resolved by consensus. These selected publications were then ordered as full texts, and final decisions on inclusion or exclusion were made collaboratively by the reviewers. All decisions on eligibility were made entirely on the basis of the pre-agreed protocols (see Tables 1 to 29).

If more than one eligible SR was found for any question, a pre-specified procedure was used to select the single most appropriate SR for inclusion. Three criteria for selection were used in the following prioritised order (first of highest priority): 1) recency (most recent preferred), 2) quality (highest quality preferred), 3) representativeness (populations representative of the general target population preferred). This strategy entailed a certain amount of subjective judgement and therefore scope for reviewer bias. To attempt to reduce this, if one or more of the initially excluded SRs provided results that indicated a different direction of effect to the included study, the most appropriate of these (selected according to the same strategy given above) was also selected and included. If a SR was included for a question, a narrative summary of that review's methodology and results was extracted directly to the report by one reviewer.

The ROBIS tool was used for quality assessment of the included SRs. ROBIS assessment of all included SRs was carried out by one reviewer. The quality of the primary studies within each SR was also recorded, using the evaluations made by the authors of each included SR. If the included SR had used GRADE for quality evaluation, this was extracted into the report. However, if GRADE had not been used by the included review, and there were insufficient data in the included review to allow the population of GRADE tables, then only risk of bias ratings presented by the included SR were extracted. These ratings of risk of bias could be in any form.

### *Primary literature reviews*

If no SRs were found for a question, and the protocol for that question had specified that primary studies would be sought in that circumstance, primary studies were selected from an additional primary study search, using the appropriate pre-specified primary study protocol (see Tables 30 to 33). This search used the same selection methodology as the SRs, with two reviewers sifting abstracts and titles independently, using consensus to decide on the final list of primary studies for full-text screening. The reviewers then worked collaboratively to make the final decision on which full-text primary studies to include. For each included primary study, appropriate data were extracted onto custom-made forms in Word, prior to possible meta-analysis. These forms included sections for population, inclusion, and exclusion criteria, setting, study type, intervention, comparator, and outcomes relevant to the review question. Extraction was carried out by one reviewer.

Risk of bias assessment of the included primary studies was performed by one reviewer using the 'Risk of Bias 2 Evaluation Tool' (ROB2) <sup>4</sup> for RCTs, the 'Risk of Bias in Non-randomised Studies Evaluation Tool' (ROBINS-I) <sup>5</sup> for observational studies evaluating interventions, and the 'assessing study quality and bias in prognosis research scale' (QUIPS) <sup>6</sup> for other study types. GRADE analysis, considering the risk of bias, indirectness, inconsistency, and imprecision was also carried out for each outcome. Where possible, primary study data were presented in GRADE tables.

## DATA SYNTHESIS

### *Secondary literature reviews*

For the SR of SRs, data were synthesised narratively.

### *Primary literature reviews*

Where questions were extended to include single primary studies, meta-analysis was carried out if appropriate. Any meta-analysis of primary studies was performed using a fixed-effects model initially. For continuous outcomes, pooling of mean differences (MD) were performed using inverse variance (IV) weighting. For binary outcomes, pooling of relative risks (RR) were performed using Mantel-Haenszel (M-H) weighting. However, if there were zero events in one of the arms, Peto weighting was used, and a Peto odds ratio (OR) was calculated. If serious heterogeneity ( $I^2 > 50\%$ ) was detected across studies in a meta-analysis, sub-grouping was carried out according to any pre-specified stratification variables documented on the original protocol. If the serious heterogeneity could not be resolved by sub-grouping (evidenced by  $I^2$  being  $< 50\%$  in all sub-groups) then a random effects model was adopted for the overall meta-analysis. If only one study was found for an outcome, then Review Manager 5.4 [*Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4, The Cochrane Collaboration, 2020.*] was used to prepare single-study forest plots, which enhanced presentation and also facilitated transfer of data to the GRADE software.

## RESULTS

### LITERATURE SEARCHES

The search for secondary studies (SRs) yielded 2,249 records. This was reduced to 1,143 records after deduping. The search results for primary studies will be described in the results sections for Q1 and Q6.

### OVERVIEW OF INCLUDED STUDIES

#### *Secondary literature reviews*

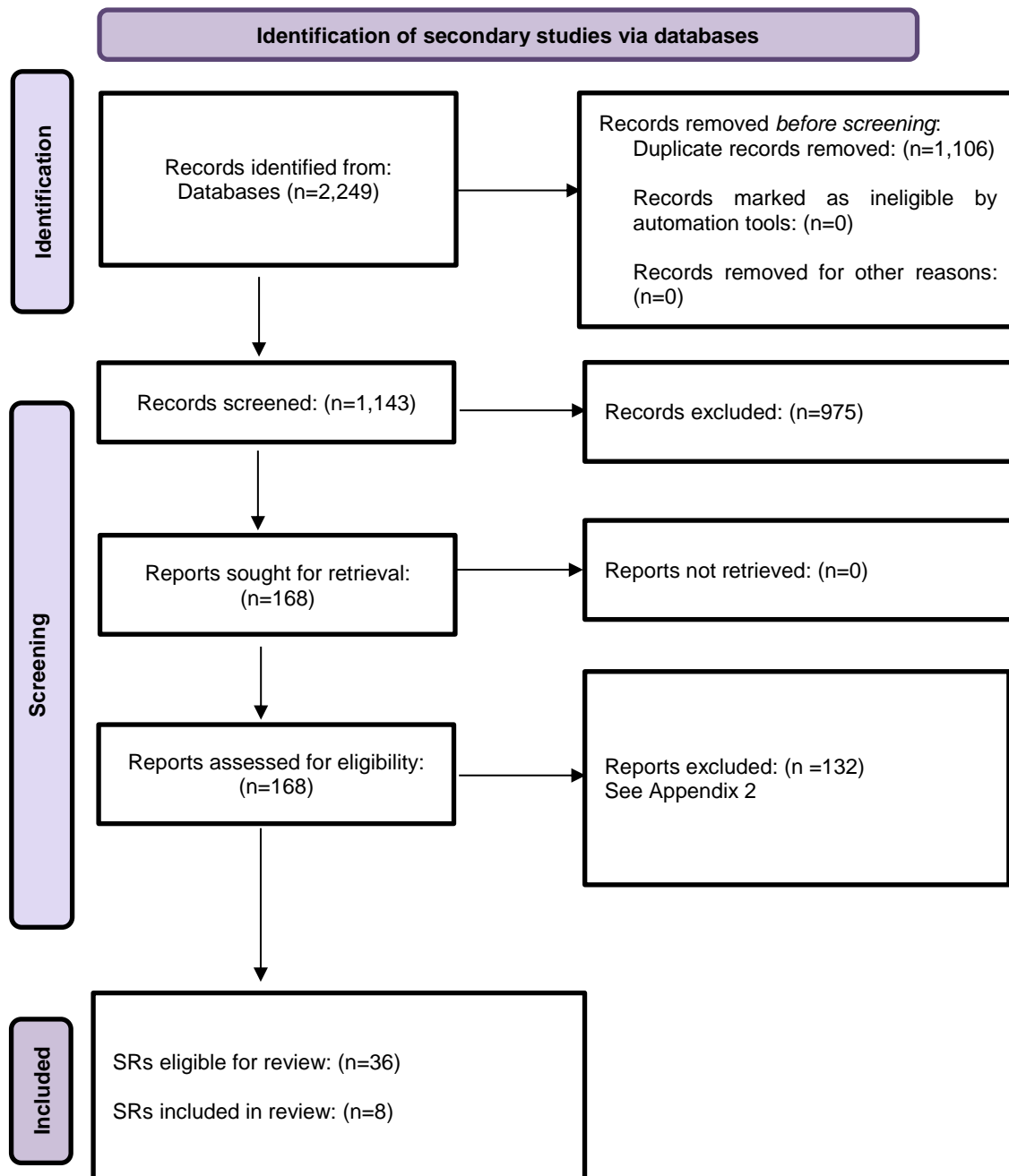
The initial sift of the 1,143 abstracts found by the secondary (SR) literature search led to the selection of 168 SRs, which were ordered as full-text articles. These 168 reviews were then scrutinised in detail to assess if they were eligible for any of the 29 review questions. Thirty-six reviews were selected as eligible, and, of these, eight reviews were included into eight of the 29 review questions, based on the inclusion criteria of each protocol (Figure 1). One of these studies was included across two separate questions. In seven of the questions, only one SR was included, and in one question there were two SRs included. The decisions underlying the final selection of included studies are described in the sections below. Detailed results from each of the SRs are also outlined below. The questions have been arranged below according to the original order of the questions on arrival from the commissioners.

The 160 excluded secondary studies, together with reasons for exclusion, are listed in Appendix 2.

#### *Primary literature reviews*

Details of any primary study SRs (only conducted for the four priority questions Q1, Q6, Q7 and Q12, where no SRs were found) are provided in the appropriate results section for the corresponding secondary review.

Figure 1: PRISMA flow diagram for the search and selection of the secondary literature (SRs)



n = number of reports; SRs = systematic reviews

**Q1. What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children under 24 months with UCLP malformation?**

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 1. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared reconstruction of the upper lip and nose using one kind of operative technique (including Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.) to any other kind of operative technique in children aged 24 months or under with UCLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) health-related quality of life (HRQoL), 2) function of the upper lip (lip competence), 3) aesthetic parameters of the upper lip and nose region, or 4) Asher-McDade Score.

**Results**

No eligible SRs were found.

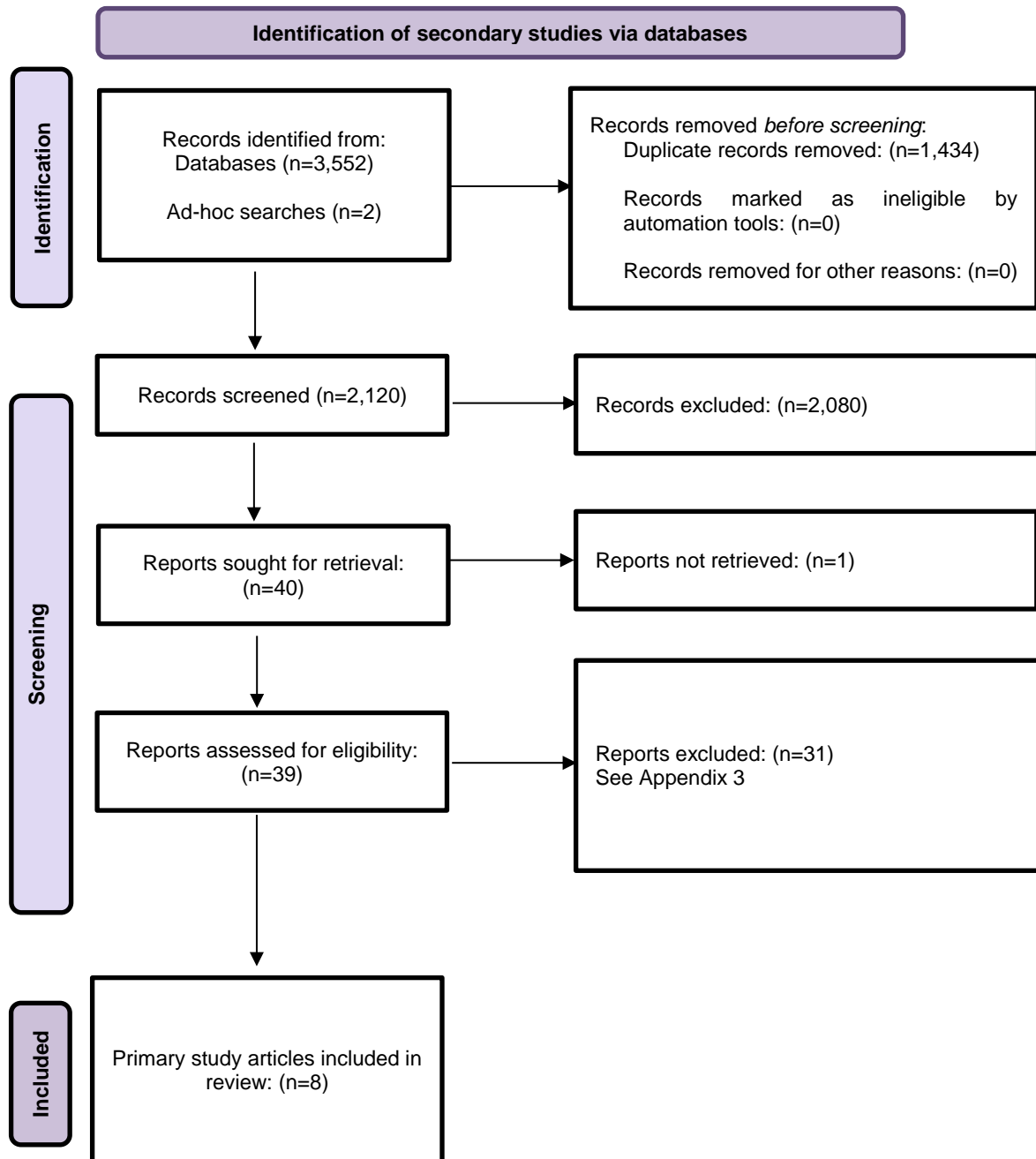
**Primary studies systematic review**

In accordance with the protocol, a search for primary studies was carried out in the absence of SRs, because this was designated a priority question. A similar protocol (see Table 30) to that used for the SRs of SRs was pre-agreed, but it should be noted that stratification for the two variables of 'extent of primary rhinoplasty' and 'extent of cleft' was conditional on the existence of serious heterogeneity ( $I^2 > 50\%$ ).

**Results for the primary studies systematic review**

The primary study search yielded 2,118 papers after deduping, and two other studies were found by ad-hoc searches. After an initial sift of titles and abstracts, 40 studies were ordered as full texts for the final decision on inclusion or exclusion. One paper was unobtainable, and after exclusion of 31 studies (see Appendix 3, Table 60), eight RCTs were included (see Figure 2). All decisions on inclusion were made on the basis of the protocol in Table 30. The patient characteristics of these included studies are outlined in Table 34.

Figure 2: PRISMA flow diagram for the search and selection of the primary studies for Q1



n = number of reports



**Table 34: Patient characteristics in the included RCTs**

Study	Sample size and age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Intervention	Comparator	Relevant outcomes
<b>Deshmukh 2019<sup>7</sup></b>	N=50 Median age 8.5 months	Unilateral cleft lip with or without cleft palate deformity	Indication for recorection of deformity; parents not consenting to photographs	Fisher approach to primary cleft lip repair (n=25)	Mohler (adapted Millard) approach to primary cleft lip repair (n=25)	Aesthetic outcomes: Unilateral left Lip Surgical Outcomes Evaluation Scale 5
<b>Gadre 2016<sup>8</sup></b>	N=60 Mean age 11.5 months	Non-syndromic patients, unilateral cleft lip patients with complete or partial cleft, aged 6 months to 60 years, male or female, ASA I and ASA II category	Patients with orofacial cleft, bilateral cleft lip, and requiring secondary lip revision with ASA III and ASA IV	Millard's Rotational Advancement Flap (n=30)	Tennison-Randall Flap (Triangular Flap technique) (n=30)	Aesthetic outcomes: white roll match, scar quality, alar base symmetry, cupid's bow symmetry, notching, lip length, lip height
<b>Adetayo 2019<sup>9</sup></b>	N=56 49-51 under 24 months, but 5-7 over 24 months (two were designated 1-6 years and five were >6 years)	Unilateral cleft lip; presenting for surgery; satisfying the 'rule of 10'.	Bilateral cleft lip; previous cleft lip surgery	Millard's rotation-advancement technique (by different consultant with extensive experience in field) (n=28)	Tennison-Randall's triangular technique (by consultant with extensive experience in field) (n=28)	Aesthetic outcomes: parental evaluation of appearance of scar, cupid's bow, nostril and columnella; assessor evaluation of scar, peaking, notching, symmetry, centrality of columnella
<b>De Silva Amaratunga 2004<sup>10</sup></b>	N=59 All 2.3 to 4.6 months	UCLP	Not reported	Millard's (n=18)	1) Cronin's (n=21) 2) combined method (n=20)	Aesthetic outcomes (Cleft Lip Component Symmetry Index)
<b>ElMaghraby 2021<sup>11</sup></b>	N=40 Mean age was 19.75 months in Fisher group and 13.4 months in Millard group	Unilateral cleft lip with or without cleft palate	Not reported	Millard rotational-advancement technique (n=20)	Fisher's anatomical subunit approximation Technique (n=20)	Aesthetic outcomes: Steffensen grading

Study	Sample size and age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Intervention	Comparator	Relevant outcomes
<b>Holtmann 1983</b> <sup>12</sup>	N=35 Age data not reported	Unilateral cleft lip, complete or incomplete	Not reported	Triangular (Brauer) (n=16)	Rotation-advancement (Millard) (n=16)	Aesthetic outcomes: nasal deformity, lip scar hypertrophy
<b>Shah 2022</b> <sup>13</sup>	N=56 Age data not reported	Patients in whom cleft lip is not a part of a syndrome. Partial or complete unilateral cleft lip. Patients in the age range of 3 months to 16 years. Patients with anaesthesia fitness of ASA categories I and II	Patients of cleft lip associated with the syndrome, e.g., Pierre Robin Sequence, Stickler Syndrome, and chromosome 22q11 deletion syndrome. Patients with bilateral cleft lip. Patients with an orofacial cleft. Patients required revision surgery for unilateral cleft lip. Patients with age below 3 months or above 16 years. Patients not giving consent for participation in the study. Patients with anaesthesia fitness of ASA categories III and IV. Patients who were lost to follow-up	Millard's (n=28)	Fishers (n=28)	Aesthetic outcomes: Steffensen grading
<b>Amaratunga 1988</b> <sup>14</sup>	N=100 Age all below 9 months	UCLP diagnosed according to Kernahan's and Stark's classification; body mass more than 10 kg; Hg more than 10 mg%; must be free of throat pathogens.	Not reported	Millard's (n=50)	Le Mesurier's (n=50)	Aesthetic outcomes: excessive scar formation on subjective examination
ASA = American Society for Anaesthesiologists class system category; RCTs = randomised controlled trials; N = number; n = number; UCLP = unilateral cleft lip palate						

The eight included studies covered eight different comparisons:

1. Millard's versus Fisher's<sup>11, 13</sup>
2. Millard's versus Tennison/Randall<sup>8, 9</sup>
3. Millard's versus Brauer<sup>12</sup>
4. Millard's versus Le Masurier<sup>14</sup>
5. Millard's versus Cronin's\*<sup>10</sup>
6. Millard's versus Combined\*<sup>10</sup>
7. Cronin's versus Combined\*<sup>10</sup>
8. Fisher's versus Mohler's<sup>7</sup>

\*From the same study of Millard's versus Cronin's versus Combined

Results from these eight comparisons have been presented in turn below

### 1. Millard's versus Fisher's

Two studies<sup>11, 13</sup> compared Millard's and Fisher's techniques, evaluating a series of aesthetic outcomes. These have been presented in the GRADE table (see Table 35 below) and in the forest plots in Figures 3 to 9. After pooling, there was a weak trend for most aesthetic outcomes, such as the appearance of the scar, cupid's bow, asymmetry, and notching, to be superior for the Fisher's technique. Sub-grouping was not required, as both studies were in the same sub-grouping categories, and no heterogeneity was observed. These findings should be interpreted with care, as the GRADE rating for all aesthetic outcomes was very low.

**Table 35: GRADE table for comparison between Millard's and Fisher's**

Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							Millard's	Fisher's	Relative (95% CI) Millard's versus Fisher's	Absolute Millard's versus Fisher's		
<b>Poor appearance of scar</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	7/48 (14.6%)	1/48 (2.1%)	RR 5 (0.91 to 27.54)	83 more per 1,000 (from two fewer to 553 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Poor appearance of cupid's bow</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>4</sup>	None	5/48 (10.4%)	3/48 (6.3%)	RR 1.67 (0.42 to 6.59)	42 more per 1,000 (from 36 fewer to 349 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Poor nasal symmetry</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>4</sup>	None	8/48 (16.7%)	7/48 (14.6%)	RR 1.14 (0.46 to 2.87)	20 more per 1,000 (from 79 fewer to 273 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Poor vermilion symmetry</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>4</sup>	None	8/48 (16.7%)	5/48 (10.4%)	RR 1.6 (0.57 to 4.49)	63 more per 1,000 (from 45 fewer to 364 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Poor cutaneous roll symmetry</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>4</sup>	None	5/48 (10.4%)	1/48 (2.1%)	RR 3.67 (0.63 to 21.29)	56 more per 1,000 (from 8 fewer to 423 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Poor alar base</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>4</sup>	None	9/48 (18.8%)	7/48 (14.6%)	RR 1.29 (0.55 to 3.01)	42 more per 1,000 (from 66 fewer to 293 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Poor notching</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	9/28 (32.1%)	4/28 (14.3%)	RR 2.25 (0.78 to 6.46)	179 more per 1,000 (from 31 fewer to 780 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI = confidence interval; RR = risk ratio

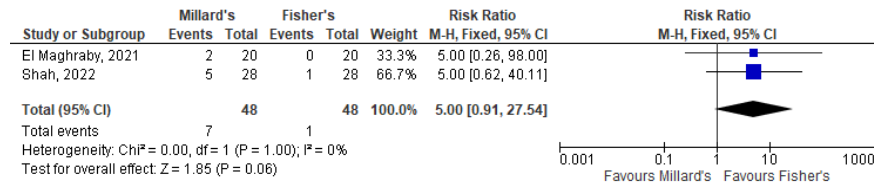
<sup>1</sup> Study/studies lacked clear reporting of randomisation and allocation concealment, there was no patient or HCP blinding, and no report of assessor blinding

<sup>2</sup> Age not reported

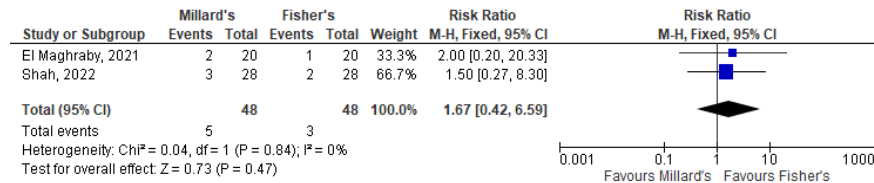
<sup>3</sup> Upper CI crossed default RR=1.25 measure of clinical harm

<sup>4</sup> Both CIs crossed both default measures of clinical benefit/harm

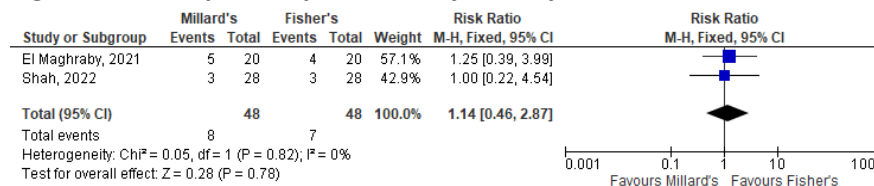
**Figure 3: Forest plot for poor appearance of scar in Millard's versus Fisher's**



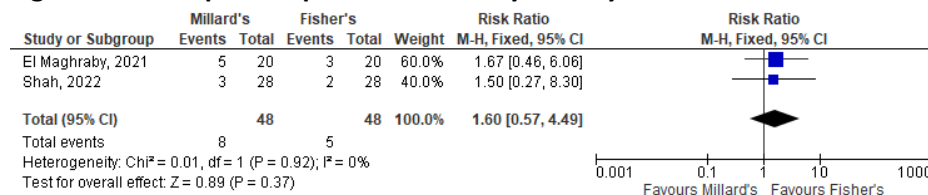
**Figure 4: Forest plot for poor appearance of cupid's bow in Millard's versus Fisher's**



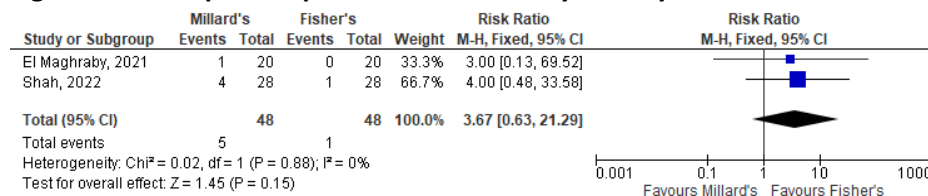
**Figure 5: Forest plot for poor nasal symmetry in Millard's versus Fisher's**



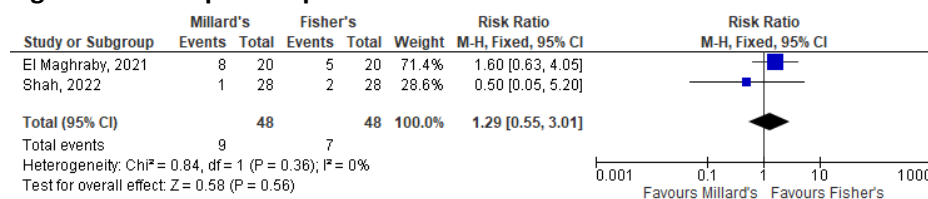
**Figure 6: Forest plot for poor vermilion symmetry in Millard's versus Fisher's**



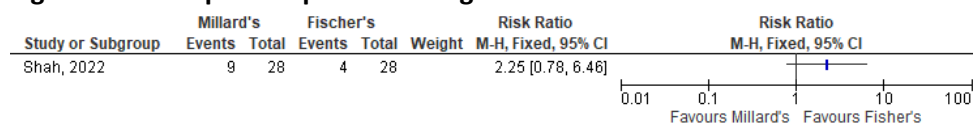
**Figure 7: Forest plot for poor cutaneous roll symmetry in Millard's versus Fisher's**



**Figure 8: Forest plot for poor alar base in Millard's versus Fisher's**



**Figure 9: Forest plot for poor notching in Millard's versus Fisher's**



CI = confidence interval; M-H = Mantel Haenszel

## 2. Millard's versus Tennison/Randall

Two studies<sup>8, 9</sup> compared the Millard's and Tennison/Randall techniques, evaluating a series of aesthetic outcomes. These have been presented in the GRADE table (see Table 36 below) and in the forest plots in Figures 10 to 27. There were trends for each approach to offer aesthetic benefits, depending on the exact outcome. In general, Millard's approach showed a trend for a relative benefit for the outcomes relating to the shape or thickness of the scar, or the level of scar transgression, although the Tennison/Randall approach tended to lead to a less wide or hypertrophic scar. The Tennison/Randall approach showed a trend for relative benefits for other aesthetic outcomes, such as the symmetry or appearance of cupid's bow, notching, nostril flattening or asymmetry, columnella deviation or peaking. This suggests that, overall, the two techniques have advantages and disadvantages, and it is difficult to determine which technique is superior overall. Sub-grouping was not required for the two pooled outcomes, as both studies were in the same sub-grouping categories, and no heterogeneity was observed. These findings should be interpreted with care, as the GRADE rating for all aesthetic outcomes was very low.

**Table 36: GRADE table for comparison between Millard's and Tennison/Randall**

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Millard's	Tennison/Randall	Relative (95% CI) Millard's versus Tennison/Randall	Absolute Millard's versus Tennison/Randall		
<b>Hypertrophic scar</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	11/58 (19%)	7/58 (12.1%)	RR 1.57 (0.67 to 3.7)	69 more per 1,000 (from 40 fewer to 326 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Alar base asymmetry</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	10/30 (33.3%)	15/30 (50%)	RR 0.67 (0.36 to 1.24)	165 fewer per 1,000 (from 320 fewer to 120 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Cupid's bow asymmetry</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	9/30 (30%)	5/30 (16.7%)	RR 1.8 (0.68 to 4.74)	133 more per 1,000 (from 53 fewer to 623 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Notching</b>												
2	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>4</sup>	None	16/58 (27.6%)	7/58 (12.1%)	RR 2.29 (1.03 to 5.05)	156 more per 1,000 (from four more to 489 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Patient unhappy with colour of scar</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	No serious imprecision	None	0/28 (0%)	0/28 (0%)	Not pooled	Not pooled	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Patient unhappy with thickness of scar</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	1/28 (3.6%)	3/28 (10.7%)	RR 0.33 (0.04 to 3.01)	72 fewer per 1,000 (from 103 fewer to 215 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Patient unhappy with shape of scar</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	1/28 (3.6%)	2/28 (7.1%)	RR 0.5 (0.05 to 5.2)	36 fewer per 1,000 (from 68 fewer to 300 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Patient unhappy with width of scar</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	1/28 (3.6%)	0/28 (0%)	Peto OR 7.39 (0.15 to 372.38)	40 less per 1,000 (from 60 fewer to 130 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							Millard's	Tennison/Randall	Relative (95% CI) Millard's versus Tennison/Randall	Absolute Millard's versus Tennison/Randall		
<b>Patient unhappy with cupid's bow</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	6/28 (21.4%)	2/28 (7.1%)	RR 3 (0.66 to 13.61)	143 more per 1,000 (from 24 fewer to 901 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Flattened nostril on cleft side</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>4</sup>	None	25/28 (89.3%)	19/28 (67.9%)	RR 1.32 (0.99 to 1.75)	217 more per 1000 (from seven fewer to 509 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Columnella deviation</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>4</sup>	None	22/28 (78.6%)	16/28 (57.1%)	RR 1.38 (0.95 to 2)	217 more per 1,000 (from 29 fewer to 571 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Elevated thickness of lip scar according to assessor</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	12/28 (42.9%)	13/28 (46.4%)	RR 0.92 (0.51 to 1.66)	37 fewer per 1,000 (from 227 fewer to 306 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Elevated thickness of nostril scar according to assessor</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>4</sup>	None	7/28 (25%)	13/28 (46.4%)	RR 0.54 (0.25 to 1.15)	214 fewer per 1,000 (from 348 fewer to 70 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Scar transgression of the philtral ridge according to assessor</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>4</sup>	None	9/28 (32.1%)	18/28 (64.3%)	RR 0.5 (0.27 to 0.92)	321 fewer per 1,000 (from 51 fewer to 469 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Peaking according to assessor</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>4</sup>	None	13/28 (46.4%)	8/28 (28.6%)	RR 1.62 (0.8 to 3.3)	177 more per 1,000 (from 57 fewer to 657 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Nostril asymmetrical according to assessor</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>4</sup>	None	17/28 (60.7%)	13/28 (46.4%)	RR 1.31 (0.8 to 2.15)	144 more per ,1000 (from 93 fewer to 534 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL



Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							Millard's	Tennison/Randall	Relative (95% CI) Millard's versus Tennison/Randall	Absolute Millard's versus Tennison/Randall		
<b>Deviated columnella according to assessor</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	10/28 (35.7%)	5/28 (17.9%)	RR 2 (0.78 to 5.1)	179 more per 1,000 (from 39 fewer to 732 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Flattened ala on cleft side according to assessor</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Very serious <sup>3</sup>	None	16/28 (57.1%)	12/28 (42.9%)	RR 1.33 (0.78 to 2.28)	141 more per 1,000 (from 94 fewer to 549 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI – confidence interval; RR = risk ratio

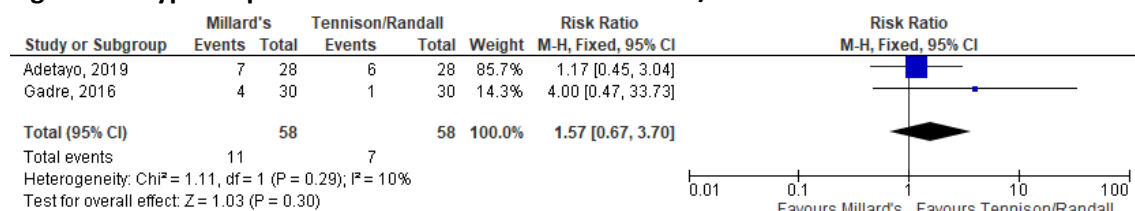
<sup>1</sup> Very serious selection, performance and detection bias

<sup>2</sup> Age not reported adequately

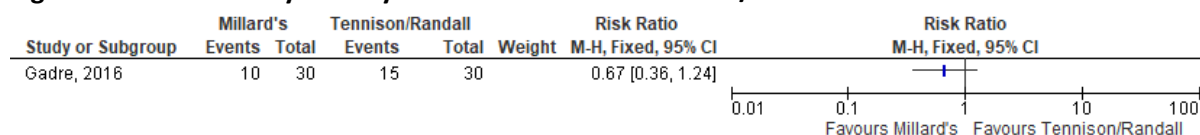
<sup>3</sup> CI crossed both 0.8 and 1.25 default points of clinical benefit/harm

<sup>4</sup> CI crossed one default point of clinical benefit/harm

**Figure 10: Hypertrophic scar in Millard's versus Tennison/Randall**



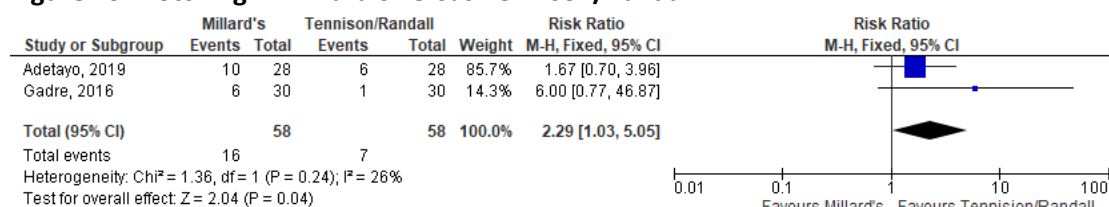
**Figure 11: Alar base asymmetry in Millard's versus Tennison/Randall**



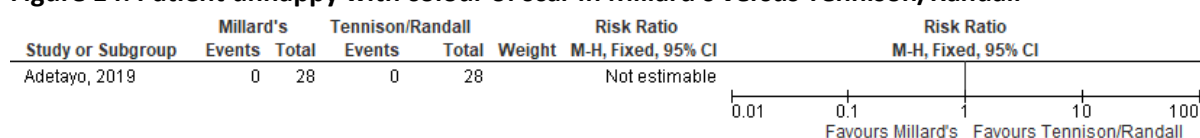
**Figure 12: Cupid's bow asymmetry in Millard's versus Tennison/Randall**



**Figure 13: Notching in Millard's versus Tennison/Randall**



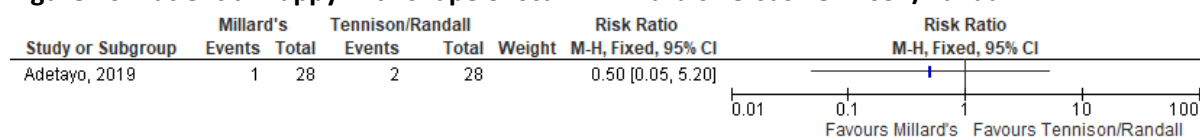
**Figure 14: Patient unhappy with colour of scar in Millard's versus Tennison/Randall**



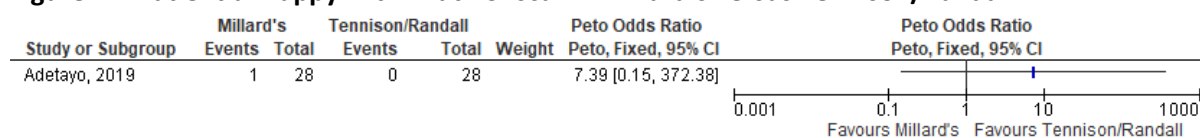
**Figure 15: Patient unhappy with thickness of scar in Millard's versus Tennison/Randall**



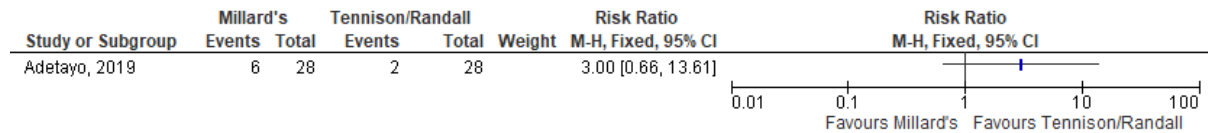
**Figure 16: Patient unhappy with shape of scar in Millard's versus Tennison/Randall**



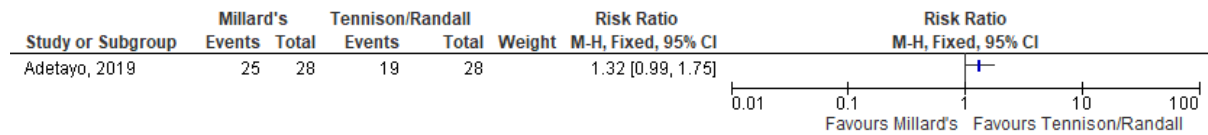
**Figure 17: Patient unhappy with width of scar in Millard's versus Tennison/Randall**



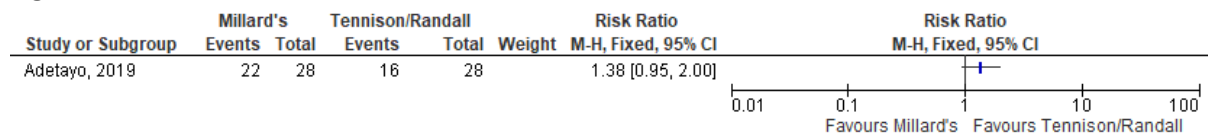
**Figure 18: Patient unhappy with cupid's bow in Millard's versus Tennison/Randall**



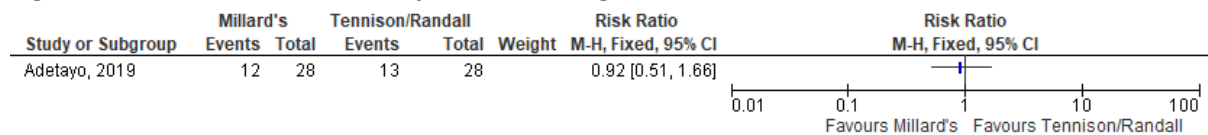
**Figure 19: Flattened nostril on cleft side in Millard's versus Tennison/Randall**



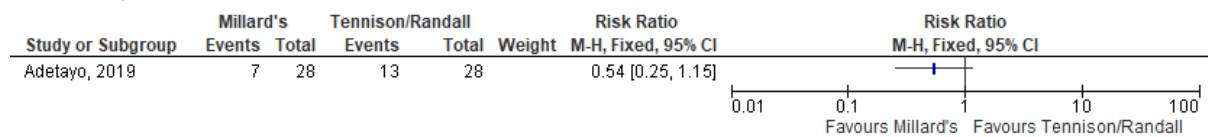
**Figure 20: Columnella deviation in Millard's versus Tennison/Randall**



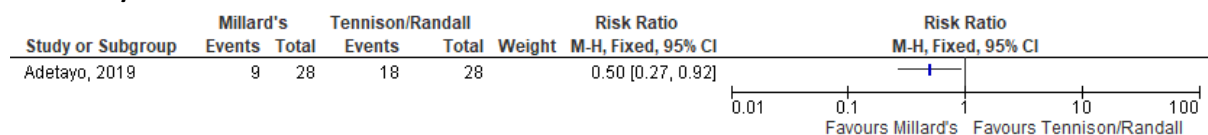
**Figure 21: Elevated thickness of lip scar according to assessor in Millard's versus Tennison/Randall**



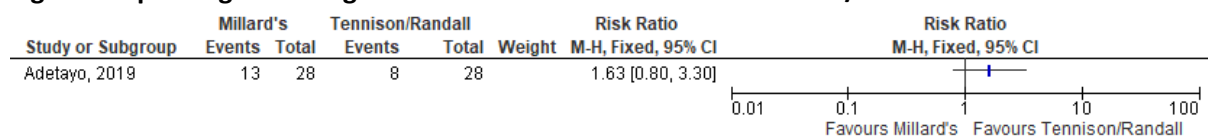
**Figure 22: Elevated thickness of nostril scar according to assessor in Millard's versus Tennison/Randall**



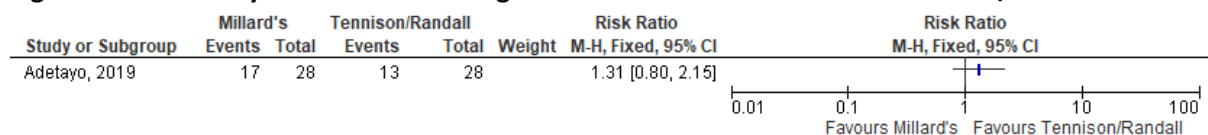
**Figure 23: Scar transgression of the philtral ridge according to assessor in Millard's versus Tennison/Randall**



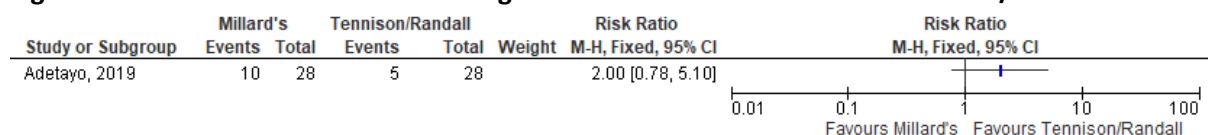
**Figure 24: peaking according to assessor in Millard's versus Tennison/Randall**



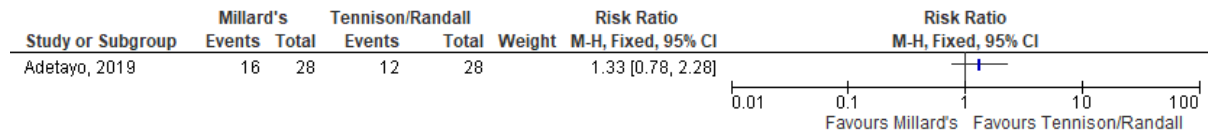
**Figure 25: nostril asymmetrical according to assessor in Millard's versus Tennison/Randall**



**Figure 26: Deviated columella according to assessor in Millard's versus Tennison/Randall**



**Figure 27: Flattened ala on left side according to assessor in Millard’s versus Tennison/Randall**



CI = confidence interval; M-H = Mantel Haenszel

### 3. Millard’s versus Brauer

One study<sup>12</sup> compared Millard’s and Brauer’s techniques, evaluating two aesthetic outcomes. These have been presented in the GRADE table (see Table 37 below) and in the forest plots in Figures 28 to 29. Millard’s was superior in terms of the perceived need for major secondary nasal deformity surgery, but Brauer’s demonstrated a trend for a relative benefit in terms of scar hypertrophy formation. Therefore, overall, it is difficult to identify the superior treatment. These findings should be interpreted with care, as the GRADE rating for both aesthetic outcomes was very low.

**Table 37: GRADE table for comparison between Millard's and Brauer's**

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Millard's	Brauer's	Relative (95% CI) Millard's versus Brauer's	Absolute Millard's versus Brauer's		
<b>Major secondary nasal deformity surgery recommended</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	5/19 (26.3%)	10/16 (62.5%)	RR 0.42 (0.18 to 0.98)	362 fewer per 1,000 (from 12 fewer to 512 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Lip scar hypertrophy, partial or total</b>												
1	Randomised trials	very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Very serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	9/19 (47.4%)	2/16 (12.5%)	RR 3.79 (0.95 to 15.07)	349 more per 1,000 (from six fewer to 1,759 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

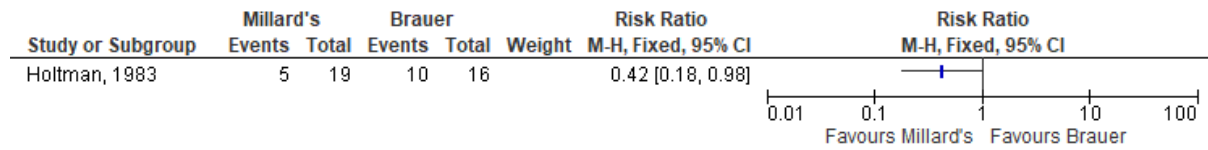
CI = confidence interval; RR = risk ratio

<sup>1</sup> Very serious selection, detection and performance bias

<sup>2</sup> No age reporting of any kind

<sup>3</sup> CIs crossed one of the default lines of clinical importance

**Figure 28: Major secondary nasal deformity surgery recommended in Millard's versus Brauer**



**Figure 29: partial or total lip scar hypertrophy in Millard's versus Brauer**



CI = confidence interval; M-H = Mantel Haenszel

#### 4. Millard's versus LeMesurier

One study<sup>14</sup> compared Millard's and LeMesurier's techniques, evaluating one aesthetic outcome. This has been presented in the GRADE table (see Table 38 below) and in the forest plot in Figure 30. Millard's showed a trend for superiority in terms of excessive scar formation, but this finding should be interpreted with care, as the GRADE rating was very low.

**Table 38: GRADE table for comparison between Millard's and LeMesurier's**

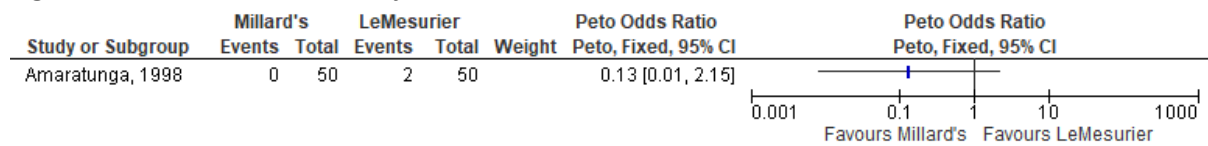
Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Millard's	LeMesurier	Relative (95% CI) Millard's versus LeMesurier	Absolute Millard's versus LeMesurier		
<b>Excessive scar on subjective assessment</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious <sup>2</sup>	None	0/50 (0%)	2/50 (4%)	OR 0.13 (0.01 to 2.15)	35 fewer per 1,000 (from 40 fewer to 42 more)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI – confidence interval; OR = odds ratio

<sup>1</sup> Very serious selection, detection and performance bias

<sup>2</sup> CIs crossed both default boundaries of clinical importance

**Figure 30: Excessive scar on subjective examination in Millard's versus LeMesurier**



CI = confidence interval

### 5. Millard's (with McComb's) versus Cronin's (with McComb's)

One study<sup>10</sup> compared Millard's (with McComb's) and Cronin's (with McComb's) techniques, evaluating the cleft lip component symmetry index (CLCSI), which could be regarded as an aesthetic outcome. Only mean values of the CLCSI were given in the paper, without any measures of variance. Furthermore, approximate P values only were provided, and these were only given for values of <0.01. This made it impossible to present results using Review Manager. Instead, the point estimates and known P values have been provided in the adapted GRADE table (see Table 39 below). This showed a general tendency for Cronin's to have the best overall symmetry, with superior symmetry for nostril width, philtral height, vermillion height, cupid's bow width and cupid's bow height. Nostril height was similar between approaches and philtral width showed better symmetry with Millard's. GRADE rating was very low.



**Table 39: GRADE table for comparison between Millard’s (with McComb’s) and Cronin’s (with McComb’s) techniques**

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Millard's	Cronin's	Relative (95% CI)	Absolute Millard's versus Cronin's		
CLCSI – higher score is better												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious imprecision <sup>2</sup>	None	18	21	NA	<u>CLCSI</u> Nostril width: Millard: 95.7; Cronin's: 98.6* Nostril height: Millard: 93.1; Cronin's: 92.5 Philtral height: Millard: 88.2*; Cronin's: 98.7 Vermillion height: Millard: 87.3*; Cronin's: 97.1 Cupid's bow width: Millard: 95.3; Cronin's: 99.6 Cupid's bow height: Millard: 76.5*; Cronin's: 86.1 Philtral width: Millard: 97.4; Cronin's: 111.3*  *p <0.01	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI = confidence interval; CLCSI = cleft lip component symmetry index; NA = not applicable

<sup>1</sup> Very serious selection, detection and performance bias

<sup>2</sup> Given the lack of information on variance, very serious imprecision has been assumed

#### 6. Millard's (with McComb's) versus Combined Cronin's/Millard's (with McComb's)

One study<sup>10</sup> compared Millard's (with McComb's) and combined Millard's/Cronin's (with McComb's) techniques, evaluating the CLCSI, which could be regarded as an aesthetic outcome. Only mean values of the CLCSI were given in the paper, without any measures of variance. Furthermore, approximate P values only were provided, and these were only given for values of <0.01. This made it impossible to present results using Review Manager. Instead, the point estimates and known information about any P values has been provided in the adapted GRADE table (see Table 40 below). This showed a general tendency for Combined Cronin's/Millard's to have significantly better overall symmetry indices for philtral height, vermillion height and cupid's bow height, and similar values to Millard's for the other indices of nostril width and height, cupid's bow width and philtral width. GRADE rating was very low.

**Table 40: GRADE table for comparison between Millard's (with McComb's) and Combined Millard's/Cronin's (with McComb's) techniques**

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Millard's	Combined	Relative (95% CI)	Absolute Millard versus Combined		
CLCSI higher score better												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious imprecision <sup>2</sup>	None	18	21	NA	<u>CLCSI</u> Nostril width: Millard: 95.7, Combined: 95.3 Nostril height: Millard: 93.1, Combined: 91.7 Philtral height: Millard: 88.2*, Combined: 98.3 Vermillion height: Millard: 87.3*, Combined: 96.5 Cupid's bow width: Millard: 95.3, Combined: 96.4 Cupid's bow height: Millard: 76.5*, Combined: 87.2 Philtral width: Millard: 97.4, Combined: 96.8  *p<0.01 compared to other two groups	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI = confidence interval; CLCSI = cleft lip component symmetry index; NA = not applicable

<sup>1</sup> Very serious selection, detection and performance bias

<sup>2</sup> Given the lack of information on variance, very serious imprecision has been assumed

### **7. Cronin's (with McComb's) versus Combined Cronin's/Millard's (with McComb's)**

One study<sup>10</sup> compared Cronin's (with McComb's) and Combined Cronin's/Millard's (with McComb's) techniques, evaluating the CLCSI, which could be regarded as an aesthetic outcome. Only mean values of the CLCSI were given in the paper, without any measures of variance. Furthermore, approximate P values only were provided, and these were only given for values of <0.01. This made it impossible to present results using Review Manager. Instead, the point estimates and known information about any P values has been provided in the adapted GRADE table (see Table 41 below). This showed that Cronin's and Combined Cronin's/Millard's approaches led to similar symmetry indices, although there was a systematic trend towards slightly better symmetry after use of the Cronin's approach. The single exception was for philtral width, where the combined group had better symmetry. However, again the GRADE rating was very low.

**Table 41: GRADE table for comparison between Cronin’s (with McComb’s) and Combined Cronin’s/Millard’s (with McComb’s) techniques**

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							Cronin’s	Combined	Relative (95% CI)	Absolute Cronin’s versus combined		
CLCSI												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Very serious imprecision <sup>2</sup>	None	18	21	CLCSI	Nostril width: Cronin’s: 98.6*; Combined: 95.3 Nostril height: Cronin’s: 92.5; Combined: 91.7 Philtral height: Cronin’s: 98.7; Combined: 98.3 Vermillion height: Cronin’s: 97.1; Combined: 96.5 Cupid’s bow width: Cronin’s: 99.6; Combined: 96.4 Cupid’s bow height: Cronin’s: 86.1; Combined: 87.2 Philtral width: Cronin’s: 111.3*; Combined: 96.8  *p<0.01 compared to other two groups	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

CI = confidence interval; CLCSI = cleft lip component symmetry index

<sup>1</sup> Very serious selection, detection and performance bias

<sup>2</sup> Given the lack of information on variance, very serious imprecision has been assumed

### 8. Fisher's versus Mohler's

One study<sup>7</sup> compared Fisher's and Mohler's techniques, evaluating one aesthetic outcome. This has been presented in the GRADE table (see Table 42 below) and in the forest plot in Figure 31. Fisher's approach was significantly better in terms of the unilateral cleft lip surgical outcomes evaluation scale, a measure of aesthetic outcome. This finding should be interpreted with care, as the GRADE rating was very low.

**Table 42: GRADE table for comparison between Fisher's and Mohler's**

Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							Millard's	LeMesurier	Relative (95% CI)	Absolute Fisher's versus Mohler's		
<b>Unilateral cleft lip surgical outcomes evaluation scale (Higher score is better)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	Serious <sup>2</sup>	Serious <sup>3</sup>	None	25	25	-	MD (95% CI): 0.74 (0.16 to 1.32)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

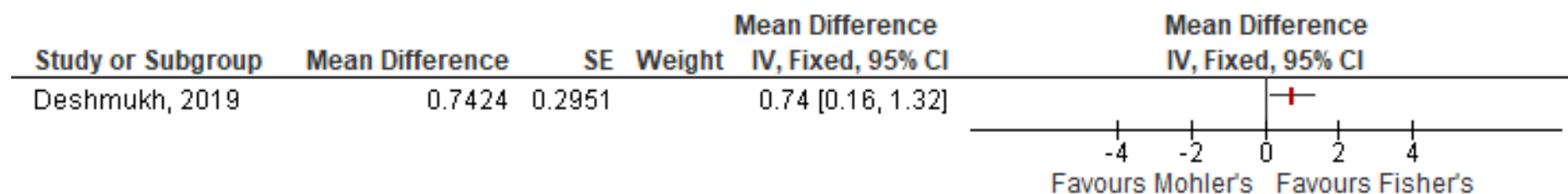
CI = confidence interval; MD = mean difference; SE = standard error; SQRT = square root

<sup>1</sup> Very serious selection, detection and performance bias

<sup>2</sup> Some patients above age maximum

<sup>3</sup> Lower CI crossed the default marker for clinical importance (0.5 x sd of control group). The sd were not given in paper, but the Z value was given, which allowed calculation of the SE (Z score of 2.52 means that MD of 0.74 covers two SEs, and so one SE = 0.74/2.52 = 0.294), and thence an estimated common sd value for both groups (SE = SQRT [sd<sup>2</sup>/n<sub>A</sub> + sd<sup>2</sup>/n<sub>B</sub>]). This sd value was used to estimate precision

**Figure 31: Unilateral cleft lip surgical outcomes evaluation scale in Fisher's versus Mohler's**



CI = confidence interval; IV = inverse variance; SE = standard error

## ***Q2. When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?***

### ***Selection criteria***

The summary of the protocol for this question is in Table 2. Systematic reviews of RCTs (or SR of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared reconstruction of the upper lip and nose at a specific age between 0-24 months to other ages (within 0-24 months) in children aged 24 months or under with unilateral cleft lip palate (UCLP) malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) function of the upper lip (lip competence), 3) aesthetic parameters of the upper lip and nose region, or 4) Asher-McDade Score

### ***Results***

No eligible SRs were found.

## ***Q3. When should the primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor take place?***

### ***Selection criteria***

The summary of the protocol for this question is in Table 3. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared primary reconstruction of the lip, oral vestibule and nose/nasal floor before, after or at the same time as primary reconstruction of the cleft palate in children aged 24 months or under with UCLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) function of the upper lip (lip competence), 3) aesthetic parameters of the upper lip and nose region, or 4) Asher-McDade Score

### ***Results***

No eligible SRs were found.

## ***Q4. What is the effectiveness of gingivoperiosteoplasty in children aged 24 months or under with UCLP malformation?***

### ***Selection criteria***

The summary of the protocol for this question is in Table 4. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared GPP to no treatment or usual care in children aged 24 months or under with unilateral or bilateral cleft lip palate malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) effectiveness in terms of the bony reconstruction of the alveolar process (osseous continuity, necessity of secondary alveolar bone grafting) or 3) influence on maxillary growth (Goslon Yardstick Score)

### ***Results***

One eligible SR was found<sup>15</sup> which evaluated the effectiveness of GPP in patients with CLP. Thirteen primary studies were included in El-Ashmawi 2019<sup>15</sup>, four of which were retrospective cohort studies and nine of which were cross-sectional. In 12 of these studies, GPP was conducted at a median patient age of 4 months (range: 3 to 20 months), but in the remaining study the patient age was not provided. All studies had two arms: one comprising patients with CLP who received GPP, and one comprising patients with CLP who did not receive GPP (and who were evaluated before or after the age for secondary bone graft). None of the included studies evaluated HRQoL. However, the review did report on 1) effectiveness (in terms of alveolar bone quality) and 2) maxillary growth.



## Effectiveness (alveolar bone quality) outcome

### UCLP – meta-analysed data (17 years follow-up)

The GRADE table (see Table 43 below) has been adapted from the version prepared by the authors of the SR,<sup>15</sup> with additional relative effect information gathered from forest plots, and amendments made to incorrect calculations. The three Bergland outcomes in Table 43 relate to effectiveness in terms of the alveolar bone quality, as they describe the interalveolar septum height. Type I represents the optimal grade, indicating optimal interalveolar septum development, and type III represents the worst, indicating poor interalveolar septum development. Patients receiving GPP were far less likely than people not receiving GPP to have type I (the optimal grade) but far more likely to have type III (the worst grade) at 17 years follow up. Therefore, the risk ratios (RRs) for the type I and type III Bergland scores indicate a clear and statistically significant benefit for *no GPP* over *GPP* at 17-year follow-up.

**Table 43: GRADE table for effectiveness outcomes adapted from table in El-Ashmawi 2019<sup>15</sup> at 17 years follow-up**

Outcomes	Anticipated absolute effects <sup>a</sup> (95% CI)		Relative effect for GPP versus no GPP (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE) <sup>b</sup>
	Risk with no GPP	Risk with GPP			
Bergland type I assessed with X rays	763 per 1,000	0 per 1,000	RR: 0.04 (0.01, 0.25)	73 (two observational studies)	Low <sup>c,d</sup>
Bergland type II	184 per 1,000	171* per 1,000	RR: 1.02 (0.32, 3.20)	73 (two observational studies)	Very low <sup>c,d,e</sup>
Bergland type III	53 per 1,000	771* per 1,000	RR: 11.51 (3.39, 39.15)	73 (two observational studies)	Very low <sup>c,d,e</sup>

CI = confidence interval; GRADE = Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation; GPP = gingivoperiosteoplasty; PSIO = presurgical infant orthopaedic; RR = relative risk

<sup>a</sup> The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI)

<sup>b</sup> GRADE Working Group grades of evidence: high certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect; moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different; low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect; very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

<sup>c</sup> Bias due to confounding, bias in selection of participant, bias in measurement of outcome

<sup>d</sup> The use of PSIO in the intervention group only

<sup>e</sup> Wide CI

\*note that El-Ashmawi 2019<sup>15</sup> had incorrectly given an absolute risk of 0 per 1,000 for the GPP group. These erroneous values have been amended using data from the forest plots

### UCLP – non-meta-analysed data

The review also presented non-meta-analysed results. The authors did not include results from one study in the UCLP meta-analysis for Bergland I score, on the basis that the study follow-up was 10 years, rather than the 17 years used by the two studies that *were* included in the meta-analysis. This 10-year study showed a direction of effect favouring GPP (92% type I Bergland for GPP versus 76% type I Bergland for no-GPP), which was contrary to that demonstrated in Table 43. However, the same

study demonstrated more residual cleft defects in GPP patients. The mean Witherow score (which measures bone area cleft site on an eight-point scale, where a higher score is better) and the D/A ratio (which measures the amount of alveolar ridge notching, where a lower ratio is better) in another study also suggested less effectiveness for GPP patients (Witherow score: mean score was 4.7 for GPP patients compared to 7.28 for non-GPP patients; D/A ratio: mean score was 0.43 for GPP patients compared to 0.16 for non-GPP patients).

#### *Bilateral CLP– non-meta-analysed data*

In bilateral CLP populations, similar trends were observed, though none were meta-analysed. One study demonstrated a benefit for non-GPP patients, with 50% of non-GPP patients having type I Bergland compared to only 8% of GPP patients. The same study also measured a relative harm for the GPP group in terms of D/A ratio (mean score 0.59 for GPP patients compared to 0.23 for non-GPP patients) and Witherow score (mean score 4.62 for GPP patients compared to 6.7 for non-GPP patients).

#### Growth outcome

#### *UCLP – meta-analysed data*

The GRADE table (see Table 44 below) has been adapted from the version prepared by the authors of the SR<sup>15</sup> with some amendments made for errors. The sella, nasion, A point (SNA), sella, nasion, B point (SNB) and A point, nasion, B point (ANB) outcomes in Table 44 relate to maxillary growth, with a larger value in these angular measures indicating better maxillary growth. At both 5 and 10 years, the point estimate values suggested a benefit for *no GPP over GPP*. However, the 95% confidence intervals (CIs), which cross the null line, suggest that these effects are consistent with sampling error.

**Table 44: GRADE table for growth outcomes from El-Ashmawi 2019<sup>15</sup>**

Outcomes	Anticipated absolute effects <sup>a</sup> (95% CI)		Relative effect for GPP versus no GPP (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE) <sup>b</sup>
	No GPP (the values in GPP group were set at 0° as the reference value)	GPP			
<b>SNA 5 years</b>	Mean SNA at 5 years was 0°	The mean SNA at 5 years in the GPP group was 1.36° lower (4.21 lower to 1.49 higher)	-	119 (two observational studies)	Very low <sup>a,b,c,d,e</sup>
<b>SNA 10 years</b>	Mean SNA at 10 years was 0°	The mean SNA at 10 years in the GPP group was 1.66° lower (2.48 lower to 0.84 higher)	-	123 (two observational studies)	Very low <sup>a</sup>
<b>SNB 5 years</b>	Mean SNB at 5 years was 0°	The mean SNB at 5 years in the GPP group was 1.47° lower (2.31 lower to 0.63 higher)	-	119 (two observational studies)	Very low <sup>a,b,d</sup>
<b>SNB 10 years</b>	Mean SNB at 10 years was 0°	The mean SNB at 10 years in the GPP group was 1.09° lower (3.75 lower to 1.57 higher)	-	123 (two observational studies)	Very low <sup>a,c,d</sup>
<b>ANB 5 years</b>	Mean ANB at 5 years was 0°	The mean ANB at 5 years in the GPP group was 1.89° lower (2.96 lower to 0.81 higher)	-	119 (two observational studies)	Very low <sup>a,b,c,d</sup>
<b>ANB 10 years</b>	Mean ANB at 10 years was 0°	The mean ANB at 10 years in the GPP group was 0.47° lower (3.04 lower to 2.09 higher)	-	123 (two observational studies)	Very low <sup>a,c,e</sup>

CI = confidence interval; GRADE = Grades of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; GPP = gingivoperiosteoplasty; PSIO = presurgical infant orthopaedic; SNA = sella, nasion, A point (cephalometric angle); SNB = sella, nasion, B point (cephalometric angle); ANB = A point, nasion, B point (cephalometric angle)

<sup>a</sup> Bias due to confounding, bias in selection of participant, bias in measurement of outcome  
<sup>b</sup> The use of PSIO in the intervention group only  
<sup>c</sup> High I2 value

Outcomes	Anticipated absolute effects <sup>a</sup> (95% CI)		Relative effect for GPP versus no GPP (95% CI)	Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE) <sup>b</sup>
	No GPP (the values in GPP group were set at 0° as the reference value)	GPP			
<sup>d</sup> Different populations					
<sup>e</sup> Wide CI and crossing the line of no effect					

#### *UCLP – non-meta-analysed data*

The review also presented non-meta-analysed results. These demonstrated conflicting results at follow-up durations of 5 to 10 years but tended to show clearer relative benefits in terms of maxillary growth for non-GPP patients after 15-18 years.

#### *Bilateral CLP– non-meta-analysed data*

In bilateral CLP populations, one study showed a relative benefit for the non-GPP group over the GPP group, in terms of lower GPP values for SNA, ANB and anterior nasal spine – posterior nasal spine (ANS-PNS) measures at 15 years. Similarly, in another study there were relative benefits for the non-GPP patients at 5 years in terms of maxillary length and at 8 years in terms of ANB angle and maxillary length.

#### **Risk of bias**

The risk of bias of the constituent studies were conducted by the authors using ROBINS-I. These ratings contributed to the GRADE ratings in Tables 43 and 44, although a full GRADE assessment was only conducted for the four meta-analysed studies. The risk of bias ratings of all 13 included studies were deemed serious or critical. This is to be expected in a series of non-randomised studies.

#### **ROBIS assessment**

A ROBIS assessment of El-Ashmawi 2019<sup>15</sup> was carried out, which showed moderate risk of bias (see Appendix 4, Tables 62 to 65). Overall, the review was well-conducted, with an appropriate and well-presented protocol, a good search strategy, and adequate methodology for data sifting and extraction. The review was hampered by a lack of any pre-hoc plan for data analysis. The review<sup>15</sup> also excluded one paper from a meta-analysis on the basis of a different follow-up length to the other studies (10 years compared to 17 years). Importantly, its results demonstrated a benefit for GPP, which was the opposite direction of effect to that seen in the meta-analysis. There may be good reason to expect different results between 10 and 17 years, but, if not, the decision to not include the study in the meta-analysis may call into question the meta-analysed findings concerning a relative benefit for non-GPP treatments in terms of bony effectiveness in UCLP patients. In addition, there were errors of presentation in the review that could cause potential confusion, with some of the labels on the maxillary growth forest plots demonstrating an incorrect direction of effect.

#### **Summary of findings**

In summary, the evidence in this review<sup>15</sup> suggested that GPP is not beneficial in terms of the outcome of effectiveness in the longer term, although it is possible that there may be some relative benefits for GPP in the shorter term. For the outcome of maxillary growth, the evidence does not suggest that GPP has either a clear benefit or a clear harm. These results need to be interpreted in terms of the serious risk of bias in the included studies. Furthermore, the moderate risk of bias in the review itself adds further uncertainty to any conclusions that may be drawn.

***Q5. What is the most effective surgical technique for reconstruction of the upper lip and nose in children aged 24 months or under with bilateral CLP malformation at different extents of protruded premaxilla?***

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 5. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared reconstruction of the upper lip and nose with a specific operative technique (e.g., Millard, Delaire, Pfeifer, Afroze, Tennison, Fisher, etc.) and preparation (supra- or sub-periosteal) to an alternative technique in children aged 24 months or under with bilateral cleft lip palate malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) function of the upper lip (lip competence), 3) aesthetic parameters of the upper lip and nose region, or 3) Asher-McDade Score.

**Results**

No eligible SRs were found.

***Q6. Should a one-stage or multi-stage procedure take place for surgical treatment of children aged 24 months or under with uni- or bilateral CLP and continuous lip-jaw-palate-nose malformations?***

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 6. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared different staging strategies. This could include subtle differences in staging, such as the separation in time of the hard and soft palate procedures. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) maxillary growth (Goslon Yardstick score), 3) function of the upper lip (lip competence), 4) aesthetic parameters of the upper lip and nose region, or 5) Asher-McDade Score.

**Results**

No eligible SRs were found.

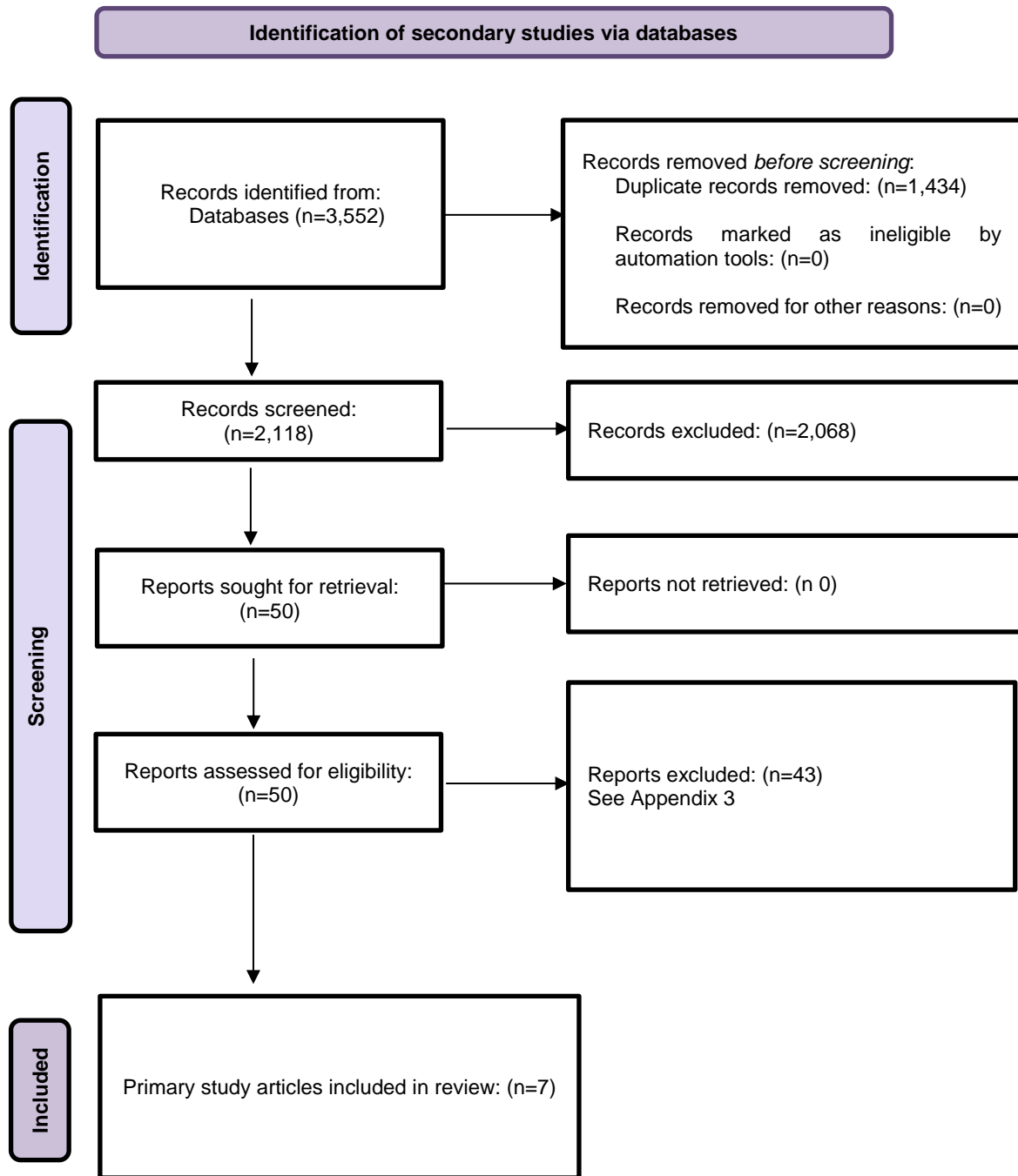
**Primary studies SR**

In accordance with the protocol a search for primary studies was carried out because this was designated a priority question. A similar protocol (see Table 31) to that used for the SRs of SRs was used.

**Results for the primary studies SR**

The primary study search yielded 2,118 papers after deduping. After an initial sift of titles and abstracts, 50 studies were ordered as full texts for the final decision on inclusion or exclusion. After exclusion of 43 studies (see Appendix 3, Table 61) seven RCTs were included (see Figure 32). All decisions on inclusion were made on the basis of the protocol in Table 31. The patient characteristics of these studies are outlined in Table 45.

Figure 32: PRISMA flow diagram for the search and selection of primary studies for Q6



**Table 45: Patient characteristics in the included RCTs**

Study	Sample size and age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Intervention	Comparator (s)	Relevant outcomes
Heliovaara 2017 <sup>16</sup> SCANDCLEFT (The SCANDCLEFT trial comprised three trials: 1, 2 and 3. Only trials 2 and 3 are included here as trial 1 exceeded the maximum age of participants)	N=314  Trial 2: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.34 (0.05) years; group C = 0.35 (0.06) years  Trial 3: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.32 (0.07) years; group D = 0.33 (0.07) years	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.	Not reported	<u>Trial 1:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=80)  <u>Trial 2:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=72)	<u>Trial 1:</u> Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months (n=82)  <u>Trial 2</u> Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months (n=80)	Maxillary growth; mean index score at 5 years
Heliovaara 2020 <sup>17</sup> SCANDCLEFT (The SCANDCLEFT trial comprised three trials: 1, 2 and 3. Only trials 2 and 3 are included here as trial 1 exceeded the maximum age of participants)	N=314  Trial 2: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.34 (0.05) years; group C = 0.35 (0.06) years  Trial 3: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.32 (0.07) years	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.	Not reported	<u>Trial 1:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=80)  <u>Trial 2:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate	<u>Trial 1:</u> Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months (n=82)  <u>Trial 2</u> Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a	Maxillary growth; Goslon Yardstick score at 8 years

Study	Sample size and age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Intervention	Comparator (s)	Relevant outcomes
	years; group D = 0.33 (0.07) years			closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=72)	single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months (n=80)	
Heliovaara 2022 <sup>18</sup> SCANDCLEFT (The SCANDCLEFT trial comprised three trials: 1, 2 and 3. Only trials 2 and 3 are included here as trial 1 exceeded the maximum age of participants)	N=314  Trial 2: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.34 (0.05) years; group C = 0.35 (0.06) years  Trial 3: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.32 (0.07) years; group D = 0.33 (0.07) years	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.	Not reported	<u>Trial 1:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=80)  <u>Trial 2:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=72)	<u>Trial 1:</u> Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months (n=82)  <u>Trial 2</u> Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months (n=80)	Maxillary growth; Goslon Yardstick score at 10 years  Maxillary growth; Eurocran score at 5 years  Maxillary growth; Eurocran score at 8 years  Maxillary growth; Eurocran score at 10 years
Feragen 2017 <sup>19</sup> SCANDCLEFT (The SCANDCLEFT trial comprised three trials: 1, 2 and 3. Only trials 2 and 3 are included here as trial 1 exceeded the	N=314  Trial 2: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.34 (0.05) years; group C = 0.35 (0.06) years	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.	Not reported	<u>Trial 1:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=80)	<u>Trial 1:</u> Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months (n=82)	Aesthetics: parental satisfaction with appearance of teeth, bite, lip, nose and profile at 5 years

Study	Sample size and age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Intervention	Comparator (s)	Relevant outcomes
maximum age of participants)	Trial 3: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.32 (0.07) years; group D = 0.33 (0.07) years			<u>Trial 2:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=72)	<u>Trial 2</u> Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months (n=80)	
Karsten 2017 <sup>20</sup> SCANDCLEFT (The SCANDCLEFT trial comprised three trials: 1, 2 and 3. Only trials 2 and 3 are included here as trial 1 exceeded the maximum age of participants)	N=314  Trial 2: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.34(0.05) years; group C = 0.35(0.06) years  Trial 3: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.32(0.07) years; group D = 0.33(0.07) years	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.	Not reported	<u>Trial 1:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=80)  <u>Trial 2:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=72)	<u>Trial 1:</u> Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months (n=82)  <u>Trial 2</u> Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months (n=80)	Aesthetics, as given by measure of dental occlusion: Huddart and Bodenham index total score at 5 years.
Karsten 2020 <sup>21</sup> SCANDCLEFT (The SCANDCLEFT trial comprised three trials: 1, 2 and 3. Only trials 2 and 3 are	N=314  Trial 2: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.34(0.05)	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue	Not reported	<u>Trial 1:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4	<u>Trial 1:</u> Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft	Aesthetics, as given by measure of dental occlusion: Huddart and Bodenham index



Study	Sample size and age	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Intervention	Comparator (s)	Relevant outcomes
included here as trial 1 exceeded the maximum age of participants)	years; group C = 0.35(0.06) years  Trial 3: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.32(0.07) years; group D = 0.33(0.07) years	bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.		months followed by hard palate closure at 12 months (n=80)  <u>Trial 2:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=72)	palate closure at 12 months (n=82)  <u>Trial 2</u> Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months (n=80)	total score at 8 years.
Kuseler 2020 <sup>22</sup> SCANDCLEFT (The SCANDCLEFT trial comprised three trials: 1, 2 and 3. Only trials 2 and 3 are included here as trial 1 exceeded the maximum age of participants)	N=314  Trial 2: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.34(0.05) years; group C = 0.35(0.06) years  Trial 3: mean age (sd) at first surgery: group A = 0.32(0.07) years; group D = 0.33(0.07) years	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.	Not reported	<u>Trial 1:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=80)  <u>Trial 2:</u> Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (n=72)	<u>Trial 1:</u> Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months (n=82)  <u>Trial 2</u> Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months (n=80)	Maxillary growth, as measured by ANB and SNB angles at 8 years.
ANB = A point, nasion, B point (cephalometric angle); CLP = cleft lip and palate; RCTs = randomised controlled trials; sd = standard deviation; SNB = sella, nasion, B point (cephalometric angle)						

All seven included studies<sup>16-22</sup> covered two different comparisons:

1. *Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (treatment 1) versus lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap, with soft palate closure at 12 months (treatment 2).* This is abbreviated to: *short delay in hard palate closure versus simultaneous hard and soft palate closure.*
2. *Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months (treatment 1) versus lip closure at 3–4 months, followed by hard and soft palate closure at 12 months (treatment 3).* This is abbreviated to: *short delay in hard palate closure versus Early hard palate closure with vomer flap.*

In summary, both comparisons involved a common intervention ‘treatment 1’ (lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months) to which the different comparators ‘treatment 2’ or ‘treatment 3’ were compared. It should be noted that the interventions being compared in these two comparisons did not vary in the total number of stages. However, they did differ more subtly in terms of staging of hard and soft palate repair. Completely independent trials were performed for each comparison, where the participants in the ‘treatment 1’ samples differed across the two comparisons (‘treatment 1’ versus ‘treatment 2’ was evaluated alongside ‘treatment 1’ versus ‘treatment 3’ in two different samples of participants, rather than ‘treatment 1’ versus ‘treatment 2’ versus ‘treatment 3’ being evaluated in a single trial with a single set of participants).

All seven included studies were part of the same SCANDCLEFT project. Only one set of the two trials was undertaken; each separate study was simply an evaluation of different outcomes from the same two comparisons with the same 314 participants.

Another comparison between ‘treatment 1’ and another approach (‘treatment 4’) was also evaluated in the included studies, but this is not included in the current review as the ages at surgery for ‘treatment 4’ exceed the protocol upper limits. For completeness, details of ‘treatment 4’ (which are categorised as treatment ‘B’ in the included RCTs) are provided in the extraction tables in Appendix 5. Results from these two comparisons have been presented in turn below.

### 1. Short delay in hard palate closure versus simultaneous hard and soft palate closure

Seven studies<sup>16-22</sup> compared *short delay in hard palate closure* with *simultaneous hard and soft palate closure* techniques, evaluating a series of outcomes relevant to the review protocol. These have been presented in the GRADE table (see Table 46 below) and in the forest plots in Figures 33 to 47. Across most maxillary growth or aesthetic outcomes, there was a trend for a relative benefit for simultaneous hard and soft palate closure. However, these findings should be interpreted with care, as the GRADE rating for all aesthetic outcomes was very low.

**Table 46: GRADE table for comparison of *short delay in hard palate closure versus simultaneous hard and soft palate closure***

Quality assessment							Summary of findings					Importance
							No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lip and soft palate at 3-4 months followed by hard palate at 12 months	Lip closure at 3-4 months with hard and soft palate closure at 12 months	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>5-year index (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	69	73	-	MD 0.26 higher (0.05 lower to 0.57 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>8-year Goslon Yardstick (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>3</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	67	69	-	MD 0.14 higher (0.16 lower to 0.44 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>10-year Goslon Yardstick (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	68	74	-	MD 0.28 higher (0.05 lower to 0.61 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>5-year Eurocran (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	69	73	-	MD 0.18 higher (0.14 lower to 0.5 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>8-year Eurocran (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	67	69	-	MD 0.15 higher (0.15 lower to 0.45 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>10-year Eurocran (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	68	73	-	MD 0.31 higher (0.01 lower to 0.63 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's teeth at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	68	63	-	MD 0.47 higher (0.03 to 0.91 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's bite at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	68	63	-	MD 0.55 higher (0.12 to 0.98 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's lip at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	68	63	-	MD 0.45 higher (0 to 0.9 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL

Quality assessment							Summary of findings					Importance
							No of patients		Effect		Quality	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lip and soft palate at 3-4 months followed by hard palate at 12 months	Lip closure at 3-4 months with hard and soft palate closure at 12 months	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Parental satisfaction of child's nose at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	68	63	-	MD 0.15 higher (0.36 lower to 0.66 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's profile at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	68	63	-	MD 0.11 lower (0.53 lower to 0.31 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Huddart and Bodenham index total score at age 5 (better indicated by higher values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	69	72	-	MD 1.21 lower (2.72 lower to 0.3 higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
<b>Huddart and Bodenham index total score at age 8 (better indicated by higher values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	67	69	-	MD 1.09 lower (2.84 lower to 0.66 higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
<b>ANB angles at age 8 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	60	67	-	MD 0.46 higher (1.79 lower to 2.71 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>SNA angles at age 8 (better indicated by higher values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>2</sup>	None	60	67	-	MD 2.27 higher (0.8 lower to 5.34 higher)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL

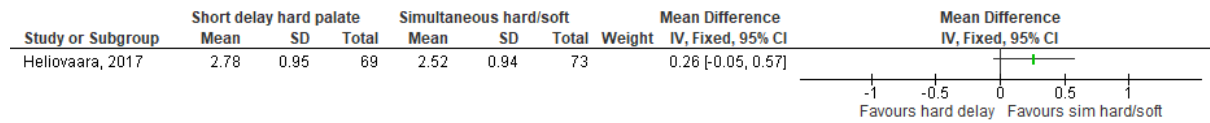
ANB = A point, nasion, B point (cephalometric angle); CI = confidence interval; MD = mean difference; sd = standard deviation; SNA = sella, nasion, A point (cephalometric angle)

<sup>1</sup> High risk of selection and performance bias

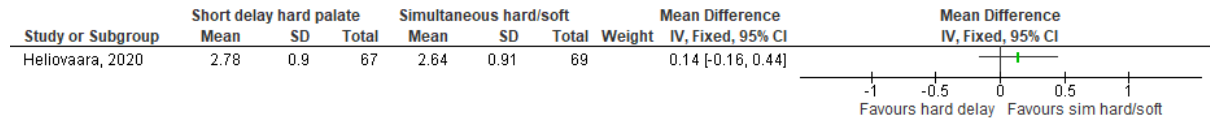
<sup>2</sup> CIs crossed one default marker of clinical importance (+/- 0.5X sd of the control group)

<sup>3</sup> High risk of selection, attrition and performance bias

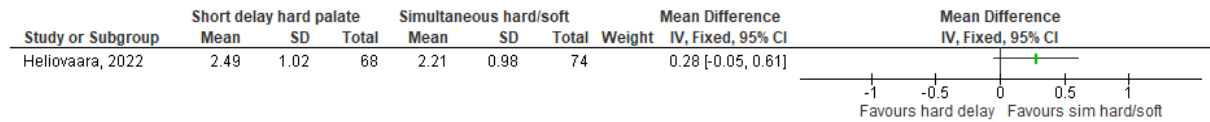
**Figure 33: Forest plot for 5-year index [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



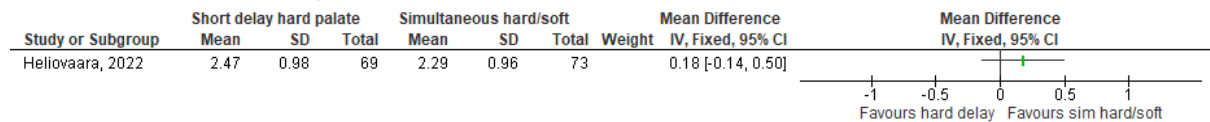
**Figure 34: Forest plot for 8-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



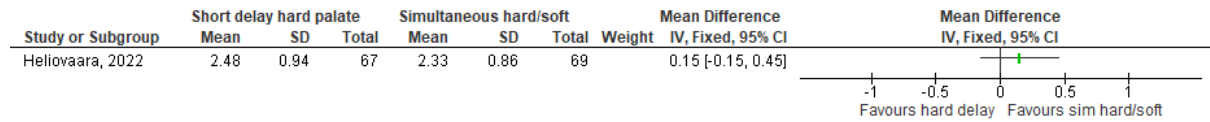
**Figure 35: Forest plot for 10-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



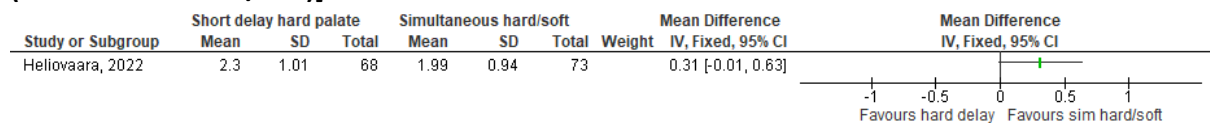
**Figure 36: Forest plot for 5-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



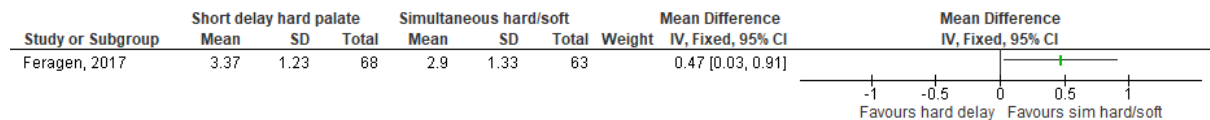
**Figure 37: Forest plot for 8-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



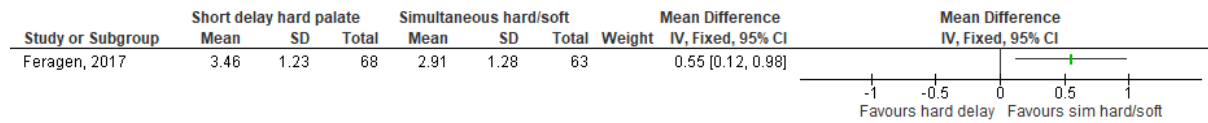
**Figure 38: Forest plot for 10-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



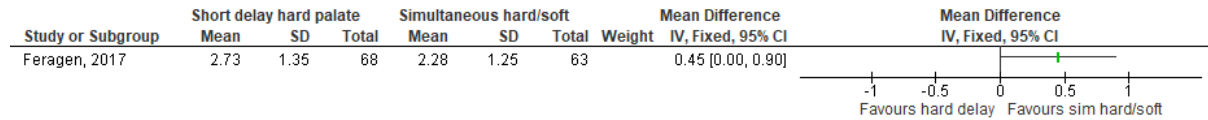
**Figure 39: Forest plot for parental satisfaction of child's teeth at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



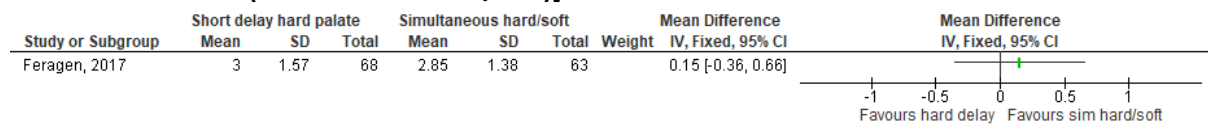
**Figure 40: Forest plot for parental satisfaction of child's bite at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



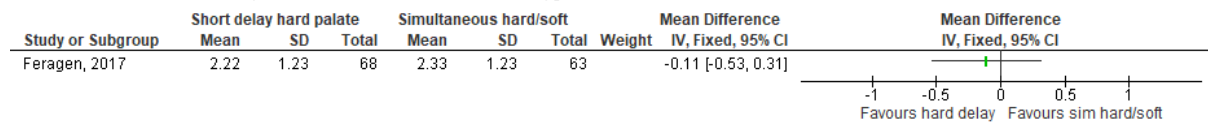
**Figure 41: Forest plot for parental satisfaction of child's lip at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



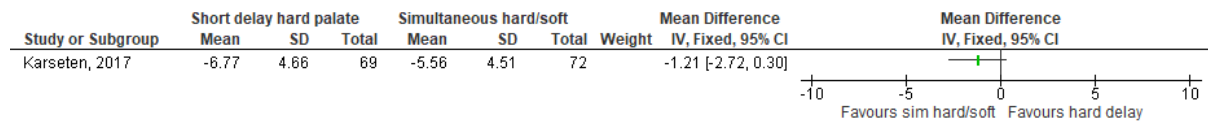
**Figure 42: Forest plot for parental satisfaction of child's nose at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



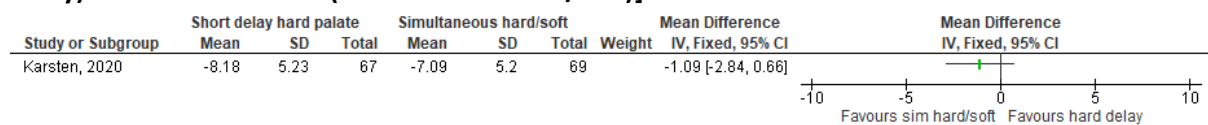
**Figure 43: Forest plot for parental satisfaction of child's profile at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



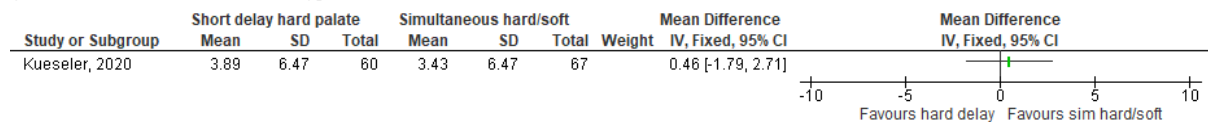
**Figure 44: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



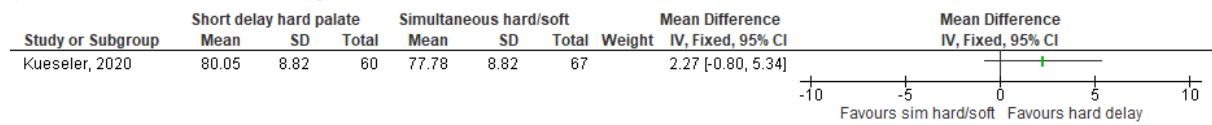
**Figure 45: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



**Figure 46: Forest plot for ANB angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



**Figure 47: Forest plot for SNA angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 2 (simultaneous hard/soft)]**



ANB = A point, nasion, B point (cephalometric angle); CI = confidence interval; IV – inverse variance; SD = standard deviation; SNA = sella, nasion, A point (cephalometric angle)

## 2. Short delay in hard palate closure versus early hard palate closure with vomer flap

Seven studies<sup>16-22</sup> compared *short delay in hard palate closure* with *early hard palate closure with vomer flap* techniques, evaluating a series of outcomes relevant to the review protocol. These have been presented in the GRADE table (see Table 47 below) and in the forest plots in Figures 48 to 62. In general, no clear differences were observed between approaches. However, these findings should be interpreted with care, as the GRADE rating for all aesthetic outcomes was very low.

**Table 47: GRADE table for comparison of short delay in hard palate closure versus early hard palate closure with vomer flap**

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							Lip and soft palate at 3-4 months followed by hard palate at 12 months	Lip closure at 3-4 months with single layer closure of hard palate followed by soft closure at 12 months	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>5-year index (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	64	70	-	MD 0.02 higher (0.31 lower to 0.35 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>8-year Goslon Yardstick (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>2</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	61	69	-	MD 0.02 lower (0.32 lower to 0.28 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>10-year Goslon Yardstick (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	62	64	-	MD 0.14 lower (0.51 lower to 0.23 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>5-year Eurocran (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	64	70	-	MD 0.02 higher (0.3 lower to 0.34 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>8-year Eurocran (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	61	69	-	MD 0.02 higher (0.27 lower to 0.31 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>10-year Eurocran (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	62	64	-	MD 0.11 lower (0.46 lower to 0.24 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's teeth at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	Serious <sup>3</sup>	None	51	59	-	MD 0.21 higher (0.34 lower to 0.76 higher)	⊕○○○ VERY LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's bite at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	51	59	-	MD 0.13 higher (0.48 lower to 0.74 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's lip at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	51	59	-	MD 0.09 higher (0.48 lower to 0.66 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
<b>Parental satisfaction of child's nose at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	51	59	-	MD 0.07 lower (0.57 lower to 0.43 higher)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL



Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							Lip and soft palate at 3-4 months followed by hard palate at 12 months	Lip closure at 3-4 months with single layer closure of hard palate followed by soft closure at 12 months	Relative (95% CI)	Absolute		
<b>Parental satisfaction of child's profile at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	51	59	-	MD 0.04 lower (0.57 lower to 0.49 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Huddart and Bodenham index total score at age 5 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	64	70	-	MD 0.09 higher (1.6 lower to 1.78 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>Huddart and Bodenham index total score at age 8 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	61	69	-	MD 0.29 higher (1.79 lower to 2.37 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>ANB angles at age 8 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	60	68	-	MD 0.86 lower (5.55 lower to 3.83 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL
<b>SNA angles at age 8 (better indicated by lower values)</b>												
1	Randomised trials	Very serious <sup>1</sup>	No serious inconsistency	No serious indirectness	No serious imprecision	None	60	68	-	MD 0.84 lower (3.66 lower to 1.98 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

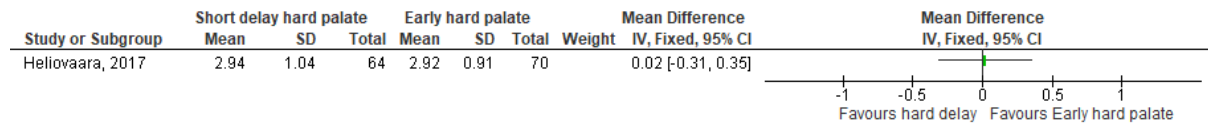
ANB = A point, nasion, B point (cephalometric angle); CI =confidence interval; MD = mean difference; sd = standard deviation; SNA = sella, nasion, A point (cephalometric angle)

<sup>1</sup> High risk of selection and performance bias

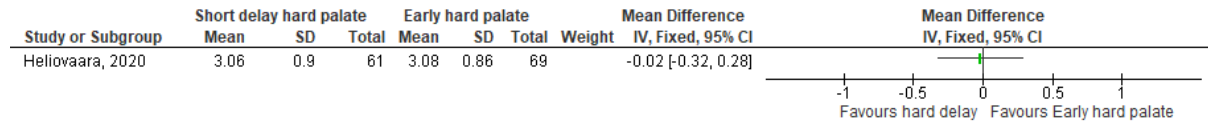
<sup>2</sup> High risk of selection, attrition and performance bias

<sup>3</sup> CIs crossed one of the default markers of clinical importance (0.5 x sd of control group)

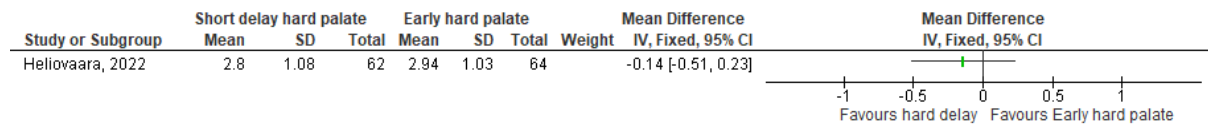
**Figure 48: Forest plot for 5-year index [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



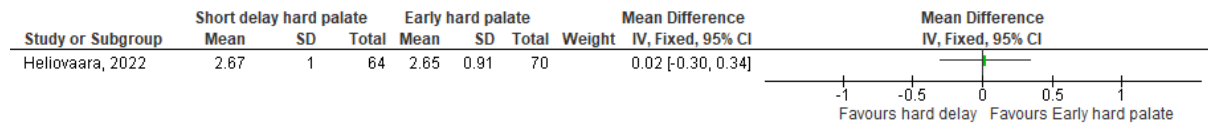
**Figure 49: Forest plot for 8-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



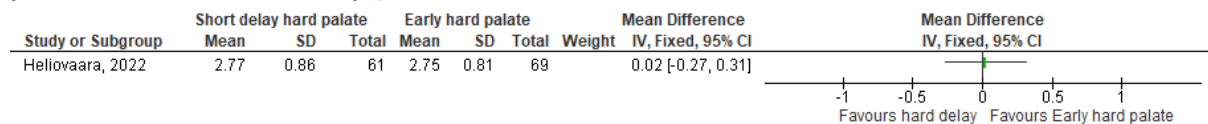
**Figure 50: Forest plot for 10-year Goslon Yardstick [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



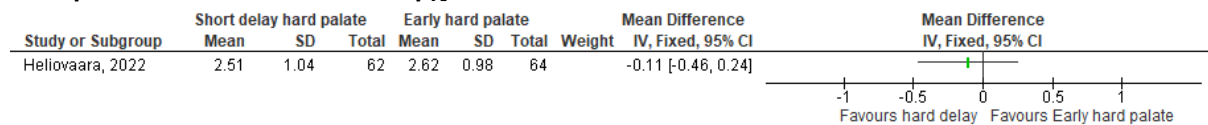
**Figure 51: Forest plot for 5-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



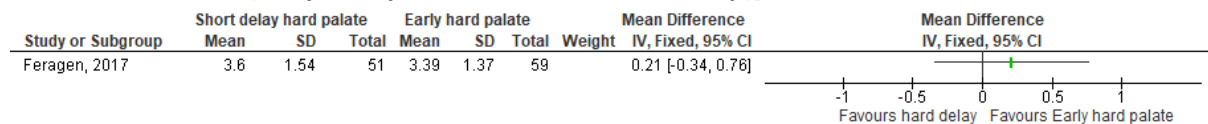
**Figure 52: Forest plot for 8-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



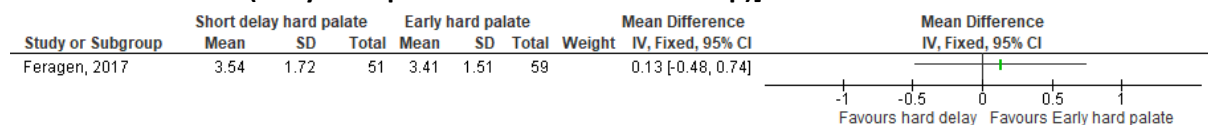
**Figure 53: Forest plot for 10-year Eurocran [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



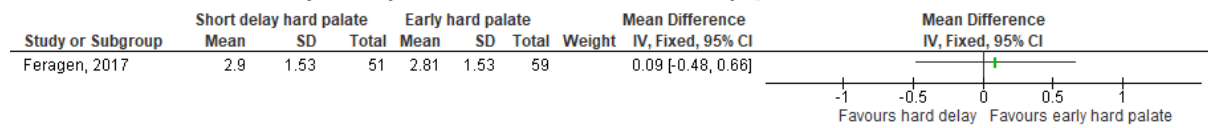
**Figure 54: Forest plot for parental satisfaction of child's teeth at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



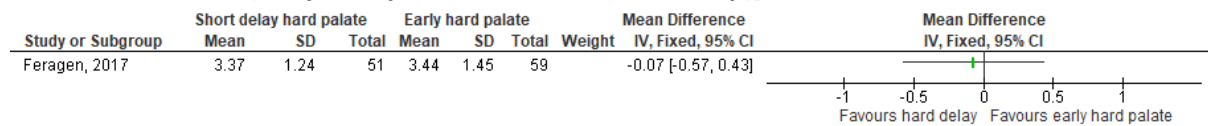
**Figure 55: Forest plot for parental satisfaction of child's bite at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



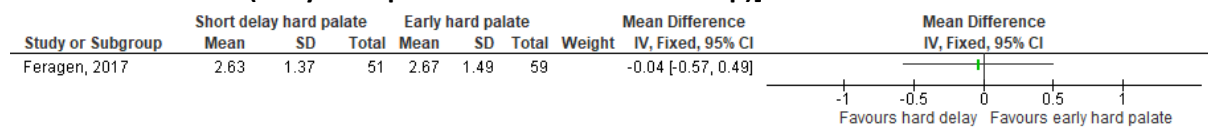
**Figure 56: Forest plot for parental satisfaction of child’s lip at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



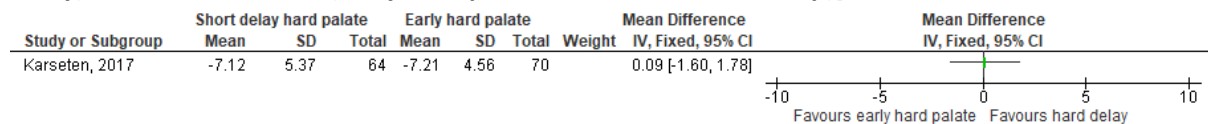
**Figure 57: Forest plot for parental satisfaction of child’s nose at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



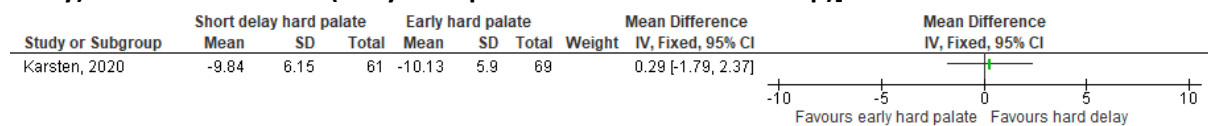
**Figure 58: Forest plot for parental satisfaction of child’s profile at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



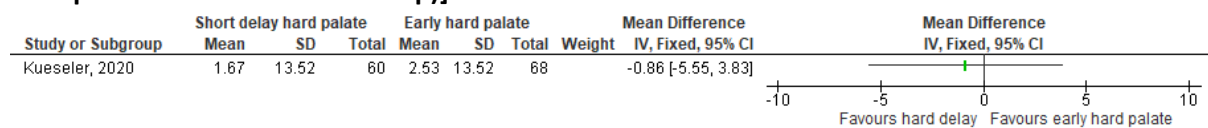
**Figure 59: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 5 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



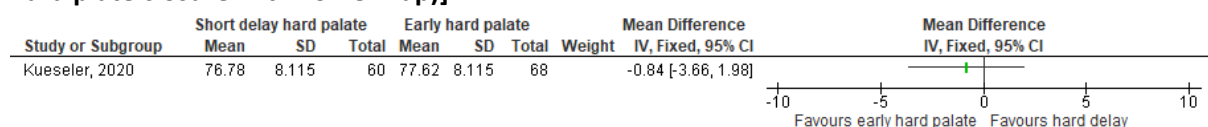
**Figure 60: Forest plot for Huddart and Bodenham Index total score at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



**Figure 61: Forest plot for ANB angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



**Figure 62: Forest plot for SNA angles at age 8 [treatment 1 (hard delay) versus treatment 3 (early hard plate closure with vomer flap)]**



ANB = A point, nasion, B point (cephalometric angle) ; CI = confidence interval; IV – inverse variance; SD = standard deviation; SNA = sella, nasion, A point (cephalometric angle)

**Q7. What is the most effective surgical technique for children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate?**

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 7. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if no SRs of RCTs were successfully identified) were sought that compared hard palate reconstruction and intravelar veloplasty with a specific incision and operative technique of veloplasty (e.g., Kriens, Sommerlad, Furlow, vomer flap) compared to another specific technique in children aged 24 months or under with cleft formation in the area of the hard and soft palate. For a SR to be included, any one of the following outcomes had to be described: 1) HRQoL, 2) frequency of residual perforations depending on the type of cleft according to Veau (I–IV), 3) Pittsburgh Fistula Classification System, 4) influence on maxillary growth (Goslon Yardstick), 5) speech development, or 6) extent of VPI and need of speech therapy (need for speech enhancement measures).

**Results**

Seven eligible SRs were found<sup>23, 24 344, 25-29</sup> which evaluated the effectiveness of surgical techniques in children aged 24 months or under with cleft formation in the area of hard and soft palate. Of these, three were determined to be insufficiently recent,<sup>27-29</sup> two reviews focused on a comparative case study prior to the SR which was descriptive in nature,<sup>23, 25</sup> and one largely included single-arm trials.<sup>24 344</sup> Stein 2019<sup>26</sup> was selected for inclusion based on its recency, its higher number of RCTs than other reviews, and its inclusion of a meta-analysis. The following sections will focus on the results of the SR by Stein 2019.<sup>26</sup>

There were a total of 227 primary studies included within the SR by Stein 2019.<sup>26</sup> Of these, five studies (2%) were RCTs, 15 (7%) were prospective cohort studies, and 207 (91%) were retrospective cohort studies. The included SR<sup>26</sup> did not report any of the ages of patients from the included studies. However, since there was no evidence that the age range in Stein 2019<sup>26</sup> was outside the protocol range, a pragmatic decision was taken to include this SR.<sup>26</sup>

In a frequency count across all included studies, Stein 2019<sup>26</sup> observed that the most common surgical repair techniques were: Bardach palatoplasty (21.2%), von Langenbeck palatoplasty (20.4%) and Furlow double-opposing Z-plasty (20.3%) (see Table 48).

**Table 48: Frequency of surgical repair technique in the included studies from Stein 2019<sup>26</sup>**

Repair technique	Number of participants	
	n	%
Bardach palatoplasty	880	21.2
von Langenbeck palatoplasty	848	20.4
Furlow double-opposing Z-plasty	844	20.3
Veau-Wardill-Kilner V-Y palatoplasty	598	14.4
Vomer flap	179	4.3
Other	802	19.3
N = number of participants		

Stein 2019<sup>26</sup> did not report the protocol outcomes of maxillary growth (Goslon Yardstick), speech development, the Pittsburgh Fistula Classification system or HRQoL. However, postoperative fistula formation and velopharyngeal insufficiency were evaluated.

*Postoperative fistula formation*

Comparisons of the risk of postoperative fistula formation were performed between the four most common surgical techniques: Bardach palatoplasty, von Langenbeck palatoplasty, Furlow double-

opposing Z-plasty and Veau-Wardill-Kilner V-Y palatoplasty. The meta-analysis results performed for the comparison of each surgical technique are presented in Table 49. It was reported that the Furlow double-opposing Z-plasty surgical technique was associated with a statistically significant reduction in postoperative palatal fistula formation compared to both the von Lagenbeck palatoplasty and Veau-Wardill-Kilner V-Y palatoplasty surgical techniques. There were no other significant differences between surgical repair techniques. However, there was a significant reduction in fistula rate when palatoplasty was performed in a single stage as opposed to two stages.

**Table 49: Relative RRs for palatal fistula based on cleft repair technique from Stein 2019<sup>26</sup>**

Surgical techniques	Number of studies	Number of patients	RR (95% CI) for palatal fistula
Furlow versus von Langenbeck	5	788	0.56 (0.39 – 0.79)
Furlow versus Wardill-Kilner	9	575	0.25 (0.12 – 0.52)
Furlow versus Bardach	5	513	1.42 (0.65 – 3.13)
Wardill-Kilner versus von Langenbeck	6	525	0.98 (0.60 – 1.62)
Wardill-Kilner versus Bardach	3	698	0.54 (0.09 – 3.11)
Bardach versus von Langenbeck	5	844	0.80 (0.40 – 1.62)
One-stage versus two-stage repair	5	368	0.42 (0.19 – 0.96)

CI = confidence intervals; RR = risk ratio

#### *Velopharyngeal insufficiency*

Comparisons of the risks of velopharyngeal insufficiency were performed between the four most common surgical techniques: Bardach palatoplasty, von Langenbeck palatoplasty, Furlow double-opposing Z-plasty and Veau-Wardill-Kilner V-Y palatoplasty. The meta-analysis performed for the comparison of each surgical technique is presented in Table 50. It was reported that there was a statistically significant reduction in the risk of developing velopharyngeal insufficiency when using the Furlow double-opposing Z-plasty surgical technique compared to the Bardach palatoplasty technique. Additionally, there were non-significant trends for the Furlow double-opposing Z-plasty surgical technique to reduce the risk of velopharyngeal insufficiency when compared to the von Langenbeck palatoplasty and Veau-Wardill-Kilner V-Y palatoplasty repair techniques. Furthermore, a one-stage cleft palate repair was associated with statistically significant reductions in velopharyngeal insufficiency when compared to a two-stage repair approach.

**Table 50: Relative RRs for VP insufficiency based on cleft repair technique from Stein 2019<sup>26</sup>**

Surgical techniques	Number of studies	Number of patients	RR (95% CI) for VP insufficiency
Furlow versus von Langenbeck	4	765	0.51 (0.19 – 1.36)
Furlow versus Wardill-Kilner	8	460	0.66 (0.32 – 1.35)
Furlow versus Bardach	3	199	0.41 (0.23 – 0.71) <sup>a</sup>
Wardill-Kilner versus von Langenbeck	5	401	0.74 (0.44 – 1.24)
Wardill-Kilner versus Bardach	Insufficient	N/A	N/A
Bardach versus von Langenbeck	Insufficient	N/A	N/A
One-stage versus two-stage repair	8	840	0.55 (0.32 – 0.95)

CI = confidence intervals; N/A = not applicable; RR = risk ratio; VP = velopharyngeal

<sup>a</sup> Note that a RR of 0.25 (0.12 – 0.52) from nine studies was also shown in a figure. No explanation is given in the review for this different result

GRADE tables were not prepared by Stein 2019<sup>26</sup> and insufficient data were available in the review to create new GRADE tables for this report.

#### Risk of bias

Despite five RCTs being included in the SR,<sup>26</sup> only two RCTs were quality assessed using the Cochrane risk of bias tool, which demonstrated very high risk of bias in both studies. Whilst each RCT had low risk of bias for randomisation, allocation concealment, attrition bias and outcome reporting bias, both studies demonstrated either unclear or high risk of both performance and detection bias. The review also assessed the risk of bias for non-randomised surgical, comparative or non-comparative studies, using the Methodological Index for Non-randomised Studies (MINORS) risk of bias tool. Two studies achieved a B grade, whilst the other 28 achieved a C grade.

#### ROBIS assessment

The ROBIS tool revealed a moderate risk of bias (see Appendix 4, Tables 86 to 89). Overall, the SR was conducted well, with an appropriate protocol, an adequate search strategy and satisfactory methodology for data sifting and extraction. However, it is unclear whether all initially included studies were included within the meta-analysis. Failure to include all relevant studies (initially specified) in the meta-analysis, may introduce bias into the review. Additionally, it appears that a vast number of studies have been excluded from the risk of bias assessment with no explanation or reasoning as to why this occurred. Finally, there was a discrepancy between the RR of velopharyngeal discrepancy for Furlow versus Bardach in a Table [where the RR is 0.41 (0.23 to 0.71)] and that in a forest plot [where the RR is 0.25 (0.12 to 0.52)]. No explanation for this is given, though this is not a major concern as the direction of effect in both results is the same, and the magnitude of effects in the Table is conservative.

#### Summary of findings

The findings of this review suggest Furlow double-opposing Z-plasty to be the most effective surgical repair approach for reducing the fistula rates compared to von Langenbeck palatoplasty and Veau-Wardill-Kilner palatoplasty techniques. Furthermore, the Furlow technique is more effective at reducing velopharyngeal rates compared to Bardach palatoplasty. A one-stage repair is also associated with reduced risk of both fistula and velopharyngeal insufficiency compared to a two-stage repair. However, the high risk of bias in all individual studies, alongside the moderate risk of bias in the review, suggests that the results should be interpreted with caution.

#### ***Q8. What surgical technique for aesthetic corrective operations for lip and nose is most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 8. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared surgical corrections of the lip and nose area using a specific technique to surgical corrections of the lip and nose area using another specific technique in children, adolescents and grown-ups with unilateral and bilateral CLP malformations. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) aesthetic and functional parameters (lip competence, e.g., in case of pipe-hole deficiency) or 3) patient satisfaction.

##### Results

No eligible studies were found.

**Q9. At what age are aesthetic corrective operations for lip and nose correction most effective for patients with unilateral and bilateral CLP malformations?**

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 9. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared surgical corrections of the lip and nose area at specific age to surgical corrections of the lip and nose area at another specific age in children, adolescents and grown-ups with unilateral and bilateral CLP malformations. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) aesthetic and functional parameters (lip competence, e.g., in case of pipe-hole deficiency) or 3) patient satisfaction.

**Results**

No eligible SRs were found.

**Q10. Which type of orthodontic therapy is more effective for children and adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation and maxillary retrognathia?**

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 10. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that included at least one of the following two types of orthodontic therapy of maxillary retrognathia: ‘facemask’ or the ‘Alt-RAMEC’ procedure. These needed to be compared to no therapy or each other in children/adolescents during growth with unilateral CLP malformation and maxillary retrognathia. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) occlusion/skeletal discrepancy post-pubertal or 3) burden of care.

**Results**

One eligible SR by Palikaraki 2021<sup>30</sup> was found, which evaluated the effects of ‘facemask’ in patients with UCLP in nine observational studies. This compared ‘facemask’ in children with CLP to 1) untreated children with CLP and 2) untreated children with no CLP. Only the analyses relating to the comparison with untreated children with CLP are included in the current review, to maintain coherence with the protocol. There were seven such studies in Palikaraki 2021,<sup>30</sup> covering the appropriate comparison of ‘facemask’ to no treatment in children with CLP. Five of these studies were included in a meta-analysis. The remaining two studies were not included in the synthesis because of insufficient data, and instead were analysed narratively.

Mean ages in the studies included in Palikaraki 2021<sup>30</sup> ranged from 0.8 to 13.4 years, and the median age was 9.67 years, so the age ranges concorded with the protocol of the current review. Outcomes relevant to the current review protocol included angular and linear cephalometric measurements. Of these, SNA angle indicates if the maxilla is normal, prognathic, or retrognathic, whilst SNB angle indicates if the mandible is normal, prognathic, or retrognathic. Higher SNA angles and a lower SNB angles are regarded as a better result. These two variables were therefore collected as proxies for the protocol outcome of ‘occlusion’. Palikaraki 2021<sup>30</sup> did not specifically state that the participants had maxillary retrognathia, but since facemask would be used specifically for this group, and because some of the outcomes related to occlusion, it would seem sensible to assume that the participants would have had maxillary retrognathia.

Palikaraki 2021<sup>30</sup> did not compare the efficacy of the ‘Alt-RAMEC procedure’ to the ‘facemask’, and so the protocol comparison between ‘facemask’ and ‘Alt-RAMEC’ was not possible. However, in one of the five studies included in the overall Palikaraki 2021<sup>30</sup> meta-analysis between facemask and no treatment, the Hyrax appliance, which is a form of Alt-RAMEC device, was used alongside the

facemask in the treated group (with no separation of results provided). This would be expected to cause serious confounding, making it impossible to evaluate the specific effects of either active device. Fortunately, Palikaraki 2021<sup>30</sup> had stratified their overall meta-analysis into studies where maxillary expansion devices such as the Hyrax were used alongside facemask, and studies where it was not used alongside facemask. The stratum where maxillary expansion was not used alongside facemask contained all remaining four studies, comprising 82 participants in total.

Results of the meta-analyses for the ‘no maxillary expansion’ stratum are provided in Table 51. A greater SNA angle and reduced SNB angle indicate reduced maxillary retrognathia, and therefore improved occlusion. For both outcomes, ‘facemask’ achieved significantly better occlusion indices than the untreated control group. GRADE tables were not prepared by Palikaraki 2021<sup>30</sup> and insufficient data were available in the review to create new GRADE tables for this report.

**Table 51: Meta-analysis results for SNA and SNB measurements for Palikaraki 2021<sup>30</sup>**

Saggital skeletal variables	Facemask patients compared to untreated control group (stratum = without maxillary expansion): WMD (95% CI), I <sup>2</sup>
SNA angle	1.91° (1.25, 2.56), 0%
SNB angle	-1.91° (-2.56, -1.27), 0%
CI – confidence interval; I <sup>2</sup> = heterogeneity measure; SNA = sella, nasion, A point (cephalometric angle); SNB = sella, nasion, B point (cephalometric angle) WMD = weighted mean difference	

Of the two primary studies that were unable to be included in the meta-analysis by Palikaraki 2021<sup>30</sup>, one demonstrated no difference between facemask and no facemask for SNB angle, but a benefit for facemask in terms of an increased SNA angle. However, this study involved concurrent use of the Hyrax device alongside facemask, and so results are inevitably confounded. Results for the other study are not provided, other than a comment that this study used soft tissue measures only.

#### Risk of bias

Risk of bias for the four studies included in the stratum without maxillary expansion were rated moderate (n=2) to serious (n=2). The studies at moderate risk of bias were downgraded for moderate bias due to confounding, detection bias and outcome reporting bias. The studies at serious risk of bias were downgraded for serious bias due to confounding, detection bias and outcome reporting bias.

#### ROBIS assessment

A ROBIS rating of high risk of bias was given to Palikaraki 2021<sup>30</sup> (see Appendix 4, Tables 74 to 77). This was partly due to deficits in ‘domain 1’, where the review protocol was too ambiguous in relation to the interventions allowed. The focus of the review was on the intervention of ‘facemask’, but studies were allowed containing other treatments given alongside ‘facemask’ that had the potential to confound results. This issue was handled well in the meta-analysis through stratification, but a more precise protocol would have prevented studies containing adjunctive treatments to have been included.

#### Summary of findings

‘Facemask’ appears to impart improvements in occlusion, but it is unclear whether the statistically significant effects, which are of low magnitude, are clinically important. Furthermore, the failure to compare to an active comparator limits the scope of interpretations. The lack of randomised trials in Palikaraki 2021<sup>30</sup> confers a limited assurance in the meta-analysis estimates, and the high risk of bias in the SR itself further reduces confidence in review findings.



**Q11. Is transversal expansion with orthodontic appliances before alveolar cleft osteoplasty effective for children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation?**

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 11. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared transversal expansion before alveolar cleft osteoplasty with fixed orthodontic appliances to transversal expansion before alveolar cleft osteoplasty with removable orthodontic appliances or no transversal expansion (undefined transversal expansion or removable transversal expansion may also be compared to no transversal expansion) in children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) transversal relation or 3) occlusion/skeletal discrepancies, or 4) burden of care.

**Results**

No eligible SRs were found.

**Q12. What is the optimal timing of alveolar cleft osteoplasty for children/adolescents with unilateral and bilateral CLP malformation?**

**Selection criteria**

The summary of the protocol for this question is in Table 12. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared alveolar cleft osteoplasty at a specific age/status of the change of teeth with other ages in children/adolescents aged 13 years or under with unilateral and bilateral CLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) placement/integration of the permanent lateral incisors/canine teeth in the dental arch or 3) periodontal situation: a) pocket depth, b) mobility, c) Bergland score.

**Results**

Four SRs were eligible for this question.<sup>31-34</sup> Although the most recently published, the study by de Sa Leitao Pinheiro 2020<sup>31</sup> was not selected for inclusion because the reporting of outcomes was unclear. Pan 2016<sup>34</sup> was also not included because it was the least recent, and the presentation of data was less clear than Kaura 2018<sup>33</sup> and Fahradyan 2019.<sup>32</sup> Both Kaura 2018<sup>33</sup> and Fahradyan 2019<sup>32</sup> provided better reporting of relevant outcomes than the other studies, and because each SR varied in its findings, both have been included in the current review.

Kaura 2018<sup>33</sup> evaluated the optimal timing of alveolar cleft bone grafting for maxillary clefts. Maximum ages in the included studies sometimes exceeded the age limit (13 years) of the current review. However, mean ages were generally under 13 years, and only two studies exceeded this threshold by small margins of 1 and 1.2 years. 17 articles (n=2,463) were included in Kaura 2018<sup>33</sup>, all containing level 4 evidence or higher. Kaura 2018<sup>33</sup> evaluated the association between ‘treatment success’ (defined by the authors of the primary studies) and age of grafting. The outcome of ‘treatment success’ was deemed relevant to the current review’s protocol as it was based on Bergland criteria in 14/17 studies (type I and II were regarded as ‘treatment success’ in 13 studies, although type III was also regarded as a success in one study). The other three studies defined ‘treatment success’ differently. One study defined ‘treatment success’ as eruption of permanent canine dentition, whilst two other defined it based on radiological evaluation.

Table 52 summarises the relationship between age at alveolar osteoplasty and success of therapy.

**Table 52: The relationship between age at alveolar osteoplasty and success of therapy in Kaura<sup>33</sup>**

Study age range in studies (years) (mean (range))	Percentage of patients experiencing success <sup>a</sup> (usually defined as type I or II Bergland score)
NR (8-10)	100
11.7 (8-20)	98 <sup>b</sup>
14.2 (4-21)	97
10 (7.5-14.1)	96
NR (9-11)	96
NR (9-11)	95
NR (NR)	94
12.3 (7-15)	93
NR (NR)	92
8 (7-11)	88
NR (9-12)	86
NR (8-11)	85
9 (7-12)	84
14 (10-27)	82.5
10.5 (8-14)	72
10 (9-11)	55
5.2 (4-7) and 10 (8.5-13)	NR
NR = not reported	
<sup>a</sup> The studies using radiology as a marker of success are not reported by Kaura <sup>33</sup>	
<sup>b</sup> This study used eruption of permanent canine dentition as the measure of success	

Kaura 2018<sup>33</sup> conducted a Pearson correlation between the mean age of grafting and level of success. The R value was not reported, but the correlation was described as ‘not significant’ (P=0.24). This appears to concur with the pattern of results in Table 52, indicating no clear association between the age of grafting and clinical success.

Fahradyan 2019<sup>32</sup> also evaluated the optimal timing of secondary alveolar bone grafting. Eight non-randomised studies were included in the review of Fahradyan 2019,<sup>32</sup> three of which were prospective and five retrospective. Seven of these studies compared early and late bone grafting, whilst one was a single arm study evaluating early grafting alone. Age range was appropriate to the protocol of the current review, with early grafting defined as that occurring at 4-7 years and later grafting defined as that occurring between 8-12 years. Outcomes relevant to the protocol of the current study were bone volume (relates to Bergland score), maxillary permanent canine impaction rate (relates to placement of the incisors) and canine movement (relates to mobility).

Bone volume was only reported by two primary studies (n=163) in Fahradyan 2019.<sup>32</sup> Both studies demonstrated a greater percentage bone volume with early than late grafting (Study 1: Early: 63.3%, Late: 46.2; Study 2: Early: 97.2%; Late: 58.2-92.5%). In both studies these differences were significantly different (P=0.012, 0.025 respectively). The maxillary permanent canine impaction rate was reported by one study (n=60) in Fahradyan 2019.<sup>32</sup> This showed a lower impaction rate in early (14.29%) than late (21.88%) grafting. However, this difference was not significant (P=0.45). Finally, canine movement was reported by one study (n=21) in Fahradyan 2019.<sup>32</sup> No data were given for either mesial/distal or facial/palatal mobility, but it was stated that early and late grafting did not differ in terms of mobility (P=0.39, 0.20 respectively).

GRADE tables were not prepared by Kaura 2018<sup>33</sup> or Fahradyan 2019<sup>32</sup> and insufficient data were available in the review to create new GRADE tables for this report.

### Risk of bias

Neither Kaura 2018<sup>33</sup> nor Fahradyan 2019<sup>32</sup> provided any report of risk of bias for their included studies.

### ROBIS assessment

Kaura 2018<sup>33</sup> was at very high risk of bias (see Appendix 4, Tables 78 to 81). The protocol was ambiguous, the search databases were insufficient, no search strategy was provided, data presentation was poor, no risk of bias assessment was made and there was no synthesis of results.

Fahradyan 2019<sup>32</sup> was also at very high risk of bias (see Appendix 4, Tables 82 to 85). Whilst the protocol was adequate, the search databases were insufficient, no search strategy was provided, data presentation was poor, no risk of bias assessment was made and there was no synthesis of results.

### Summary of findings

There is some evidence that early grafting may lead to greater bone volume development in the cleft. However, this was based on the evaluation of a limited number of primary studies in the SR by Fahradyan 2019.<sup>32</sup> Other outcomes did not suggest any difference between early and late grafting. Confidence in these findings should be regarded as very low because of the lack of any information on the risk of bias of the constituent studies within the SRs<sup>32, 33</sup> and also because of the very high risk of bias in the two SRs<sup>32, 33</sup> themselves.

### ***Q13. Is autologous bone effective as augmentation material in secondary alveolar cleft osteoplasty in patients with unilateral and bilateral cleft lip/palette malformation?***

#### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 13. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared the use of autologous bone material as augmentation material to allogeneic/xenogeneic bone graft substitutes in children during the change of teeth. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, or 2) periodontal situation: a) pocket depth, b) mobility, c) Bergland score.

#### Results

Fourteen eligible SRs were found.<sup>35-46 47, 48</sup> Motamedian 2022<sup>48</sup> was included in the current review on the basis that it was published in 2022, contained a comprehensive selection of studies, and comprehensively reflected the review protocol. Two other very recent reviews<sup>41, 42</sup> were rejected because they were umbrella reviews (review of SRs), which was not in accord with the review protocol. Four other relatively recent reviews<sup>35, 38, 46, 47</sup> were closely considered, but were not superior to the more recent Motamedian 2022<sup>48</sup> in terms of quality or protocol representativeness. Osorio 2020<sup>39</sup>, although recent, lacked a meta-analysis, whilst another recent review<sup>43</sup> lacked a meta-analysis and was poorly reported. None of the other studies<sup>36, 37, 40, 44, 45</sup> were recent, and had no other advantages over Motamedian 2022<sup>48</sup>. Importantly, none of the rejected articles suggested a different pattern of effects to Motamedian 2022.<sup>48</sup>

Motamedian 2022<sup>48</sup> evaluated the efficacy of autologous bone compared to 'regenerative medicine' (allogenic/xenogeneic bone graft substitutes) in patients requiring alveolar cleft reconstruction. Although the title and abstract of the SR<sup>48</sup> did not specify that the population had CLP malformation, the details provided of the individual studies confirmed that the review covered the appropriate clinical population. Ages of patients at the time of intervention were not provided for all studies, but in general the ages provided suggested that the protocol specification of 'during the change of teeth' was adhered to. Outcomes were focussed on alveolar bone formation, and these

were taken as a close proxy to the protocol outcomes of 'Bergland score' and 'pocket depth'. Based on the figures and tables of risk of bias, Motamedian 2022<sup>48</sup> included 15 RCTs, 12 observational studies and seven single arm studies, a total of 34 studies. However, there was a lack of clarity because the review flow diagram indicated that 42 studies had been included. Total numbers of participants were also unclear, as sample sizes were not provided for some studies, but there were at least 1,068 participants included.

The narrative analysis (summary of individual study results) was in relation to the relevant outcome of bone formation (which included any of the following: bone density, bone formation percentage, bone formation volume, bone mineral percentage, alveolar height and some indices for bone formation such as Bergland and Chelsea scales). This narrative analysis was divided into three comparisons: recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rh-BMP2) versus autologous grafts, cell therapy versus autologous grafts and biomaterials versus autologous grafts. For the comparison between rh-BMP2 and autologous grafts, there were conflicting results. Two randomised and three non-randomised studies demonstrated no significant differences in bone formation between rh-BMP2 and autogenous grafts, one randomised study and one non-randomised study showed greater bone formation for rh-BMP2, and one non-randomised study showed greater bone formation for autogenous grafts. For the comparison between cell therapy and autologous grafts, one randomised and three non-randomised studies showed no difference in bone formation between cell therapy and autogenous grafts, two randomised studies and one non-randomised study demonstrated a benefit for cell-therapy, whilst one randomised study reported a benefit for autogenous grafting. For the comparison between autogenous grafts and biomaterials, one non-randomised study showed no difference in bone formation between biomaterials and autogenous graft, but another non-randomised study showed a benefit for autogenous graft. Altogether, the findings across strata did not show a clear pattern of results and made it difficult to suggest that autogenous and allogenic/xenogeneic bone graft substitutes had different effects on bone formation.

The meta-analyses were restricted to five RCTs and two observational studies. Motamedian 2022<sup>48</sup> reported two meta-analyses of four randomised and two non-randomised studies comparing rh-BMP2 and autologous grafts. One meta-analysis of these six studies demonstrated no significant difference between rh-BMP2 and autologous grafts in bone formation *percentage* at 6 months (standardised mean difference (SMD) between rh-BMP2 and autologous grafts = -0.40 (95% CI: -1.21 to 0.41),  $I^2 = 76.03\%$ ). However, another meta-analysis of the same six studies demonstrated significantly poorer bone formation *volume* in rh-BMP2 grafts than autologous grafts at 6 months (SMD between rh-BMP2 and autologous grafts = -0.78 (95% CI: -1.4 to -0.15),  $I^2 < 0.01$ ). It should be noted that Motamedian 2022<sup>48</sup> erroneously reported the SMD values for these two results as positive values, but it was reasoned by the authors of this review that only negative SMDs would concur with the reported CIs and the reported direction of effect for the bone formation volume result.

Additional sub-group analyses, restricted to the four RCTs, were performed comparing rh-BMP1 and autologous grafts. A GRADE table was produced by Motamedian 2022,<sup>48</sup> which has been reproduced in Table 53. This demonstrated no significant differences between the effects of autologous and rh-BMP2 grafts.

**Table 53: GRADE table for bone formation outcomes adapted from Motamedian 2022<sup>48</sup>**

This was restricted to RCT studies only. The SMD values given are standardised differences between BMP-2 and autologous grafts

Outcomes	Anticipated absolute effects <sup>a</sup> (95% CI) SMD between BMP-2 and autologous grafts	Number of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE) <sup>b</sup>
Bone formation % assessed with radiography follow up (mean 6 months)	SMD 0.518 lower (1.854 lower to 0.817 higher)	95 (4)	Moderate <sup>a</sup>
Bone formation volume assessed with radiography follow up (mean 6 months)	SMD 0.658 lower (1.34 lower to 0.023 higher)	35 (3)	Low <sup>a,b</sup>
Bone formation % assessed with radiography follow up (mean 12 months)	SMD 0.467 lower (1.221 lower to 0.287 higher)	28 (2)	Low <sup>a,b</sup>
Bone formation volume assessed with radiography follow up (mean 12 months)	SMD 0.517 lower (1.271 lower to 0.237 higher)	28 (2)	Low <sup>a,b</sup>
Alveolar height assessed with radiography follow up (mean 6 months)	SMD 6.577 lower (19.044 lower to 5.89 higher)	28 (2)	Low <sup>a,b</sup>
Alveolar height assessed with radiography follow up (mean 12 months)	SMD 6.523 lower (18.694 lower to 5.647 higher)	28 (2)	Low <sup>a,b</sup>

BMP-2 = bone morphogenetic protein-2; CI = confidence interval; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; RCT = randomised controlled trial; SMD = standardised mean difference; % = percentage

<sup>a</sup> The evidence was downgraded by one level due to the risk of bias. The studies were assessed as high risk in performance bias domain, and they had unclear risk of bias associated with selection and detection.

<sup>b</sup> The evidence was downgraded by one level due to the imprecision. The total number of patients included in these studies was insufficient.

For the meta-analysis comparing stem cells and autologous grafts, a GRADE table was not provided by Motamedian 2022.<sup>48</sup> However, the results from the meta-analysis of two RCTs showed no significant difference in bone density between stem cells and autologous grafts (SMD = 5.20, 95% CI: -0.45 to 10.86.  $I^2 = 91.55\%$ ).

For the meta-analysis comparing biomaterials and autologous grafts, a GRADE table was also not provided by Motamedian 2022.<sup>48</sup> However, the results from the meta-analysis of two RCTs showed a significant benefit in terms of bone density for biomaterials (SMD = 0.78, 95% CI: 0.137 to 1.42.  $I^2 < 0.01\%$ ).

#### Risk of bias

Risk of bias was rated as high for all 15 RCTs, largely due to unclear methods of random sequence generation, unclear allocation concealment and inadequate blinding of participants and clinical personnel. Risk of bias was rated serious for 11 observational studies and moderate for one, largely based on inadequate control of confounding and outcome reporting bias. The one arm trials were rated as poor to good, although this needs to be interpreted with care as such trials are fundamentally flawed and contain extremely high risk of bias.

## ROBIS assessment

The ROBIS assessment of risk of bias for Motamedian 2022<sup>48</sup> was moderate risk (see Appendix 4, Tables 66 to 69). This was due to deficiencies in ‘domain 4’, specifically in the reporting of the analysis. For example, the direction of point estimate effects was unclear.

## Summary of findings

On the basis of the meta-analyses, Motamedian 2022<sup>48</sup> has demonstrated no clear patterns of effects on bone development between autologous and allogeneic/xenogeneic graft substitutes. On meta-analysis, there were no differences between autologous grafts and rh-BMP2 for bone formation percentage, but there appeared to be benefits for autologous grafts over rh-BMP2 in terms of bone formation volume. However, this was only observed in a meta-analysis which mixed randomised and non-randomised studies together. It could be concluded, therefore, that one explanation for these positive results was the heightened bias inherent in the non-randomised study contingent. In terms of bone density, no differences were observed in the meta-analysis between cell therapy and autologous grafts, but meta-analysis showed that biomaterials had a benefit over autologous grafts. Overall, the evidence weakly suggests that autologous grafts may perform better than rh-BMP2 but not as favourably as biomaterials. The low quality of the included studies, and the flaws in the SR itself suggest that the results from this study should be viewed with caution.

## ***Q14. Is gap closure in upper jaw a reliable solution in case of dental aplasia in patients with unilateral and bilateral CLP malformation?***

### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 14. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared gap closure in upper jaw to dental gap opening and prosthetic therapy/dental implant in upper jaw in children aged 24 months or under with unilateral or bilateral CLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) periodontal situation or 3) occlusion.

### Results

No eligible SRs were found.

## ***Q15. What is the most effective diagnostic method for detecting VP insufficiency for patients with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I?***

### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 15. Systematic reviews of diagnostic accuracy studies were sought that evaluated any of the index tests of 1) auditory-perceptual assessment (e.g. velopharyngeal competence composite score (VPC-sum)), 2) fMRI and/or 3) video fluoroscopy against the reference standard of video nasendoscopy in patients with non-syndromic CLP malformation with velopharyngeal and cleft-type characteristics type I (CTC)I. Included SRs had to cover sensitivity and specificity and/or the C statistic (area under the curve (AUC)).

### Results

No eligible SRs were found.

## ***Q16. What is the most effective form of phonetic-phonological therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I?***

The summary of the protocol for this question is in Table 16. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared different forms of speech therapy to each other or no therapy in children and young people (aged 2 years 6 months to

18) with non-syndromic CLP malformation with velopharyngeal and (CTC)I. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, or 2) pronunciation, 3) hypernasality or 4) velopharyngeal insufficiency/velopharyngeal abnormality (VPI/VPA) in articulation.

### Results

Three eligible studies were found.<sup>49-51</sup> Although Lane 2022<sup>50</sup> and Palomares-Aguilera 2021<sup>51</sup> were significantly more recent than Bessell 2013<sup>49</sup>, Bessel 2013<sup>49</sup> was chosen as the paper for inclusion. This was because Bessell 2013<sup>49</sup> contained one full relevant RCT, in comparison to one pilot RCT in Lane 2022<sup>50</sup> and no RCTs in Palomares-Aguilera 2021.<sup>51</sup> Furthermore, Lane 2022<sup>50</sup> only covered the first 3 years of life.

Bessel 2013<sup>49 1118</sup> comprised 17 papers – six randomised trials and 11 observational studies. However, only a small sub-section of Bessel 2013<sup>49 1118</sup> met all the protocol requirements of the current review. This sub-section, which was analysed separately, comprised a randomised study that evaluated phonological therapy compared to a traditional motor-based articulation therapy in children with cleft palate aged between 3 to 7 years. The relevant outcome was the degree of compensatory articulation disorder (CAD), which could be regarded as a proxy for the protocol outcome of pronunciation.

The result highlighted a reduction in the time taken to correct CAD following a motor approach compared with a purely phonological approach to therapy (SMD: -1.96 (95% CI -2.85 to -1.08)). GRADE tables were not prepared by Bessel 2013<sup>49 1118</sup> and insufficient data were available in the review to create new GRADE tables for this report.

### Risk of bias

Risk of bias evaluation was based upon sequence generation, allocation concealment, method of blinding outcome assessor, completeness of outcome data and reporting of outcome data. The RCT was reported to have an unclear risk of bias due to unexplained sequence generation, unclear allocation concealment, inadequate blinding of outcome assessment and the presence of missing data. The RCT reported complete outcome data and there was no evidence of selective outcome reporting. Overall, this indicates that the study was at very serious risk of bias.

### ROBIS assessment

Bessel 2013<sup>49</sup> was rated as of low risk of bias (see Appendix 4, Tables 90 to 93). The protocol was clear and comprehensive, whilst the search strategy was adequate and well reported, using a wide range of sources. Methodology for reducing bias and inaccuracy in the search, the sift and data extraction was good. Synthesis of results was not required as only one study was relevant.

### Summary of findings

In summary the findings of the review suggest that motor-based therapy improves articulatory disorders when compared to a purely phonological approach among children (aged 3 to 7 years) with UCLP. However, despite the low risk of bias in the review itself, the randomised study that yielded these data was at very serious risk of bias, so these results should be interpreted with care.

### ***Q17. What is the efficacy of Orofacial therapy for children and young people with non-syndromic CLP malformation with VP and (CTC)I and orofacial dysfunctions?***

#### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 17. Systematic reviews of RCTs (or SRs of RCTs if there were no SRs of RCTs) were sought that compared orofacial therapy (for orofacial dysfunctions) using different approaches concepts/apparatus-supported methods (such as gown or faceformer) to each other in children and young people (aged 2 years 6 months to 18) with non-

syndromic CLP malformation with velopharyngeal and (CTC)I and orofacial dysfunction. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, or 2) adequate orofacial functions.

#### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q18. What is the efficacy of speech therapy biofeedback methods for children aged 3 years or above with non-syndromic CLP malformation with VPI, CTC and/or hypernasality?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 18. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared speech therapy biofeedback methods (electropalatography, NasalView/Nasometer, functional magnetic resonance imaging (MRI), video nasendoscopy, ultrasound, continuous positive airways pressure (CPAP)) with each other in children (aged 3 years or above), young people and adults with non-syndromic CLP malformation with velopharyngeal insufficiency, cleft type characteristics and/or hypernasality. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, or 2) pronunciation, 3) hypernasality or 4) VPI/VPA in articulation.

##### Results

Three studies were eligible for this review.<sup>49, 52, 53</sup> Lee 2009<sup>52</sup> was not included because it was the least recent, and contained only one RCT where the outcomes did not directly relate to the protocol outcomes, whilst Neumann 2012<sup>53</sup> was not included because it contained only level 4 evidence. Bessel 2013<sup>49</sup> was chosen for inclusion because it was the most recently published systematic review, and contained two RCTs with relevant outcomes.

Bessel 2013<sup>49 1118</sup> comprised 17 papers – six randomised trials and 11 observational studies. However, only a small sub-section of Bessel 2013<sup>49 1118</sup> met all the protocol requirements of the current review. Bessel 2013<sup>49</sup> included a section evaluating speech therapy feedback methods, which were analysed separately. It contained two relevant RCTs, comprising children with UCLP at ages that fitted with the protocol of the current review. The total number of participants in these studies was 29. These studies compared EPG to conventional therapy with no visual feedback, and nasendoscopy with feedback to nasendoscopy without feedback. Outcomes covered in these studies were the ability to pronounce ‘s’ and ‘t’, and also the degree of CAD, which could be regarded as a proxy for the protocol outcome of pronunciation.

One of the RCTs indicated that EPG may improve pronunciation of ‘s’ (OR: 10.7 (95% CI: 0.4 to 287.8)) and ‘t’ (OR: 3.3 (0.2 to 54.5)) compared with no visual feedback. These results need to be interpreted carefully, as they were very imprecise and therefore consistent with sampling error, but this should not be surprising given the small study sample size of only 12 participants. Another RCT suggested that nasoendoscopy combined with feedback reduced CAD (OR: 96.3 (3.4 to 2715.3)) compared to nasoendoscopy without feedback. This was also a small study of only 17 participants, increasing the size of CIs, but despite this the magnitude of effect was sufficient to demonstrate a statistically significant effect. GRADE tables were not prepared by Bessel 2013<sup>49 1118</sup> and insufficient data were available in the review to create new GRADE tables for this report.

##### Risk of bias

Bessel 2013<sup>49</sup> evaluated the risk of bias of the two relevant RCTs. An overall risk of bias rating was not given but both were rated as ‘unclear’ for sequence generation and allocation concealment, and as ‘low risk’ for attrition bias and outcome reporting bias. For detection bias, one RCT was rated as unclear and the other as ‘high risk’. A rating for performance bias was not provided but the nature of



the interventions means that both would have high risk of bias for this, as blinding of participants and intervention providers would be impossible. Given that an unclear rating usually indicates that a positive methodological strategy was not undertaken, both RCTs should be rated as having very serious risk of bias overall.

#### ROBIS assessment

Bessel 2013<sup>49</sup> was rated as low risk of bias (see Appendix 4, Tables 90 to 93). The protocol was clear and comprehensive, whilst the search strategy was adequate and well reported, using a wide range of sources. Methodology for reducing bias and inaccuracy in the search, the sift and data extraction was good. Synthesis of results was carried out appropriately.

#### Summary of findings

The evidence supporting the use of EPG is weak, as the effects were imprecise. There is stronger evidence supporting nasendoscopy feedback. Notwithstanding the quality of the SR itself, evidence for both treatments was based on RCTs at very serious risk of bias, so these results should be interpreted with care.

#### ***Q19. What is the optimal timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with non-syndromic CLP to prevent/reduce VPI?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 19. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared cleft palate closure – at a specific age to closure at other ages in children aged 24 months or under with non-syndromic CLP malformation with VPI. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) speech result, 3) persistence of VPI, or 4) complications.

##### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q20. What is the efficacy of different types of drainage tube for new-borns with CLP and tympanic effusions before and after primary veloplasty?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in **Table 20**. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared different types of drainage tubes to each other in new-borns with CLP and tympanic effusions before and after primary veloplasty. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) therapy success, 3) recurrence frequency, or 4) frequency of secondary diseases requiring therapy.

##### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q21. What are reasonable control intervals for new-borns with CLP with tympanic effusions before and after primary veloplasty?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 21. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared different control intervals (how often do the patients need to be examined after paracentesis/tympanic drainage) to each other in new-borns with CLP with tympanic effusions before and after primary veloplasty.

Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) therapy success, 3) recurrence frequency or 4) frequency of secondary diseases requiring therapy.

#### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q22. What is the effect of different surgical techniques of cleft palate closure for new-borns with CLP on middle ear ventilation/hearing capacity?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 22. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared different types of surgical technique for cleft palate closure to each other in new-borns with CLP with velar cleft. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) physiological middle ear ventilation, 3) hearing impairment/loss or 4) permanent impairment.

#### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q23. What is the effect of different timing of cleft palate closure for children aged 24 months or under with CLP on hearing capacity and middle ear ventilation?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in **Table 23**. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared specific ages for cleft palate closure to other ages in children aged 24 months or under with CLP malformation and velum cleft. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) physiological middle ear ventilation, 3) hearing impairment/loss or 4) permanent impairment.

#### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q24. Which diagnostic measure or therapeutic intervention should take place for patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 24. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared any different types of therapeutic intervention or diagnostic measure to each other in new-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, or 2) frequency of secondary diseases needing therapy.

#### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q25. What is the efficacy of different timings of therapeutic intervention for new-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 25. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared immediate therapeutic intervention to a delay in intervention until after first reconstructive surgery in new-born patients with CLP with conspicuous hearing screening and tympanic effusion at birth. Included systematic reviews

had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, or 2) frequency of secondary diseases needing therapy.

#### Results

No eligible SRs were found.

#### **Q26. What is the most effective form of airway protection for patients undergoing surgical correction of CLP?**

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 26. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared airway protection by means of intubation to airway protection by means of a laryngeal mask in children aged 24 months or under undergoing surgical correction of CLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, or 2) airway complications (such as difficult intubation, impossible intubation, bronchospasm, laryngospasm, re-intubation, hypoxaemia, aspiration, stridor, or bleeding in the airway).

#### Results

No eligible SRs were found.

#### **Q27. What is the most effective form of nerve blockade for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?**

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 27. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared unilateral or bilateral suprazygomatic nerve block to traditional infraorbital nerve blockade or placebo or non-blockade in children aged 24 months or under undergoing surgical correction CLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) post operative pain, 3) post-operative administration of analgesics, 4) emergence delirium, or 5) PONV.

#### Results

Three eligible SRs were found.<sup>54-56</sup> Morzycki 2022<sup>56</sup> was included in the current review on the basis that it was published in 2022, and contained a more comprehensive selection of studies than the other two SRs. The inclusion criterion for age in Morzycki 2022<sup>56</sup> allowed patients up to 18 years of age, which exceeds the scope of the current review. Although the mean age of those undergoing cleft lip repair was 23.67 months, implying that almost half of the participants might be over the protocol maximum age of 24 months, the mean age of patients undergoing cleft *palate* repair was only 16.61 months. As results relating to suprazygomatic maxillary nerve block were only provided for cleft *palate* repair, Morzycki 2022<sup>56</sup> was deemed to fit the protocol.

Morzycki 2022<sup>56</sup> evaluated the effectiveness of different pain management methods in paediatric patients undergoing CLP repair. For the eligible cohort of children with cleft palate, Morzycki 2022<sup>56</sup> included 17 RCTs and 10 non-randomised studies, which comprised 1,445 patients. Of these, nine studies compared suprazygomatic nerve block to traditional infraorbital nerve blockade or placebo. It is unclear which of these studies used unilateral or bilateral blocks, and the level of evidence of these studies was not reported. One additional study compared suprazygomatic block to greater palatine nerve block, but this has not been included in the current report, as the comparator contravenes the protocol.

Outcomes covered by the Morzycki 2022<sup>56</sup> that concurred with the outcomes in the review protocol were: time to first analgesia, where six studies provided individual data comparing suprazygomatic

maxillary nerve block to a variety of comparators (see Table 54); quantity of opioids given, where a meta-analysis of five studies provided data comparing suprazygomatic maxillary nerve block to acetaminophen (see Table 55); and post-operative emesis (see Table 56), where there was no report of the number of studies included. Results for these outcomes from Morzycki 2022<sup>56</sup> have been summarised in Tables 54 to 56 below. Suprazygomatic maxillary nerve block demonstrated a longer latency to first opioid use compared to comparators, a reduced quantity of opioids required compared to comparators, and a reduced emesis rate compared to comparators.

**Table 54: Time to first analgesia for cleft palate repair**

Intervention	Comparator	Result provided in narrative review	Comments
Suprazygomatic maxillary nerve block	Diclofenac	Suprazygomatic maxillary nerve block had superior latency to first opioid use compared to diclofenac (95% CI = 582.4–819.3, p <0.0001)	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> This is based on a single study (unknown if RCT).
Suprazygomatic maxillary nerve block	Rectal acetaminophen	Suprazygomatic maxillary nerve block had superior latency to first opioid use compared to rectal acetaminophen (95% CI = 612.4 – 849.3, p <0.0001)	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> This is based on a single study (unknown if RCT).
Suprazygomatic maxillary nerve block	Combined rectal acetaminophen and diclofenac	Suprazygomatic maxillary nerve block had superior latency to first opioid use compared to combined rectal acetaminophen and diclofenac (95% CI = 534.4 to 771.3, p <0.0001)	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> This is based on a single study (unknown if RCT).
Suprazygomatic maxillary nerve block	IV morphine	Suprazygomatic maxillary nerve block had superior latency to first opioid use compared to IV morphine (95% CI = 304.2 to 571.5, p <0.0001)	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> This is based on a single study (unknown if RCT).
Suprazygomatic maxillary nerve block	IV codeine	Suprazygomatic maxillary nerve block had superior latency to first opioid use compared to IV codeine (95% CI = 379.2 to 646.5, p <0.0001)	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> This is based on a single study (unknown if RCT).
Suprazygomatic maxillary nerve block	IV pethidine	Suprazygomatic maxillary nerve block had superior latency to first opioid use compared to IV pethidine (95% CI = 634.0 to 888.1, p <0.0001)	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> This is based on a single study (unknown if RCT).
Suprazygomatic maxillary nerve block	Local cleft palate infiltration	Suprazygomatic maxillary nerve block had superior latency to first opioid use compared to local cleft palate infiltration (95% CI = 155.5 to 530.1, p <0.0001).	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> This is based on a single study (unknown if RCT).

CI – confidence interval; p = P value; RCT = randomised controlled trial

**Table 55: Quantity of opioids given for cleft palate repair**

Intervention	Comparator	Result provided in narrative review	Comments
Suprazygomatic maxillary nerve block	Acetaminophen	Children treated with suprazygomatic maxillary nerve block received significantly less opioids post-operatively relative to acetaminophen alone (95% CI: 0.5073 - 1.003, p <0.0001).	The units of the CI and the mean difference value are not provided by Morzycki 2022. <sup>56</sup> The sign of the CI results has been switched to reflect the differing order of intervention and comparator between Morzycki 2022 <sup>56</sup> and the current review. This result appears to be based on a meta-analysis of five studies This is based on a single study (it is unknown what proportion were RCTs).
CI – confidence interval; p = P value; RCTs = randomised controlled trials			

**Table 56: Emesis for cleft palate repair**

Intervention	Comparator	Result provided in narrative review	Comments
Suprazygomatic maxillary nerve block	-	1% rate of emesis	These are one-arm data. Data from comparators (from other studies) suggests that bilateral maxillary nerve block had lower emesis than IM codeine (5%).
CI – confidence interval; p = P value			

GRADE tables were not prepared by Morzycki 2022<sup>56</sup> and insufficient data were available in the review to create new GRADE tables for this report.

#### Risk of bias

Risk of bias for the studies providing suprazygomatic maxillary nerve block were not provided in Morzycki 2022.<sup>56</sup>

#### ROBIS assessment

ROBIS assessment yielded a rating of high risk of bias (see Appendix 4, Tables 70 to 73). The main limitations were very poor reporting of the nature of the data that had been used. For example, it was unclear if the articles covering suprazygomatic nerve block were randomised or non-randomised. Risk of bias was not included for any of the articles covering suprazygomatic nerve block.

#### Summary of findings

The review findings by Morzycki 2022<sup>56</sup> suggested that suprazygomatic maxillary nerve block led to lower levels of pain and emesis than comparators, but the lack of information on the risk of bias of the included studies, along with the very poor reporting of the review, makes a confident interpretation of these results difficult:

#### **Q28. Is perioperative administration of tranexamic acid effective for children under 24 months undergoing surgical correction of CLP?**

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 28. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought for papers comparing perioperative

administration of tranexamic acid to placebo or no administration in children aged 24 months or under undergoing surgical correction of CLP malformation. Systematic reviews had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) transfer to intensive care unit (tICU), 3) time until discharge from hospital, or 4) perioperative complications (especially bleeding).

#### Results

No eligible SRs were found.

#### ***Q29. Is a fixed prosthetic restoration more effective than a removable prosthetic restoration for adult patients with CLP?***

##### Selection criteria

The summary of the protocol for this question is in Table 29. Systematic reviews of RCTs (or SRs of observational studies if there were no SRs of RCTs) were sought that compared fixed prosthetic restorations (crown, bridge, implant-supported denture, adhesive bridge, digitally fabricated denture) to removable prosthetic restorations adults with CLP malformation. Included SRs had to cover at least one of the following outcomes: 1) HRQoL, 2) Oral HRQoL, or 3) survival of restorations (loss of restoration, failure, annual failure rate).

#### Results

No eligible SRs were found.

## DISCUSSION

### SUMMARY OF MAIN FINDINGS

The review of SRs was only able to find relevant data for eight of the 29 questions. These data were generally of low quality but suggested that certain treatment approaches may be preferable to others. For children aged 24 months or under with CLP malformations, it was found that GPP may not have clinical benefits, Furlow double-opposing Z-plasty may be more effective at reducing the fistula rates than von Langenbeck palatoplasty and Veau-Wardill-Kilner palatoplasty techniques, and that the Furlow technique may also be more effective at reducing velopharyngeal incompetency rates. In addition, suprazygomatic maxillary nerve block may lead to lower levels of pain and emesis than comparators during surgery.

For older children with CLP malformations, facemask appears to impart improvements in occlusion during the period of growth, but the clinical importance of the effects is not clear. There is also some evidence that early alveolar graft osteoblasty may lead to greater bone volume development in the cleft in children aged 13 or under. There appear to be no clear differences in effects on bone development caused by autologous grafts and allogeneic/xenogeneic graft substitutes for children at the change of teeth. Motor-based speech and language therapy may improve articulatory disorders when compared to a purely phonological approach among children aged 3 to 7 years. In terms of feedback-based speech and language therapy, the evidence supporting the use of EPG is weak, and there is stronger evidence supporting nasendoscopy feedback.

No SR evidence was found for the other 21 questions, that covered areas such as effectiveness of primary surgical technique and timing, the staging of repairs, orthodontic therapy, gap closure, drainage tubes, airway protection, tranexamic acid and fixed prosthetic restorations. Two of these 21 unanswered questions had been designated as priority questions, and so an attempt was made to answer these two questions with a review of RCTs. One of these questions covered primary surgical repair of the lip and nose, and the other covered staging of lip/nose and hard/soft palate repair.

For primary surgical repair of the lip and nose, several approaches were compared for aesthetic outcomes in pairwise RCTs. Millard's approach may be similar to the Tennison/Randall and Brauer's approaches and might be superior to the LeMesurier technique. However, Millard's approach does not appear to be as useful as Fisher's technique, the Cronin's technique or a combined Millard/Cronin approach. The Fisher's technique is also superior to the Mohler technique. A NMA was not undertaken as this had not been part of an a-priori plan. Even so, the lack of closed loops in the network would probably have reduced the usefulness of an NMA. All of these RCT findings are highly uncertain, as the quality of evidence is very low.

The staging of lip/nose and hard/soft palate repair was compared in the SCANDCLEFT trials. In terms of maxillary growth and aesthetic outcomes, these trials showed that simultaneous hard and soft palate closure may be superior to a short delay in hard palate closure, but that early hard palate closure with vomer flap and a short delay in hard palate closure may not differ in their effects. Again, all of these RCT findings are highly uncertain as the quality of evidence is very low.

### COMPARISON WITH OTHER REVIEWS

To our knowledge, there have been no other umbrella reviews attempting to cover the same scope of questions in the field of CLP malformation management.

#### STRENGTHS, LIMITATIONS, AND UNCERTAINTIES

There were several strengths of this SR. The clinical relevance of the 29 questions was optimised by being developed by a team of expert clinicians, and all questions were therefore important and relevant to current clinical practice. All questions were precisely defined by pre-hoc protocols so that all reviewer actions during searching, sifting and analysis were based on decisions planned prior to having seen any data. This approach will have minimised reviewer bias and will therefore have optimised the rigour of the review. Only minimal post-hoc changes were made to protocols, and none of these were judged to have affected the risk of bias of collected evidence. Where possible, optimal reviewing methodologies were employed, such as the use of two reviewers working independently, as well as the use of ROBIS for SR appraisal, and GRADE for primary study appraisal. Furthermore, meta-analysis of primary data was based on the methods of the Cochrane handbook.

However, this review had some limitations. The focus on reviewing SRs was problematical because few of the protocol questions were matched by eligible SRs. In addition, only one SR per question was routinely selected for review. This approach was designed to permit a clearer message and to avoid double counting of data from overlapping primary studies but carried the risk of reviewer bias arising from preferential selection based on findings. However, this risk was minimised by a pre-planned procedure for selection, as well as the selection of more than one review if there were variations in findings.

#### RECOMMENDATIONS FOR FURTHER RESEARCH

Further work should aim to perform SRs of the primary literature for all 29 clinically relevant questions, rather than relying on SRs of SRs. Although more resource-heavy, such an approach should lead to an improved yield of data, as well as a greater confidence in findings.



## CONCLUSIONS

The SR evidence is currently unable to provide answers to many of the important questions. In the areas where relevant SR evidence was found, the low quality of the SRs, in combination with the low quality of evidence contained within them, made interpretation of findings difficult.

For the two questions where RCTs were sought, a higher resolution of findings was possible. However, the poor quality of the RCTs reduced the certainty of conclusions.

## REFERENCES

- [1] Vyas T, Gupta P, Kumar S, Gupta R, Gupta T, Singh HP. Cleft of lip and palate: a review. *J Family Med Prim Care* 2020; 9(6):2621-5
- [2] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. *PRESS - Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Explanation and Elaboration (PRESS E&E) [Internet]*. Ottawa: CADTH, 2016 [accessed 16.11.20] Available from: <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence/press>
- [3] McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline statement. *J Clin Epidemiol* 2016; 75:40-6
- [4] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366:l4898
- [5] Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355:i4919
- [6] Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158(4):280-6
- [7] Deshmukh M, Vaidya S, Deshpande G, Galinde J, Natarajan S. Comparative evaluation of esthetic outcomes in unilateral cleft lip repair between the mohler and fisher repair techniques: a prospective, randomized, observer-blind study. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; 77(1):182.e1-182.e8
- [8] Gadre P, Borle R, Rudagi BM, Bhole N, Yadav A. Comparison between millard's rotational advancement flap and tennison-randall flap techniques for surgical correction of unilateral cleft lip deformity *Austin J Otolaryngol* 2016; 3(3):1081
- [9] Adetayo AM, Adetayo MO, Adeyemo WL, James OO, Adeyemi MO. Unilateral cleft lip: evaluation and comparison of treatment outcome with two surgical techniques based on qualitative (subject/guardian and professional) assessment. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2019; 45(3):141-51
- [10] De Silva Amaratunga NA. Combining millard's and cronin's methods of unilateral cleft lip repair - a comparative study. *Asian J Oral Maxillofac Surg* 2004; 16(1):5-9
- [11] ElMaghraby MF, Ghozlan NA, Ashry MH, Abouarab MH, Farouk A. Comparative study between Fisher anatomical subunit approximation technique and Millard rotation - advancement technique in unilateral cleft lip repair. *Alexandria J Med* 2021; 57(1):92-102
- [12] Holtmann B, Wray RC. A randomized comparison of triangular and rotation-advancement unilateral cleft lip repairs. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71(2):172-9
- [13] Shah SAH, Aslam MT, Zulfiqar MS, Mehmood T, Mehmood MT, Ahmed M. Comparison of outcomes of millard's rotational advancement flap and fisher's techniques for surgical correction of unilateral cleft lip deformity. *Pakistan J Med Health Sci* 2022; 16(4):334-6
- [14] Amaratunga NA. A comparison of Millard's and LeMesurier's methods of repair of the complete unilateral cleft lip using a new symmetry index. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46(5)
- [15] El-Ashmawi NA, ElKordy SA, Salah Fayed MM, El-Beialy A, Attia KH. Effectiveness of gingivoperiosteoplasty on alveolar bone reconstruction and facial growth in patients with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2019; 56(4):438-53
- [16] Heliövaara A, Kuseler A, Skaare P, Shaw W, Molsted K, Karsten A, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 6. Dental arch relationships in 5 year-olds. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):52-7
- [17] Heliövaara A, Skaare P, Kuseler A, Shaw W, Molsted K, Karsten A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate. Dental arch relationships in 8 year-olds. *Eur J Orthod* 2020; 42(1):1-7

- [18] Heliövaara A, Kuseler A, Skaare P, Bellardie H, Molsted K, Karsten A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: comparison of dental arch relationships and dental indices at 5, 8, and 10 years. *Eur J Orthod* 2022; 44(3):258-67
- [19] Feragen KB, Semb G, Heliövaara A, Lohmander A, Johannessen EC, Boysen BM, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 10. Parental perceptions of appearance and treatment outcomes in their 5-year-old child. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):81-7
- [20] Karsten A, Marcusson A, Hurmerinta K, Heliövaara A, Kuseler A, Skaare P, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 7. Occlusion in 5 year-olds according to the Huddart and Bodenham index. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):58-63
- [21] Karsten A, Marcusson A, Rizell S, Chalien MN, Heliövaara A, Kuseler A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: occlusion in 8-year-olds according to the Modified Huddart and Bodenham index. *Eur J Orthod* 2020; 42(1):15-23
- [22] Kuseler A, Molsted K, Marcusson A, Heliövaara A, Karsten A, Bellardie H, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: maxillary growth at eight years of age. *Eur J Orthod* 2020; 42(1):24-9
- [23] Rossell-Perry P, Romero-Narvaez C, Olivencia-Flores C, Marca-Ticona R, Herencia Anaya M, Pumamango Cordova J, et al. Effect of nonradical intravelar veloplasty in patients with unilateral cleft lip and palate: a comparative study and systematic review. *J Craniofac Surg* 2021; 32(6):1999-2004
- [24] Vandenberg K, Castle M, Qeadan F, Kraai T. Oronasal fistula incidence associated with vomer flap repair of cleft palate: a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 58(8):957-65
- [25] Napoli JA, Vallino LD. Treating velopharyngeal inadequacy using bilateral buccal flap revision palatoplasty. *Perspect ASHA Spec Interest Groups* 2019; 4(5):878-92
- [26] Stein MJ, Zhang Z, Fell M, Mercer N, Malic C. Determining postoperative outcomes after cleft palate repair: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019; 72(1):85-91
- [27] Salimi N, Aleksejuniene J, Yen EHK, Loo AYC. Fistula in cleft lip and palate patients-a systematic scoping review. *Ann Plast Surg* 2017; 78(1):91-102
- [28] Bykowski MR, Naran S, Winger DG, Losee JE. The rate of oronasal fistula following primary cleft palate surgery: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2015; 52(4):e81-7
- [29] Timbang MR, Gharb BB, Rampazzo A, Papay F, Zins J, Doumit G. A systematic review comparing Furlow double-opposing Z-plasty and straight-line intravelar veloplasty methods of cleft palate repair. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134(5):1014-22
- [30] Palikaraki G, Makrygiannakis MA, Zafeiriadis AA, Benetou V, Sanoudos M, Bitsanis I, et al. The effect of facemask in patients with unilateral cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod* 2021; 43(1):69-79
- [31] de Sa Leitao Pinheiro FH, Drummond RJ, Frota CM, Bartzela TN, Dos Santos PB. Comparison of early and conventional autogeneous secondary alveolar bone graft in children with cleft lip and palate: a systematic review. *Orthod Craniofac Res* 2020; 23(4):385-97
- [32] Fahradyan A, Tsuha M, Wolfswinkel EM, Mitchell KAS, Hammoudeh JA, Magee W. Optimal timing of secondary alveolar bone grafting: a literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; 77(4):843-9
- [33] Kaura AS, Srinivasa DR, Kasten SJ. Optimal timing of alveolar cleft bone grafting for maxillary clefts in the cleft palate population. *J Craniofac Surg* 2018; 29(6):1551-7
- [34] Pan W, Wu C, Yang Z, Duan Z, Su Z, Wang P, et al. Secondary alveolar bone grafting and iliac cancellous bone harvesting for patients with alveolar cleft. *J Craniofac Surg* 2016; 27(4):883-91

- [35] da Rosa WLO, da Silva TM, Galarca AD, Piva E, da Silva AF. Efficacy of rhBMP-2 in cleft lip and palate defects: systematic review and meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2019; 104(2):115-29
- [36] Wu C, Pan W, Feng C, Su Z, Duan Z, Zheng Q, et al. Grafting materials for alveolar cleft reconstruction: a systematic review and best-evidence synthesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; 47(3):345-56
- [37] Kamal M, Ziyab AH, Bartella A, Mitchell D, Al-Asfour A, Holzle F, et al. Volumetric comparison of autogenous bone and tissue-engineered bone replacement materials in alveolar cleft repair: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018; 56(6):453-62
- [38] Scalzone A, Flores-Mir C, Carozza D, d'Apuzzo F, Grassia V, Perillo L. Secondary alveolar bone grafting using autologous versus alloplastic material in the treatment of cleft lip and palate patients: systematic review and meta-analysis. *Prog Orthod* 2019; 20(1):6
- [39] Osorio CC, Escobar LM, González MC, Gamboa LF, Chambrone L. Evaluation of density, volume, height and rate of bone resorption of substitutes of autologous bone grafts for the repair of alveolar clefts in humans: a systematic review. *Heliyon* 2020; 6(9):e04646
- [40] Guo J, Li C, Zhang Q, Wu G, Deacon SA, Chen J, et al. Secondary bone grafting for alveolar cleft in children with cleft lip or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 6. Art. No.: CD008050. DOI: 10.1002/14651858.CD008050.pub2
- [41] Francisco I, Paula AB, Oliveiros B, Fernandes MH, Carrilho E, Marto CM, et al. Regenerative strategies in cleft palate: an umbrella review. *Bioengineering* 2021; 8(6):03
- [42] Sales PHdH, Oliveira-Neto OB, de Lima FJC, Carvalho AdAT, Leao JC. Effectiveness of rhBMP-2 versus iliac autogenous bone graft in reconstructive surgery of cleft patients: an umbrella review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2022; 60(6):723-30
- [43] Ravlyk L, Alawami S, Al-Jewair T. Secondary alveolar bone graft using recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rh-BMP2) may be as efficacious as autologous grafting in unilateral cleft lip and palate patients. *J Evid Based Dent Pract* 2020; 20(2):101417
- [44] Janssen NG, Weijs WLJ, Koole R, Rosenberg AJWP, Meijer GJ. Tissue engineering strategies for alveolar cleft reconstruction: a systematic review of the literature. *Clin Oral Investig* 2014; 18(1):219-26
- [45] van Hout WMMT, Mink van der Molen AB, Breugem CC, Koole R, Van Cann EM. Reconstruction of the alveolar cleft: can growth factor-aided tissue engineering replace autologous bone grafting? A literature review and systematic review of results obtained with bone morphogenetic protein-2. *Clin Oral Investig* 2011; 15(3):297-303
- [46] Uribe F, Alister JP, Zaror C, Olate S, Farina R. Alveolar cleft reconstruction using morphogenetic protein (rhBMP-2): a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2020; 57(5):589-98
- [47] Xiao WL, Jia KN, Yu G, Zhao N. Outcomes of bone morphogenetic protein-2 and iliac cancellous bone transplantation on alveolar cleft bone grafting: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2020; 73(6):1135-42
- [48] Motamedian SR, Mohaghegh S, Lakmazaheri E, Ahmadi N, Kouhestani F. Efficacy of regenerative medicine for alveolar cleft reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Curr Stem Cell Res Ther* 2022; 17(5):446-65
- [49] Bessell A, Sell D, Whiting P, Roulstone S, Albery L, Persson M, et al. Speech and language therapy interventions for children with cleft palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2013; 50(1):e1-17
- [50] Lane H, Harding S, Wren Y. A systematic review of early speech interventions for children with cleft palate. *Int J Lang Commun Disord* 2022; 57(1):226-45
- [51] Palomares-Aguilera M, Inostroza-Allende F, Solar LR. Speech pathology telepractice intervention during the COVID-19 pandemic for Spanish-speaking children with cleft palate: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngo* 2021; 144:110700

- [52] Lee ASY, Law J, Gibbon FE. Electropalatography for articulation disorders associated with cleft palate. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006854. DOI: 10.1002/14651858.CD006854.pub2
- [53] Neumann S, Romonath R. Effectiveness of nasopharyngoscopic biofeedback in clients with cleft palate speech: a systematic review. *Logoped Phoniatr Vocol* 2012; 37(3):95-106
- [54] Rossell-Perry P, Romero-Narvaez C, Rojas-Sandoval R, Gomez-Henao P, Delgado-Jimenez MP, Marca-Ticona R. Is the use of opioids safe after primary cleft palate repair? A systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2021; 9(1):e3355
- [55] Pfaff MJ, Nolan IT, Musavi L, Bertrand AA, Alford J, Krishna V, et al. Perioperative pain management in cleft lip and palate surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Plast Reconstr Surg* 2022; 150(1):145e-56e
- [56] Morzycki A, Nickel K, Newton D, Ng MC, Guilfoyle R. In search of the optimal pain management strategy for children undergoing cleft lip and palate repair: a systematic review and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022; 75(11):4221-32
- [57] Abbott MM, Meara JG. Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(3):659-66
- [58] Ahn H-W, Kim S-J, Baek S-H. Miniplate-anchored maxillary protraction in adolescent patients with cleft lip and palate: a literature review of study design, type and protocol, and treatment outcomes. *Orthod Craniofac Res* 2021; 24 (Suppl 1):21-30
- [59] Alfayez E, Alghamdi F. Clinical application of stem cell therapy in reconstructing maxillary cleft alveolar bone defects: a systematic review of randomized clinical trials. *Cureus* 2022; 14(3):e23111
- [60] Alfonso AR, Ramly EP, Kantar RS, Wang MM, Eisemann BS, Staffenberg DA, et al. What is the burden of care of nasoalveolar molding? *Cleft Palate Craniofac J* 2020; 57(9):1078-92
- [61] Alkaabi SA, Alsabri GA, NatsirKalla DS, Alavi SA, Mueller WEG, Forouzanfar T, et al. A systematic review on regenerative alveolar graft materials in clinical trials: risk of bias and meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2022; 75(1):356-65
- [62] Antonarakis GS, Patel RN, Tompson B. Oral health-related quality of life in non-syndromic cleft lip and/or palate patients: a systematic review. *Community Dent Health* 2013; 30(3):189-95
- [63] Asadourian PA, Lu Wang M, Demetres MR, Imahiyerobo TA, Otterburn DM. Closing the gap: a systematic review and meta-analysis of enhanced recovery after surgery protocols in primary cleft palate repair. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 May 18
- [64] Austin SL, Mattick CR, Waterhouse PJ. Distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for the treatment of maxillary hypoplasia in cleft lip and palate patients: a systematic review. *Orthod Craniofac Res* 2015; 18(2):96-108
- [65] Bartkowska P, Komisarek O. Scar management in patients after cleft lip repair - systematic review cleft lip scar management. *J Cosmet Dermatol* 2020; 19(8):1866-76
- [66] Bedi G, Vyas KS, Chung MT, Morrison SD, Asaad M, Mardini S. Telemedicine in international cleft care: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 58(12):1547-55
- [67] Bekisz JM, Fryml E, Flores RL. A review of randomized controlled trials in cleft and craniofacial surgery. *J Craniofac Surg* 2018; 29(2):293-301
- [68] Bell R, Cowan K, Marston AP. Metanalysis of alloplastic materials versus autologous fat for injection augmentation pharyngoplasty treatment of velopharyngeal insufficiency. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021; 146:110738

- [69] Bessell A, Hooper L, Shaw WC, Reilly S, Reid J, Glenny AM. Feeding interventions for growth and development in infants with cleft lip, cleft palate or cleft lip and palate. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 2. Art. No.: CD003315. DOI: 10.1002/14651858.CD003315.pub3
- [70] Best DL, Gauger TL, Dolan JM, Donnelly LA, Ranganathan K, Ulloa-Marin C, et al. Orofacial cleft management by short-term surgical missions in South America: literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018; 47(11):1373-80
- [71] Bichara LM, Araujo RC, Flores-Mir C, Normando D. Impact of primary palatoplasty on the maxillomandibular sagittal relationship in patients with unilateral cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44(1):50-6
- [72] Bins GP, Dourado J, Tang J, Kogan S, Runyan CM. Primary correction of the cleft nasal septum: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 Sep 18
- [73] Bittermann GKP, de Ruiter AP, Janssen NG, Bittermann AJN, van der Molen AM, van Es RJJ, et al. Management of the premaxilla in the treatment of bilateral cleft of lip and palate: what can the literature tell us? *Clin Oral Investig* 2016; 20(2):207-17
- [74] Bykowski MR, Naran S, Winger DF, Losee JE. Abstract 116: the rate of oronasal fistula formation following primary cleft palate surgery: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133(3 Suppl):132-3
- [75] Carbullido MK, Dean RA, Kamel GN, Davis GL, Hornacek M, Segal RM, et al. Long-term treatment outcomes of primary alveolar bone grafts for alveolar clefts: a qualitative systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; 59(1):86-97
- [76] Chang FL, Chen CH, Cheng HL, Chang CY, Leong JL, Chang YT, et al. Efficacy of ventilation tube insertion with palatal repair for otitis media in cleft palate: meta-analysis and trial sequential analysis. *J Pers Med* 2022; 12(2)
- [77] Chang IA, Bassiri Gharb B, Papay FA, Rampazzo A. Repair sequence and management of the premaxilla in patients with bilateral cleft lip and palate: a systematic review of the literature. *J Craniofac Surg* 2022; 33(2):421-5
- [78] Chetpakdechit W, Pisek P, Pitiphat W, Rattanakanokchai S. Cleft size and success of secondary alveolar bone grafting - a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; Epub 2021 Dec 30
- [79] Cheung LK, Chua HDP. A meta-analysis of cleft maxillary osteotomy and distraction osteogenesis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35(1):14-24
- [80] Collins J, Cheung K, Farrokhyar F, Strumas N. Pharyngeal flap versus sphincter pharyngoplasty for the treatment of velopharyngeal insufficiency: a meta-analysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65(7):864-8
- [81] Dallaserra M, Pantoja T, Salazar J, Araya I, Yanine N, Villanueva J. Effectiveness of pre-surgical orthopedics on patients with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2022; 123(5):e506-20
- [82] de Blacam C, Smith S, Orr D. Surgery for velopharyngeal dysfunction: a systematic review of interventions and outcomes. *Cleft Palate Craniofac J* 2018; 55(3):405-22
- [83] Dhakshaini MR, Pushpavathi M, Garhnyak M, Dhal A. Prosthodontic management in conjunction with speech therapy in cleft lip and palate: a review and case report. *J Int Oral Health* 2015; 7(Suppl 2):106-11
- [84] Di Chiaro B, Santiago G, Santiago C, Zelko I, Choudhary A, Purnell CA. A systematic review of primary rhinoplasty in patients with bilateral cleft lip. *J Craniofac Surg* 2022; 33(8):2406-10
- [85] Dos Santos CCO, Bastos RTdRM, Normando D. Orthodontic retainers and the stability of the maxillary arch in unilateral cleft lip and palate patients: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 Nov 28:10556656221133954

- [86] Duarte GA, Ramos RB, Cardoso MC. Feeding methods for children with cleft lip and/or palate: a systematic review. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2016; 82(5):602-9
- [87] Dunworth K, Porras Fimbres D, Trotta R, Hollins A, Shammas R, Allori AC, et al. Systematic review and critical appraisal of the evidence base for nasoalveolar molding (NAM). *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 Nov 4
- [88] Egbunah UP, Adamson O, Fashina A, Adekunle AA, James O, Adeyemo WL. Comparing the treatment outcomes of absorbable sutures, nonabsorbable sutures, and tissue adhesives in cleft lip repair: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; 59(1):110-20
- [89] Farronato G, Kairyte L, Giannini L, Galbiati G, Maspero C. How various surgical protocols of the unilateral cleft lip and palate influence the facial growth and possible orthodontic problems? Which is the best timing of lip, palate and alveolus repair? literature review. *Stomatologija* 2014; 16(2):53-60
- [90] Feijo MJF, Brandao SR, Pereira RMR, Santos MBdS, Justino da Silva H. Nostril morphometry evaluation before and after cleft lip surgical correction: clinical evidence. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2014; 18(2):192-7
- [91] Felton M, Lee JW, Balumuka DD, Arneja JS, Chadha NK. Early placement of ventilation tubes in infants with cleft lip and palate: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158(3):459-64
- [92] Feriani G, Hatanaka E, Torloni MR, da SEMK. Infraorbital nerve block for postoperative pain following cleft lip repair in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 4. Art. No.: CD011131. DOI: 10.1002/14651858.CD011131.pub2
- [93] Forsetlund L, Semb G, Farah MG, Flottorp S. *The scientific knowledge base for treatment of patients with cleft lip, alveolus and palate [Internet]*. Review. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH), Report from Norwegian Knowledge Centre for the Health Services (NOKC) No. 29-2009 (Executive Summaries), 2009 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464911/>
- [94] Ganoo T, Sjostrom M. Outcomes of maxillary orthognathic surgery in patients with cleft lip and palate: a literature review. *J Maxillofac Oral Surg* 2019; 18(4):500-8
- [95] Garland K, McNeely B, Dubois L, Matic D. Systematic review of the long-term effects of presurgical orthopedic devices on patient outcomes. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; 59(2):156-65
- [96] Gilleard O, Sell D, Ghanem AM, Tavsanoglu Y, Birch M, Sommerlad B. Submucous cleft palate: a systematic review of surgical management based on perceptual and instrumental analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2014; 51(6):686-95
- [97] Goyal M, Chopra R, Bansal K, Marwaha M. Role of obturators and other feeding interventions in patients with cleft lip and palate: a review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2014; 15(1):1-9
- [98] Hosseini HR, Kaklamanos EG, Athanasiou AE. Treatment outcomes of pre-surgical infant orthopedics in patients with non-syndromic cleft lip and/or palate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12(7):e0181768
- [99] Jahanbin A, Alizadeh FL, Bardideh E, Sharifi S, Nazari MS. Does presurgical nasoalveolar molding reduce the need for future bone grafting in cleft lip and palate patients? A systematic review and meta-analysis. *J Craniofac Surg* 2022; 33(7):2095-9
- [100] Janiszewska-Olszowska J, Grocholewicz K, Mazur M, Jedlinski M. Influence of primary palatal surgery on craniofacial morphology in patients with cleft palate only (CPO)-systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(21):27
- [101] Jayarajan R, Natarajan A, Nagamuttu R. Outcomes of closed versus open technique of rhinoplasty during primary repair of unilateral cleft lip: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2019; 56(1):74-83

- [102] Ji Q, Tang J, Hu H, Chen J, Cen Y. Botulinum toxin type A for preventing and treating cleft lip scarring - a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol* 2022; 21(6):2331-7
- [103] Jiang L, Zheng Y, Li N, Chen X, Lu Z, Tong H, et al. Relapse rate after surgical treatment of maxillary hypoplasia in non-growing cleft patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2020; 49(4):421-31
- [104] Jodeh DS, Buller M, Rottgers SA. The impact of presurgical infant orthopedics on oronasal fistula rates following cleft repair: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2019; 56(5):576-85
- [105] Kappen IFPM, Yoder WR, Mink van der Molen AB, Breugem CC. Long-term craniofacial morphology in young adults treated for a non-syndromal UCLP: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2018; 71(4):504-17
- [106] Kayyal TA, Wolfswinkel EM, Weathers WM, Capehart SJ, Monson LA, Buchanan EP, et al. Treatment effects of dexmedetomidine and ketamine on postoperative analgesia after cleft palate repair. *Craniofac Trauma Reconstr* 2014; 7(2):131-38
- [107] Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian SR, Najmi N. Regenerative medicine in the treatment of alveolar cleft defect: a systematic review of the literature. *J Craniofac Surg* 2015; 43(8):1608-13
- [108] Khojasteh A, Kheiri L, Motamedian SR, Khoshkam V. Guided bone regeneration for the reconstruction of alveolar bone defects. *Annals of Maxillofacial Surgery* 2017; 7(2):263-77
- [109] Klassen AF, Tsangaris E, Forrest CR, Wong KWY, Pusic AL, Cano SJ, et al. Quality of life of children treated for cleft lip and/or palate: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65:547-57
- [110] Kloukos D, Fudalej P, Sequeira-Byron P, Katsaros C. Maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for cleft lip and palate patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010403. DOI: 10.1002/14651858.CD010403.pub2
- [111] Kloukos D, Fudalej P, Sequeira-Byron P, Katsaros C. Maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for cleft lip and palate patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 8. Art. No.: CD010403. DOI: 10.1002/14651858.CD010403.pub3
- [112] Kurnik NM, Weidler EM, Lien KM, Cordero KN, Williams JL, Temkit M, et al. The effectiveness of palate re-repair for treating velopharyngeal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2020; 57(7):860-71
- [113] Liao Y-F, Mars M. Hard palate repair timing and facial growth in cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43(5):563-70
- [114] Liu K, Zhou N. Long-term skeletal changes after maxillary distraction osteogenesis in growing children with cleft lip/palate. *J Craniofac Surg* 2018; 29(4):e349-52
- [115] Liu Y, Hua F, He H. Nasoalveolar molding therapy may offer positive effects on unilateral clefts of lip and/or palate. *J Evid Based Dent Pract* 2018; 18(3):252-4
- [116] Liu D, Pan L, Gao Y, Liu J, Li F, Li X, et al. Efficaciousness of dexmedetomidine in children undergoing cleft lip and palate repair: a systematic review and meta-analysis. *BMJ OPEN* 2021; 11(8):e046798
- [117] Luyten J, De Roo NMC, Christiaens J, Van Overberghe L, Temmerman L, De Pauw GAM. Rapid maxillary expansion vs slow maxillary expansion in patients with cleft lip and/or palate: a systematic review and meta-analysis. *Angle Orthod* 2022; Epub 2022 Oct 14
- [118] Luyten J, De Roo NMC, Christiaens J, Van Overberghe L, Temmerman L, De Pauw GAM. Rapid maxillary expansion vs slow maxillary expansion in patients with cleft lip and/or palate: a systematic review and meta-analysis. *Angle Orthod* 2023; 93(1):95-103



- [119] Ma L, Yali H, Guijun L, Dong F. Effectiveness of corticocancellous bone graft in cleft lip and palate patients: a systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2021; 122(1):33-8
- [120] Ma L, Hou Y, Liu G, Zhang T. Effectiveness of presurgical orthodontics in cleft lip and palate patients with alveolar bone grafting: a systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2021; 122(1):13-7
- [121] Maillard S, Retrouvey JM, Ahmed MK, Taub PJ. Correlation between nasoalveolar molding and surgical, aesthetic, functional and socioeconomic outcomes following primary repair surgery: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2017; 8(3):e2
- [122] Maina G, Pollock D, Lockwood C, Cook L, Ooi E. Managing chronic otitis media with effusion in children with non-syndromic cleft palate: Short-term ventilation tubes versus surveillance. *Cleft Palate Craniofac J* 2023; Epub 2023 Jan 4:10556656221148368
- [123] Matsunaka E USMK. Impact of breastfeeding and/or bottle-feeding on surgical wound dehiscence after cleft lip repair in infants: a systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2019; 47(4):570-7
- [124] Meinus M, Neumann S. Speech and language therapy interventions for children with cleft palate: evidence not proven. *Evid Based Commun Assess Interv* 2016; 10(3-4):155-61
- [125] Miachon MD, Leme PLS. Surgical treatment of cleft lip. *Rev Col Bras Cir* 2014; 41(3):208-14
- [126] Minatel L, Marcela de Luna Gomes J, Aparecido Araujo Lemos C, Justino de Oliveira Limirio JP, Pellizzer EP. Influence of vomer flap on craniofacial growth in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2019; 47(6):902-8
- [127] Mink van der Molen AB, van Breugel JMM, Janssen NG, Admiraal RJC, van Adrichem LNA, Bierenbroodspot F, et al. Clinical practice guidelines on the treatment of patients with cleft lip, alveolus, and palate: an executive summary. *J Clin Med* 2021; 10(21):4813
- [128] Mommaerts MY, Gundlach KK, Tache A. "Flip-over flap" in two-stage cleft palate repair. *J Craniomaxillofac Surg* 2019; 47(1):143-8
- [129] Mundra LS, Lowe KM, Khechoyan DY. Alveolar bone graft timing in patients with cleft lip & palate. *J Craniofac Surg* 2022; 33(1):206-10
- [130] Murthy PS, Deshmukh S, Bhagyalakshmi A, Srilatha K. Pre surgical nasoalveolar molding: changing paradigms in early cleft lip and palate rehabilitation. *J Int Oral Health* 2013; 5(2):70-80
- [131] Namdar P, Alizadeh FL, Etezadi T, Sadri L, Shiva A. Effect of nasoalveolar molding on nasal symmetry in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *J Pediatr Rev* 2020; 8(2):79-92
- [132] Nasser M, Fedorowicz Z, Newton JT, Nouri M. Interventions for the management of submucous cleft palate. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006703. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006703.pub2>
- [133] Nigh E, Rubio GA, Hillam J, Armstrong M, Debs L, Thaller SR. Autologous fat injection for treatment of velopharyngeal insufficiency. *J Craniofac Surg* 2017; 28(5):1248-54
- [134] Nimbalkar KA, Datana S, Agarwal SS, Chopra SS, Bhandari SK. Comparison of long-term skeletal stability following maxillary advancement using rigid external distraction in growing and non-growing patients with cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod* 2022; 44(1):22-9
- [135] Nollet PJPM, 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(5):1255-62

- [136] Norman A, Persson M, Stock N, Rumsey N, Sandy J, Waylen A, et al. The effectiveness of psychosocial intervention for individuals with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2015; 52(3):301-10
- [137] Normande Neto HV, Oliveira-Neto OB, Ribeiro ILH, Andrade CS, Sales PHDH, Lima FJC. What is the effectiveness of premaxilla surgical repositioning and its stabilization methods in mixed dentition patients with bilateral cleft lip and palate? *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 May 9
- [138] Padovano WM, Skolnick GB, Naidoo SD, Snyder-Warwick AK, Patel KB. Long-term effects of nasoalveolar molding in patients with unilateral cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; 59(4):462-74
- [139] Paniagua LM, Signorini AV, Costa SSd, Collares MVM, Dornelles S. Velopharyngeal dysfunction: a systematic review of major instrumental and auditory-perceptual assessments. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2013; 17(3):251-6
- [140] Papadopoulos MA, Koumridou EN, Vakalis ML, Papageorgiou SN. Effectiveness of pre-surgical infant orthopedic treatment for cleft lip and palate patients: a systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res* 2012; 15(4):207-36
- [141] Park JJ, Rodriguez Colon R, Arias FD, Laspro M, Chaya BF, Rochlin DH, et al. "Septoplasty" performed at primary cleft rhinoplasty: a systematic review of techniques and call for accurate terminology. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 Jul 15
- [142] Penny C, McGuire C, Bezuhly M. A systematic review of feeding interventions for infants with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; 59(12):1527-36
- [143] Pereira V, Sell D, Tuomainen J. The impact of maxillary osteotomy on speech outcomes in cleft lip and palate: an evidence-based approach to evaluating the literature. *Cleft Palate Craniofac J* 2013; 50(1):25-39
- [144] Ploumen RLM, Willemse SH, Jonkman REG, Nolte JW, Becking AG. Quality of life after orthognathic surgery in patients with cleft: an overview of available patient-reported outcome measures. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 2021 Dec 17
- [145] Ponduri S, Bradley R, Ellis PE, Brookes 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(1):30-8
- [146] Poupore NS, Smailly H, Carroll WW, Pecha PP. Outcomes of tympanoplasty after cleft palate repair: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; Epub 2022 Aug 9
- [147] Prado-Calleros HM, Arrieta-Gomez JR, Castillo-Ventura B, Martinez SP, Jimenez-Gutierrez C, Jimenez-Escobar I. Myocutaneous sternocleidomastoid flap for reconstruction after the resection of a parapharyngeal heterotopic glioma in a child with cleft palate, and systematic review of parapharyngeal glial heterotopia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 81:51-4
- [148] Ranzer M, Daniele E, Purnell CA. Perioperative management of cleft lip repair: a meta-analysis and clinical practice guideline. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 58(10):1217-25
- [149] Reddy RR, Gosla Reddy S, Vaidhyanathan A, Berge SJ, Kuijpers-Jagtman AM. Maxillofacial growth and speech outcome after one-stage or two-stage palatoplasty in unilateral cleft lip and palate. A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(6):995-1003
- [150] Reid J. A review of feeding interventions for infants with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2004; 41(3):268-78
- [151] Rodrigues R, Fernandes MH, Bessa Monteiro A, Furfuro R, Carvalho Silva C, Vardasca R, et al. Are there any solutions for improving the cleft area hygiene in patients with cleft lip and palate? A systematic review. *Int J Dent Hyg* 2019; 17(2):130-41
- [152] Rossell-Perry P, Olivencia-Flores C, Delgado-Jimenez MP, Ormeno-Aquino R. Surgical nasoalveolar molding: a rational treatment for bilateral cleft lip nose and systematic review. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2020; 8(9):e3082

- [153] Rosso C, Bulfamante AM, Pipolo C, Fuccillo E, Maccari A, Lozza P, et al. Adenoidectomy for middle ear disease in cleft palate children: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022; 279(3):1175-80
- [154] Saha A, Shah S, Waknis P, Bhujbal P, Aher S, Vaswani V. Comparison of minimally invasive versus conventional open harvesting technique for iliac bone graft in secondary alveolar bone grafting in cleft palate patients: a systematic review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2019; 45(5):241-53
- [155] Saikia A, Muthu MS, Orenuga OO, Mossey P, Ousehal L, Yan S, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for oral health in children with cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; 59(6):800-14
- [156] Sainsbury D, Williams C, de Blacam C, Mullen J, Chadha A, Wren Y, et al. Non-interventional factors influencing velopharyngeal function for speech in initial cleft palate repair: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2019; 8(1):261
- [157] Sales PHH, Oliveira-Neto OB, Torres TS, de Lima FJC. Effectiveness of dental implants placed in bone graft area of cleft patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48(8):1109-14
- [158] Sales PHH, Costa FWG, Cetira Filho EL, Silva PGB, Albuquerque AFM, Leao JC. Effect of maxillary advancement on speech and velopharyngeal function of patients with cleft palate: systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2021; 50(1):64-74
- [159] Salgado KR, Wendt AR, Fernandes Fagundes NC, Maia LC, Normando D, Leao PB. Early or delayed palatoplasty in complete unilateral cleft lip and palate patients? A systematic review of the effects on maxillary growth. *J Craniomaxillofac Surg* 2019; 47(11):1690-8
- [160] Saltaji H, Major MP, Alfakir H, Al-Saleh MAQ, Flores-Mir C. Maxillary advancement with conventional orthognathic surgery in patients with cleft lip and palate: is it a stable technique? *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(12):2859-66
- [161] Saltaji H, Major MP, Altalibi M, Youssef M, Flores-Mir C. Long-term skeletal stability after maxillary advancement with distraction osteogenesis in cleft lip and palate patients. *Angle Orthod* 2012; 82(6):1115-22
- [162] Sand A, Hagberg E, Lohmander A. On the benefits of speech-language therapy for individuals born with cleft palate: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *J Speech Lang Hear Res* 2022; 65(2):555-73
- [163] Seblain D, Bourlet J, Sigaux N, Khonsari RH, Chauvel Picard J, Gleizal A. Minimally invasive versus standard approach in LeFort 1 osteotomy in patients with history of cleft lip and palate. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2018; 119(3):187-91
- [164] Sharma VP, Bella H, Cadier MM, Pigott RW, Goodacre TEE, Richard BM. Outcomes in facial aesthetics in cleft lip and palate surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012; 65(9):1233-45
- [165] Sharshar HH, El-Bialy TH. Cephalometric evaluation of airways after maxillary anterior advancement by distraction osteogenesis in cleft lip and palate patients: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2012; 49(3):255-61
- [166] Shash H, Al-Halabi B, Jozaghi Y, Aldekhayel S, Gilardino MS. A review of tissue expansion-assisted techniques of cleft palate repair. *J Craniofac Surg* 2016; 27(3):760-6
- [167] Shiva A, Rezai MS, Etezadi T, Alizadeh FL, Namdar P. Presurgical nasoalveolar molding: a narrative review of early management in newborn patient with cleft lip and palate. *J Pediatr Rev* 2019; 7(4):217-21
- [168] Silva Sazo J, Torres Molina R, Fierro-Monti C, Pérez-Flores A. [Presurgical orthopedics in patients with cleft lip and palate: nutrition, aesthetics and gap between maxillary segments: systematic review]. *Odontostomatologia* 2021; 23(38):e303

- [169] Simpson A SOAWAGMEBM. Repair of primary cleft palate and oronasal fistula with acellular dermal matrix: a systematic review and surgeon survey. *Cleft Palate Craniofac J* 2019; 56(2):187-95
- [170] Sitzman TJ, Coyne SM, Britto MT. The burden of care for children with unilateral cleft lip: a systematic review of revision surgery. *Cleft Palate Craniofac J* 2016; 53(4):84-94
- [171] Southby L, Harding S, Phillips V, Wren Y, Joinson C. Speech input processing in children born with cleft palate: a systematic literature review with narrative synthesis. *Int J Lang Commun Disord* 2021; 56(4):668-93
- [172] Stanton E, Kondra K, Brahme I, Lasky S, Munabi NCO, Jimenez C, et al. Tympanostomy tubes: are they necessary? A systematic review on implementation in cleft care. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 Jan 19
- [173] Tache A, Mommaerts MY. The need for maxillary osteotomy after primary cleft surgery: a systematic review framing a retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 2020; 48(10):919-27
- [174] Tang S, Zhong Y, Liao L, Liang L, Xiang L, Li L, et al. The effectiveness of preoperative correction techniques in improving nasal deformity in children with unilateral complete cleft lip and palate: a systematic review and meta-analysis. *J Craniofac Surg* 2021; 32(2):664-9
- [175] Tavakolinejad S, Ebrahimzadeh Bidkan A, Ashraf H, Hamidi Alamdari D. A glance at methods for cleft palate repair. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(9):e15393
- [176] Teblich S, Ruymaekers M, Van de Castele E, Nadjmi N. Effect of cleft palate closure technique on speech and middle ear outcome: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; 77(2):405.e1-405.e15
- [177] Thierens LAM, Brusselaers N, De Roo NMC, De Pauw GAM. Effects of labial adhesion on maxillary arch dimensions and nasolabial esthetics in cleft lip and palate: a systematic review. *Oral Dis* 2017; 23(7):889-96
- [178] Uzel A, Alparslan ZN. Long-term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2011; 48(5):587-95
- [179] Vale F, Paula AB, Travassos R, Nunes C, Ribeiro MP, Marques F, et al. Velopharyngeal insufficiency treatment in cleft palate patients: umbrella review. *Biomimetics* 2022; 7(3):26
- [180] van der Heijden P, Dijkstra PU, Stellingsma C, van der Laan BF, Korsten-Meijer AGW, Goorhuis-Brouwer SM. Limited evidence for the effect of presurgical nasoalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(1):62e-71e
- [181] Waasdorp J, Reynolds MA. Allogeneic bone onlay grafts for alveolar ridge augmentation: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010; 25(3):525-31
- [182] Wermker K, Jung S, Joos U, Kleinheinz J. Dental implants in cleft lip, alveolus, and palate patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014; 29(2):384-90
- [183] Wijbenga JG, Schepers RH, Werker PMN, Witjes MJH, Dijkstra PU. A systematic review of functional outcome and quality of life following reconstruction of maxillofacial defects using vascularized free fibula flaps and dental rehabilitation reveals poor data quality. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69(8):1024-36
- [184] Yamaguchi K, Lonic D, Lo LJ. Complications following orthognathic surgery for patients with cleft lip/palate: a systematic review. *J Formos Med Assoc* 2016; 115(4):269-77
- [185] Yang IY, Liao YF. The effect of 1-stage versus 2-stage palate repair on facial growth in patients with cleft lip and palate: a review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010; 39(10):945-50

- [186] Zelko I, Zielinski E, Santiago CN, Alkureishi LW, Purnell CA. Primary cleft rhinoplasty: a systematic review of results, growth restriction, and avoiding secondary rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2022; 22:22
- [187] Zhang Z, Stein M, Mercer N, Malic C. Post-operative outcomes after cleft palate repair in syndromic and non-syndromic children: a systematic review protocol. *Syst Rev* 2017; 6(1):52
- [188] Zhuge XQ, Zheng Q, Xu X. [Meta-analysis of curative effect of distraction osteogenesis surgery on craniofacial deformity secondary to cleft lip and palate]. *J Clin Rehabil Tissue Eng Res* 2010; 14(7):1162-5
- [189] Adetayo AM, James O, Adeyemo WL, Ogunlewe MO, Butali A. Unilateral cleft lip repair: a comparison of treatment outcome with two surgical techniques using quantitative (anthropometry) assessment. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2018; 44(1):3-11
- [190] Astrada S, Bennun RD. Cleft palate repair: a study between two surgical procedures. *J Craniofac Surg* 2020; 31(8):2280-4
- [191] Bannister P, Lindberg N, Jeppesen K, Elfving-Little U, Semmingsen AM, Paganini A, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 3. Descriptive study of postoperative nursing care following first stage cleft closure. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):21-26
- [192] Chowdri NA, Darzi MA, Ashraf MM. A comparative study of surgical results with rotation-advancement and triangular flap techniques in unilateral cleft lip. *Br J Plast Surg* 1990; 43(5):551-6
- [193] Dolce C, Ozawa TO, Cavassan A, De Alemida A, Lauris RM, Silva OG, et al. Alveolar arch growth following palatal surgery in cleft lip/palate. *J Dent Res* 2008; 87(Spec Iss A)
- [194] Feragen KB, Rumsey N, Heliovaara A, Boysen BM, Johannessen EC, Havstam C, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and Palate: 9. Parental report of social and emotional experiences related to their 5-year-old child's cleft diagnosis. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):73-80
- [195] Gosla Reddy S, Reddy RR, Bronkhorst EM, Prasad R, Kuijpers Jagtman AM, Bergé S. Comparison of three incisions to repair complete unilateral cleft lip. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125(4):1208-16
- [196] Hammarstrom IL, Nyberg J, Alaluusua S, Rautio J, Neovius E, Berggren A, et al. Scandcleft project trial 2-comparison of speech outcome in 1- and 2-stage palatal closure in 5-year-olds with UCLP. *Cleft Palate Craniofac J* 2020; 57(4):458-69
- [197] Kuseler A, Heliovaara A, Molsted K, Marcusson A, Karsten A, Bellardie H, et al. Scandcleft trial of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: craniofacial cephalometrics at 8 years. *Eur J Orthod* 2021; 43(4):374-80
- [198] Li A, Sun Y, Wang G. [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* 1996; 31(1):22-4
- [199] Liu Y, Li C, Yao M, Tsauo C, Wu M, Shi B. Labial-nasal evaluation for nasal floor reconstruction with the new triangular flap in unilateral cleft lip repair. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 60(2):168-78
- [200] Lohmander A, Persson C, Willadsen E, Lundeborg I, Alaluusua S, Aukner R, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 4. Speech outcomes in 5-year-olds - velopharyngeal competency and hypernasality. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):27-37
- [201] Marimuthu M, Bonanathaya K, Shetty P, Wahab A. Open versus closed rhinoplasty with primary cheiloplasty: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12(3):289-96
- [202] Matsunaga K, Sasaguri M, Mitsuyasu T, Ohishi M, Nakamura N. Upward advancement of the nasolabial components at unilateral cleft lip repair prevents postoperative long lip. *Cleft Palate Craniofac J* 2016; 53(3):e71-80

- [203] Molsted K, Humerinta K, Kuseler A, Skaare P, Bellardie H, Shaw W, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 8. Assessing naso-labial appearance in 5-year-olds - a preliminary study. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):64-72
- [204] Ozawa TO, Dutka JCR, Garib D, Lauris R, Almeida AM, Brosco TVS, et al. Influence of surgical technique and timing of primary repair on interarch relationship in UCLP: a randomized clinical trial. *Orthod Craniofac Res* 2021; 24(2):288-95
- [205] Ozer S, Ergun O, Jafarov S, Suslu AE, Yilmaz T, Onerci TM. Comparison of the novel “boomerang suture” technique used in fixing the nasal septum to the anterior nasal spine of the maxilla with figure-of-8 suture. *B-ENT* 2022; 18(3):147-53
- [206] Rautio J, Andersen M, Bolund S, Hukki J, Vindenes H, Davenport P, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 2. Surgical results. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):14-20
- [207] Rizell S, Bellardie H, Karsten A, Saele P, Mooney J, Heliovaara A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: dental anomalies in 8-year olds. *Eur J Orthod* 2020; 42(1):8-14
- [208] Semb G, Enemark H, Friede H, Paulin G, Lilja J, Rautio J, et al. A Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 1. Planning and management. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):2-13
- [209] Tahir A, Ullah R, Muavia MM, Kashif M. Comparison of outcome of modified millard's incision and delaire's functional method in primary repair of unilateral cleft lip. *Med Forum Mon* 2017; 28(10):77-80
- [210] Wakami S, Fujikawa H, Ozawa T, Harada T, Ishii M. Nostril suspension and lip adhesion improve nasal symmetry in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011; 64(2):201-8
- [211] Willadsen E, Lohmander A, Persson C, Lundeborg I, Alaluusua S, Aukner R, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 5. Speech outcomes in 5-year-olds - consonant proficiency and errors. *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):38-51
- [212] Willadsen E, Jorgensen LD, Alaluusua S, Pedersen NH, Nielsen JB, Holtta E, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: speech proficiency at 10 years of age. *Int J Lang Commun Disord* 2022; 21:21
- [213] Yamada T, Mori Y, Minami K, Mishima K, Sugahara T. Three-dimensional facial morphology, following primary cleft lip repair using the triangular flap with or without rotation advancement. *J Craniomaxillofac Surg* 2002; 30(6):337-42
- [214] Conroy EJ, Cooper R, Shaw W, Persson C, Willadsen E, Munro KJ, et al. A randomised controlled trial comparing palate surgery at 6 months versus 12 months of age (the TOPS trial): a statistical analysis plan. *Trials* 2021; 22(1):5
- [215] El-Angbawi A, Shaw W, Semb G, Walsh T, Munro K, Mossey P, et al. Does the timing for primary surgery (TOPS) for cleft palate in children influence dentofacial development? A multicentre randomized clinical trial. Presented at 78th Annual Meeting of the American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA 2021): 27 April - 1 May 2021; Virtual. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 58(4 Suppl):94
- [216] Mikoya T, Shibukawa T, Susami T, Sato Y, Tengan T, Katashima H, et al. Dental arch relationship outcomes in one- and two-stage palatoplasty for Japanese patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2015; 52(3):277-86
- [217] Reddy RR, Gosla Reddy S, Chilakalapudi A, Kokali S, Bronkhorst EM, Kummer AW, et al. Effect of one-stage versus two-stage palatoplasty on hypernasality and fistula formation in children with complete unilateral cleft lip and palate: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 2018; 142(1):42e-50e
- [218] Rizell S, Kuseler A, Heliovaara A, Skaare P, Brinck E, Bellardie H, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: impact of maxillary dental agenesis on craniofacial growth and dental arch relationship in 8 year olds. *Eur J Orthod* 2021; 43(4):381-6

- [219] Silva Filho OG, Calvano F, Assuncao AG, Cavassan AO. Craniofacial morphology in children with complete unilateral cleft lip and palate: a comparison of two surgical protocols. *Angle Orthod* 2001; 71(4):274-84
- [220] Willadsen E, Boers M, Schops A, Kisling-Moller M, Nielsen JB, Jorgensen LD, et al. Influence of timing of delayed hard palate closure on articulation skills in 3-year-old Danish children with unilateral cleft lip and palate. *Int J Lang Commun Disord* 2018; 53(1):130-43
- [221] Yamanishi T, Nishio J, Sako M, Kohara H, Hirano Y, Yamanishi Y. Early two-stage double opposing Z-plasty or one-stage push-back palatoplasty?: comparisons in maxillary development and speech outcome at 4 years of age. *Ann Plast Surg* 2011; 66(2):148-53
- [222] Fudalej P, Hortis-Dzierzbicka M, Dudkiewicz Z, Semb G. Dental arch relationship in children with complete unilateral cleft lip and palate following Warsaw (one-stage repair) and Oslo protocols. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46(6):648-53
- [223] Fudalej P, Katsaros C, Bongaarts C, Dudkiewicz Z, Kuijpers-Jagtman AM. Dental arch relationship in children with complete unilateral cleft lip and palate following one-stage and three-stage surgical protocols. *Clin Oral Investig* 2011; 15(4):503-10
- [224] Antonelli PJ, Jorge JC, Feniman MR, Piazzentin-Penna SHA, Dutka-Souza JCR, Seagle MB, et al. Otologic and audiologic outcomes with the Furlow and von Langenbeck with intravelar veloplasty palatoplasties in unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2011; 48(4):412-8
- [225] Ferdous KM, Salek AJ, Islam MK, Das BK, Khan AR, Karim MS. Repair of cleft lip and simultaneous repair of cleft hard palate with vomer flap in unilateral complete cleft lip and palate: a comparative study. *Pediatr Surg Int* 2010; 26(10)
- [226] Friel M, Dixon A, Havlik R. Long-term follow-up of a prospective randomized trial of cleft palate repairs, comparing the intravelar veloplasty and the double-opposing z-plasty. Presented at 75th Annual Meeting of the American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA 2018); 10-14 April 2018; Pittsburgh, Pennsylvania. *Cleft Palate Craniofac J* 2018; 55(1 Suppl):90
- [227] Ganesh P, Murthy J, Ulaghanathan N, Savitha VH. A randomized controlled trial comparing two techniques for unilateral cleft lip and palate: growth and speech outcomes during mixed dentition. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43(6):790-5
- [228] Kurimori E, Garib D, Graziadei SM, Satlher R, Da Silva Dalben G, Nobrega E, et al. Is there a difference in the dental arch relationship in children with UCLP between one stage and two stages primary palatoplasty? Presented at 78th Annual Meeting of the American Cleft Palate-Craniofacial Association (ACPA 2021); 27 April-1 May 2021; Virtual. *Cleft Palate Craniofac J* 2021; 58(Suppl 4):72
- [229] Landheer JA, Breugem CC, van der Molen ABM. Fistula incidence and predictors of fistula occurrence after cleft palate repair: two-stage closure versus one-stage closure. *Cleft Palate Craniofac J* 2010; 47(6):623-30
- [230] Lohmander A, Willadsen E, Persson C, Henningsson G, Bowden M, Hutters B. Methodology for speech assessment in the Scandcleft project: an international randomized clinical trial on palatal surgery: experiences from a pilot study. *Cleft Palate Craniofac J* 2009; 46(4):347-62
- [231] Otsuki K, Yamanishi T, Enomoto A, Tanaka S, Kogo M, Tome W, et al. Maxillary development and dental arch relationships following early two-stage palatoplasty: a comparative study. *Cleft Palate Craniofac J* 2022; Epub 2022 Oct 18:10556656221129751
- [232] Parnis J, Syme-Grant J. Effect of one-stage versus two-stage palatoplasty on hypernasality and fistula formation in children with complete unilateral cleft lip and palate: a randomized controlled trial. *Plast Reconstr Surg* 2019; 143(3):668e-9e
- [233] Persson C, Pedersen N-H, Hayden C, Bowden M, Aukner R, Vindenes HA, et al. Scandcleft project trial 3: comparison of speech outcomes in relation to sequence in 2-stage palatal repair procedures in 5-year-olds with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2020; 57(3):352-63

- [234] Randag AC, Dreise MM, Ruettermann M. Surgical impact and speech outcome at 2.5 years after one- or two-stage cleft palate closure. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78(11):1903-7
- [235] Shaw W, Semb G. The Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 11. What next? *J Plast Surg Hand Surg* 2017; 51(1):88-93
- [236] Willadsen E. Influence of timing of hard palate repair in a two-stage procedure on early speech development in Danish children with cleft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2012; 49(5):574-95
- [237] Willadsen E, Lohmander A, Persson C, Boers M, Kisling-Møller M, Havstam C, et al. Scandcleft project, trial 1: comparison of speech outcome in relation to timing of hard palate closure in 5-year-olds with UCLP. *Cleft Palate Craniofac J* 2019; 56(10):1276-86
- [238] Ysunza A, Pamplona MC, Mendoza M, Garcia-Velasco M, Aguilar MP, Guerrero ME. 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(3):675-9
- [239] Ysunza A, Pamplona MC, Mendoza M, Molina F, Martinez P, Garcia-Velasco M, et al. Surgical treatment of submucous cleft palate: a comparative trial of two modalities for palatal closure. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(1):9-14
- [240] Richard B, Russell J, McMahon S, Pigott R. Results of randomized controlled trial of soft palate first versus hard palate first repair in unilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43(3):329-38
- [241] Falzoni MMM, Ambrosio ECP, Jorge PK, Sforza C, de Menezes M, de Carvalho Carrara CF, et al. 3D morphometric evaluation of the dental arches in children with cleft lip and palate submitted to different surgical techniques. *Clin Oral Investig* 2022; 26(2):1975-83
- [242] Pereira RMR, Siqueira N, Costa E, Vale Dd, Alonso N. Unilateral cleft lip and palate surgical protocols and facial growth outcomes. *J Craniofac Surg* 2018; 29(6):1562-8
- [243] Raud Westberg L, Hoglund Santamarta L, Karlsson J, Nyberg J, Neovius E, Lohmander A. Speech outcome in young children born with unilateral cleft lip and palate treated with one- or two-stage palatal repair and the impact of early intervention. *Logoped Phoniatr Vocol* 2019; 44(2):58-66
- [244] Wada T, Tachimura T, Satoh K, Hara H, Hatano M, Sayan NB, et al. 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. *J Osaka Univ Dent Sch* 1990; 30:53-63



## APPENDIX 1: SEARCH STRATEGIES

### REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

**Table 57: Databases, dates and hits retrieved for the review of SRs**

Database	Date Span	Hits retrieved
Embase	1974-2023/01/09	935
MEDLINE plus MEDLINE-in-Process	1946-2023/01/11	809
CDSR	up to 2023/01/1ss1	39
KSR Evidence	up to 2023/01/12	466
<b>Total</b>		<b>2,249</b>

#### **Embase (Ovid): 1974-2023/01/09 Searched 10.1.23**

- 1 exp "cleft lip with or without cleft palate"/ or cleft palate/ (32050)
- 2 (Cleft adj3 (lip or lips or palat\$)).ti,ab,ot. (26714)
- 3 (cheiloschisis or "hare lip" or "hare lips" or harelip\$ or labioschisis or labioschizis).ti,ab,ot. (218)
- 4 (palatischisis or palatoschisis or palatoschizis or palatum fissum or labiopalatoschisis or palatolabioschisis).ti,ab,ot. (134)
- 5 (UCLP or CLP).ti,ab,ot. (11295)
- 6 ((alveolar or alveolus or maxilla\$ or gum\$ or jaw\$ or palat\$ or lip or lips or orofacial or oral) adj6 (cleft\$ or defect\$ or malform\$ or abnorm\$)).ti,ab,ot. (42927)
- 7 (palatopharyngeal adj3 (dysfunction\$ or insufficien\$ or incomplete\$)).ti,ab,ot. (29)
- 8 (velopharyngeal adj3 (dysfunction\$ or insufficien\$ or incomplete\$)).ti,ab,ot. (1822)
- 9 or/1-8 (59996)
- 10 exp Meta Analysis/ (268478)
- 11 ((meta adj analys\$) or metaanalys\$).tw. (327071)
- 12 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. (327652)
- 13 or/10-12 (538708)

- 14 cancerlit.ab. (738)
- 15 cochrane.ab. (158922)
- 16 embase.ab. (177922)
- 17 (psychlit or psyclit).ab. (1004)
- 18 (psychinfo or psycinfo).ab. (52401)
- 19 (cinahl or cinhal).ab. (49969)
- 20 science citation index.ab. (4210)
- 21 bids.ab. (817)
- 22 or/14-21 (273639)
- 23 reference lists.ab. (22965)
- 24 bibliograph\$.ab. (27889)
- 25 hand-search\$.ab. (10173)
- 26 manual search\$.ab. (6770)
- 27 relevant journals.ab. (1563)
- 28 or/23-27 (62582)
- 29 data extraction.ab. (37000)
- 30 selection criteria.ab. (43287)
- 31 29 or 30 (77722)
- 32 review.pt. (2999217)
- 33 31 and 32 (36264)
- 34 letter.pt. (1252942)
- 35 editorial.pt. (748576)
- 36 animal/ (1599076)
- 37 human/ (24389430)
- 38 36 not (36 and 37) (1172192)
- 39 or/34-35,38 (3155447)
- 40 13 or 22 or 28 or 33 (636200)
- 41 40 not 39 (620084)
- 42 9 and 41 (1113)
- 43 ("conference abstract" or "conference review").pt. or conference\$.so,st. (4713194)
- 44 42 not 43 (935)**

Systematic Reviews filter taken from: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Search filters: Systematic reviews (Embase) [Internet]. Edinburgh: SIGN; [N.D.] [accessed 10.1.23]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>

**MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily (Ovid): 1946-2023/01/11 Searched 12.1.23**

- 1 Cleft Lip/ or cleft palate/ or Palatal Obturators/ (26603)
- 2 (Cleft adj3 (lip or lips or palat\$)).ti,ab,ot. (24281)
- 3 (cheiloschisis or "hare lip" or "hare lips" or harelip\$ or labioschisis or labioschizis).ti,ab,ot. (573)
- 4 (palatishchisis or palatoschisis or palatoschizis or palatum fissum or labiopalatoschisis or palatolabioschisis).ti,ab,ot. (125)
- 5 (UCLP or CLP).ti,ab,ot. (8389)
- 6 ((alveolar or alveolus or maxilla\$ or gum\$ or jaw\$ or palat\$ or lip or lips or orofacial or oral) adj6 (cleft\$ or defect\$ or malform\$ or abnorm\$)).ti,ab,ot. (38290)
- 7 (palatopharyngeal adj3 (dysfunction\$ or insufficien\$ or incomplet\$)).ti,ab,ot. (25)
- 8 (velopharyngeal adj3 (dysfunction\$ or insufficien\$ or incomplet\$)).ti,ab,ot. (1396)
- 9 or/1-7 (51389)
- 10 Meta-Analysis as Topic/ (22030)
- 11 meta analy\$.tw. (254976)
- 12 metaanaly\$.tw. (2504)
- 13 Meta-Analysis/ (173748)
- 14 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. (270983)
- 15 exp Review Literature as Topic/ (21496)
- 16 or/10-15 (430635)
- 17 cochrane.ab. (125742)
- 18 embase.ab. (143508)
- 19 (psychlit or psyclit).ab. (917)
- 20 (psychinfo or psycinfo).ab. (54892)
- 21 (cinahl or cinhal).ab. (42874)
- 22 science citation index.ab. (3671)
- 23 bids.ab. (649)

- 24 cancerlit.ab. (638)
- 25 or/17-24 (229729)
- 26 reference list\$.ab. (21517)
- 27 bibliograph\$.ab. (21805)
- 28 hand-search\$.ab. (8325)
- 29 relevant journals.ab. (1326)
- 30 manual search\$.ab. (5789)
- 31 or/26-30 (52784)
- 32 selection criteria.ab. (35095)
- 33 data extraction.ab. (30468)
- 34 32 or 33 (62966)
- 35 Review/ (3100491)
- 36 34 and 35 (33685)
- 37 Comment/ (992496)
- 38 Letter/ (1204107)
- 39 Editorial/ (632670)
- 40 animal/ (7218123)
- 41 human/ (20983719)
- 42 40 not (40 and 41) (5047750)
- 43 or/38-39,42 (6832278)
- 44 16 or 25 or 31 or 36 (514675)
- 45 44 not 43 (493767)
- 46 45 and 9 (809)**

Systematic Reviews filter taken from: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Search filters: Systematic reviews (MEDLINE) [Internet]. Edinburgh: SIGN; [N.D.] [accessed 10.1.23]. Available from: <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/>

**Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley): up to 2023/01/Iss1  
Searched 28.11.22**

- #1 MeSH descriptor: [Cleft Lip] this term only 292
- #2 MeSH descriptor: [Cleft Palate] this term only 353

- #3 MeSH descriptor: [Palatal Obturators] this term only 23
- #4 (cheiloschisis or "hare lip" or "hare lips" or harelip\* or labioschisis or labioschizis):ti,ab,kw 3
- #5 (palatishchisis or palatoschisis or palatoschizis or palatum fissum or labiopalatoschisis or palatolabioschisis or "nasoalveolar molding"):ti,ab,kw 44
- #6 (UCLP or CLP):ti,ab 301
- #7 ((alveolar or alveolus or maxilla\* or gum\* or jaw\* or palat\* or lip or lips or orofacial or oral) near/6 (cleft\* or defect\* or malform\* or abnorm\* or obturator\*)):ti,ab,kw 2048
- #8 (palatopharyngeal NEAR/3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplete\*)):ti,ab,kw 2
- #9 (velopharyngeal NEAR/3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplet\*)):ti,ab,kw 77
- #10 or1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols39**

**KSR Evidence: up to 2023/01/12**

**Searched 12.1.23**

- 1 (cheiloschisis or "hare lip" or "hare lips" or harelip\* or labioschisis or labioschizis) in All text 2 results
- 2 (palatishchisis or palatoschisis or palatoschizis or palatum fissum or labiopalatoschisis or palatolabioschisis or "nasoalveolar molding") in All text 15 results
- 3 UCLP or CLP in Title or Abstract 63 results
- 4 ((alveolar or alveolus or maxilla\* or gum\* or jaw\* or palat\* or lip or lips or orofacial or oral) ADJ/6 (cleft\* or defect\* or malform\* or abnorm\* or Obturator\*)) in All text 439 results
- 5 (palatopharyngeal adj/3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplete\*)) in All text 0 results
- 6 (velopharyngeal adj/3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplet\*)) in All text 27 results
- 7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 in All text 466 results**

**ADDITIONAL SEARCH OF PRIMARY EVIDENCE (Q1 AND Q6)**

Note that the same search was used for both questions.

**Table 58: Databases, dates and hits retrieved for the review of SRs**

Database	Date Span	Hits retrieved
Embase	1974-2023/02/24	1,428
MEDLINE plus MEDLINE-in-Process	1946-2023/02/24	762
PubMed	up to 2023/02/23	193
CENTRAL	up to 2023/02/Iss2	1,169

<b>Total</b>		<b>3,552</b>
--------------	--	--------------

**Embase (Ovid): 1974-2023/02/24**  
**Searched 27.2.23**

Cleft Lip + Surgery + RCTs

- 1 exp "cleft lip with or without cleft palate"/ or cleft palate/ (32636)
- 2 (Cleft adj3 (lip or lips or palat\$)).ti,ab,ot. (27275)
- 3 (cheiloschisis or "hare lip" or "hare lips" or harelip\$ or labioschisis or labioschizis).ti,ab,ot. (219)
- 4 (palatishchisis or palatoschisis or palatoschizis or palatum fissum or labiopalatoschisis or palatolabioschisis).ti,ab,ot. (135)
- 5 (UCLP or CLP).ti,ab,ot. (11667)
- 6 ((alveolar or alveolus or maxilla\$ or gum\$ or jaw\$ or palat\$ or lip or lips or orofacial or oral) adj6 (cleft\$ or defect\$ or malform\$ or abnorm\$)).ti,ab,ot. (43858)
- 7 (palatopharyngeal adj3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplet\*)).ti,ab,ot. (29)
- 8 (velopharyngeal adj3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplet\*)).ti,ab,ot. (1866)
- 9 or/1-8 (61290)
- 10 crossover-procedure/ or double-blind procedure/ or randomized controlled trial/ or single-blind procedure/ (854001)
- 11 (random\$ or factorial\$ or crossover\$ or cross over\$ or cross-over\$ or placebo\$ or (doubl\$ adj blind\$) or (singl\$ adj blind\$) or assign\$ or allocat\$ or volunteer\$).ti,ab,ot. (2753528)
- 12 10 or 11 (2863310)
- 13 animal/ or animal experiment/ (4602395)
- 14 (rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).ti,ab,ot,hw. (7550607)
- 15 13 or 14 (7550607)
- 16 exp human/ or human experiment/ (25154303)
- 17 15 not (15 and 16) (5675234)
- 18 12 not 17 (2578197)
- 19 9 and 18 (2653)
- 20 exp surgery/ or (surgical or surgery or operation or operative or resection or operate or repair or reconstruc\$ or restoration).ti,ab,ot,hw. (7274639)

- 21 (Millard or Delaire or Pfeifer or Afroze or Tennison or Tennison?Randall or Fisher or Cronin's or Mohler).ti,ab,ot,hw. (61964)
- 22 Palatoplasty/ or (Palatoplast\$ or "palate plasty" or "V-Y-palatoplasty" or Veloplast\$ or furlow).ti,ab,ot,hw. (3081)
- 23 or/20-22 (7315643)
- 24 19 and 23 (1428)**

RCT Filter:

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: searching for studies. 6.3.2.2. What is in The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from EMBASE? In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.

**MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily (Ovid): 1946-2023/02/24 Searched 27.2.23**

- 1 Cleft Lip/ or cleft palate/ or Palatal Obturators/ (26668)
- 2 (Cleft adj3 (lip or lips or palat\$)).ti,ab,ot. (24358)
- 3 (cheiloschisis or "hare lip" or "hare lips" or harelip\$ or labioschisis or labioschizis).ti,ab,ot. (574)
- 4 (palatishchisis or palatoschisis or palatoschizis or palatum fissum or labiopalatoschisis or palatolabioschisis).ti,ab,ot. (125)
- 5 (UCLP or CLP).ti,ab,ot. (8468)
- 6 ((alveolar or alveolus or maxilla\$ or gum\$ or jaw\$ or palat\$ or lip or lips or orofacial or oral) adj6 (cleft\$ or defect\$ or malform\$ or abnorm\$)).ti,ab,ot. (38471)
- 7 (palatopharyngeal adj3 (dysfunction\$ or insufficien\$ or incomplet\$)).ti,ab,ot. (25)
- 8 (velopharyngeal adj3 (dysfunction\$ or insufficien\$ or incomplet\$)).ti,ab,ot. (1406)
- 9 or/1-7 (51640)
- 10 exp Specialties, Surgical/ or (surgical or surgery or operation or operative or resection or operate or repair or reconstruc\$ or restoration).ti,ab,ot,hw. (3505546)
- 11 (Millard or Delaire or Pfeifer or Afroze or Tennison or Tennison?Randall or Fisher or Cronin's or Mohler).ti,ab,ot,hw. (25281)
- 12 (Palatoplast\$ or "palate plasty" or "V-Y-palatoplasty" or Veloplast\$ or furlow).ti,ab,ot,hw. (1457)
- 13 or/10-12 (3525592)
- 14 9 and 13 (19062)
- 15 randomized controlled trial.pt. (587446)
- 16 controlled clinical trial.pt. (95197)

- 17 randomized.ab. (593769)
- 18 placebo.ab. (235982)
- 19 clinical trials as topic.sh. (200883)
- 20 randomly.ab. (402574)
- 21 trial.ti. (279936)
- 22 or/15-21 (1505785)
- 23 exp animals/ not humans.sh. (5096250)
- 24 22 not 23 (1385623)
- 25 14 and 24 (762)**

RCT Filter:

Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: searching for studies. 6.3.2.1. What is in The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from MEDLINE? In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from <https://handbook-5-1.cochrane.org/>.

**PubMed: up to 2023/02/23 (Top up search)**

**Searched 12.2.23**

- #13 Search: #7 AND #12 Filters: Randomized Controlled Trial Sort by: Publication Date 193**
- #12 Search: #8 or #9 or #10 or #11 Sort by: Publication Date 3,365,604
- #11 Search: (Palatoplast\*[Title/Abstract] OR "palate plasty"[Title/Abstract] OR "V-Y-palatoplasty"[Title/Abstract] OR Veloplast\*[Title/Abstract] OR furlow[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date 1,529
- #10 Search: (Millard[Title/Abstract] OR Delaire[Title/Abstract] OR Pfeifer[Title/Abstract] OR Afroze[Title/Abstract] OR Tennison[Title/Abstract] OR Tennison-Randall[Title/Abstract] OR Fisher[Title/Abstract] OR Cronin's[Title/Abstract] OR Mohler[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date 55,181
- #9 Search: (surgical[Title/Abstract] OR surgery[Title/Abstract] OR operation[Title/Abstract] OR operative[Title/Abstract] OR resection[Title/Abstract] OR operate[Title/Abstract] OR repair[Title/Abstract] OR reconstruc\*[Title/Abstract] OR restoration[Title/Abstract] Sort by: Publication Date 3,195,840
- #8 Search: "Specialties, Surgical"[Mesh] Sort by: Publication Date 217,460
- #7 Search: #2 or #3 or #4 or #5 or #6 Sort by: Publication Date 36,028
- #6 Search: (UCLP[Title/Abstract] OR CLP[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date 9,414
- #5 Search: (palatishisis[Title/Abstract] OR palatoschisis[Title/Abstract] OR palatoschizis[Title/Abstract] OR palatum fissum[Title/Abstract] OR labiopalatoschisis[Title/Abstract] OR palatolabioschisis[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date 114



- #4 Search: (cheiloschisis[Title/Abstract] OR "hare lip"[Title/Abstract] OR "hare lips"[Title/Abstract] OR harelip\*[Title/Abstract] OR labioschisis[Title/Abstract] OR labioschizis[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date 827
- #3 Search: ("cleft lip"[Title/Abstract] OR "cleft lips"[Title/Abstract] OR "cleft Palate"[Title/Abstract]) Sort by: Publication Date 24,554
- #2 Search: (("Cleft Lip"[Mesh]) AND "Cleft Palate"[Mesh]) OR "Palatal Obturators"[Mesh] Sort by: Publication Date 15,187

**Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) (Wiley): up to 2023/02/Iss2  
Searched 23.2.23**

- #1 MeSH descriptor: [Cleft Lip] this term only 355
- #2 MeSH descriptor: [Cleft Palate] this term only 432
- #3 MeSH descriptor: [Palatal Obturators] this term only 27
- #4 (palatishchisis or palatoschisis or palatoschizis or palatum fissum or labiopalatoschisis or palatolabioschisis):ti,ab,kw 2
- #5 (UCLP or CLP):ti,ab 308
- #6 ((alveolar or alveolus or maxilla\* or gum\* or jaw\* or palat\* or lip or lips or orofacial or oral) NEAR/6 (cleft\* or defect\* or malform\* or abnorm\*)):ti,ab,kw 2055
- #7 (palatopharyngeal NEAR/3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplet\*)):ti,ab,kw 2
- #8 (velopharyngeal NEAR/3 (dysfunction\* or insufficien\* or incomplet\*)):ti,ab,kw 82
- #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 2216
- #10 MeSH descriptor: [Specialties, Surgical] explode all trees 2662
- #11 (surgical or surgery or operation or operative or resection or operate or repair or reconstruc\* or restoration):ti,ab,kw 330004
- #12 (Millard or Delaire or Pfeifer or Afroze or Tennison or Tennison?Randall or Fisher or Cronin's or Mohler):ti,ab,kw 11086
- #13 (Palatoplast\$\* or "palate plasty" or "V-Y-palatoplasty" or Veloplast\* or furrow):ti,ab,kw 50
- #14 #10 or #11 or #12 or #13 338264
- #15 #9 and #14 in Trials 1311
- #16 nct\*:au 238778
- #17 #15 not #16 1169**

## APPENDIX 2: EXCLUDED SRS

**Table 59: Excluded studies from the SR of SRs**

Study	Reason for exclusion
Abbott 2012 <sup>57</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Ahn 2021 <sup>58</sup>	The intervention is facemask combined with miniplate attachments to the infrazygomatic crest. Therefore, not appropriate for Q10, which concerns facemask alone or Alt-RAMEC alone
Alfayez 2022 <sup>59</sup>	stem cell therapy - not on protocols
Alfonso 2020 <sup>60</sup>	Burden of care of nasoalveolar molding - doesn't fit a protocol
Alkaabi 2022 <sup>61</sup>	Looking at risk of bias in bone graft studies rather than the bone graft efficacy
Antonarakis 2013 <sup>62</sup>	Not comparing interventions; simply a descriptive review evaluating QoL in people with CLP compared to control populations
Asadourian 2022 <sup>63</sup>	Enhanced recovery after surgery protocols not on protocols
Austin 2015 <sup>64</sup>	Looked at distraction osteogenesis versus orthognathic surgery, which does not relate to any of the protocol question interventions
Bartkowska 2020 <sup>65</sup>	Scar management - not relevant to any of the protocols
Bedi 2021 <sup>66</sup>	telemedicine - not on protocol
Bekisz 2018 <sup>67</sup>	Looked at soft and hard palate repair but age not appropriate (>24 months); also looked at bone grafting but no protocol outcomes covered
Bell 2021 <sup>68</sup>	alloplastic materials versus autologous fat for injection augmentation pharyngoplasty treatment of velopharyngeal insufficiency - not relevant to Q13
Bessell 2011 <sup>69</sup>	Feeding intervention
Best 2018 <sup>70</sup>	Evaluating surgical missions
Bichara 2015 <sup>71</sup>	Compared patients who had undergone lip repair followed by palate repair to patients who had undergone lip surgery and no palate repair - does not concur with any of the protocol interventions.
Bins 2022 <sup>72</sup>	Evaluating primary correction of the cleft nasal septum - not a protocol intervention
Bittermann 2016 <sup>73</sup>	Looking at bilateral cleft palate treatments, but only two studies relevant to the question concerning surgical treatments of bilateral CLP, and neither of these had the correct outcomes
Bykowski 2014 <sup>74</sup>	Abstract. Close to Q2 and Q3, but does not fit the PICO and not SR of RCTs
Bykowski 2015 <sup>28</sup>	This paper was eligible for Q7, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Carbullido 2022 <sup>75</sup>	Looked at grafting versus no grafting rather than type of graft comparison
Chang 2022 <sup>76</sup>	Looks at repair sequence and management of the premaxilla - no outcomes relevant to protocols
Chang 2022 <sup>77</sup>	Compared ventilation tubes plus palatal repair versus palatal repair, but this does not concur with any protocol interventions

Study	Reason for exclusion
Chetpakdeechit 2021 <sup>78</sup>	prognostic review chiefly looking at the effects of cleft size on grafting success - not on protocols. The study did also look at the effects of graft materials on grafting success, making it relevant to Q11, but no relevant outcomes presented for most studies
Cheung 2006 <sup>79</sup>	The interventions of osteotomy and osteogenesis do not appear in the protocols.
Collins 2012 <sup>80</sup>	for treatment of VPI following CP repair, rather than primary CLP. Sphincter pharyngoplasty and pharyngeal flap not named interventions on protocol
da Rosa 2019 <sup>35</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Dallaserra 2022 <sup>81</sup>	Full paper unavailable
de Blacam 2018 <sup>82</sup>	Treatment of velopharyngeal insufficiency and not detecting it - therefore not relevant to Q15; not relevant to Q7 either, as ages in studies >24 months; most patients non-CLP
de Sa Leitao Pinheiro 2020 <sup>31</sup>	This paper was eligible for Q12, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Dhakshaini 2015 <sup>83</sup>	Not a SR
Di Chiaro 2022 <sup>84</sup>	Looked at primary rhinoplasty in bilateral CLP so potentially relevant to Q5, but focus was whether primary rhinoplasty was effective, and did not directly compare different surgical techniques.
Dos Santos 2022 <sup>85</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Duarte 2016 <sup>86</sup>	Feeding intervention - not on any of the protocols
Dunworth 2022 <sup>87</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Egbunah 2022 <sup>88</sup>	Types of suturing - not on protocols
Farronato 2014 <sup>89</sup>	Evaluated different staging strategies but ages at palatoplasty unclear
Feijo 2014 <sup>90</sup>	Addressed best form of surgery for lip/nose surgery but no protocol outcomes were covered.
Felton 2018 <sup>91</sup>	Looked at grommets so potentially useful for Q26 but did not look at different types of drainage tube, nor did it have protocol outcomes
Feriani 2016 <sup>92</sup>	On subject of pain relief - but did not look at suprazygomatic nerve block
Forsetlund 2009 <sup>93</sup>	Paper not available
Francisco 2021 <sup>41</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Ganoo 2019 <sup>94</sup>	looking at orthognathic surgery for maxillary advancement. This intervention is not in any of the protocols
Garland 2022 <sup>95</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Gilleard 2014 <sup>96</sup>	Submucous cleft palate population, which is a distinct population to the standard CLP population
Goyal 2014 <sup>97</sup>	Feeding interventions - not on protocol
Guo 2011 <sup>40</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Hosseini 2017 <sup>98</sup>	Excluded from Q16 as phonetic therapy not included. excluded from Q15 as this paper is not concerned with diagnosis

Study	Reason for exclusion
Jahanbin 2022 <sup>99</sup>	Evaluated the combination of nasoalveolar molding and gingivoperiosteoplasty - not a protocol intervention
Janiszewska-Olszowska 2022 <sup>100</sup>	Looked at influence of Primary Palatal Surgery on Craniofacial Morphology but did not compare palatal surgery techniques. Also age in many studies was >24 months
Janssen 2014 <sup>44</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Jayarajan 2019 <sup>101</sup>	Did not include lip repair, so not applicable to Q1
Ji 2022 <sup>102</sup>	Botox for preventing scarring - not on protocols
Jiang 2020 <sup>103</sup>	Surgical techniques not in protocol - Le Fort I osteotomy with rigid fixation, Le Fort I distraction osteogenesis, and anterior maxillary distraction osteogenesis
Jodeh 2019 <sup>104</sup>	Potentially Q10 or 11, but only reported outcome of fistula rates is not in either protocol
Kamal 2018 <sup>37</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Kappen 2018 <sup>105</sup>	Evaluated different staging strategies but ages at palatoplasty exceeded protocol limit if 24 months in some studies
Kayyal 2014 <sup>106</sup>	In area of pain relief, but SR does not look at nerve block so not relevant to Q27
Khojasteh 2015 <sup>107</sup>	Although looked at efficacy of bone grafts, did not compare auto to allografts/xenografts
Khojasteh 2017 <sup>108</sup>	Looking at Guided Bone Regeneration, which is outside the scope of protocols (including Q13)
Klassen 2012 <sup>109</sup>	Does not compare any protocol interventions
Kloukos 2016 <sup>110</sup>	Looked at maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery, which does not relate to any of the protocol question interventions
Kloukos 2018 <sup>111</sup>	Comparing maxillary distraction osteogenesis and orthognathic surgery, which are not interventions in any of the protocols
Kurnik 2020 <sup>112</sup>	Study is centred around sleep and sleep apnoea. This fits no question protocol
Lane 2022 <sup>50</sup>	Eligible for Q16 but only one pilot RCT and only covered the first 3 years of life (as opposed to 2-18 in protocol)
Lee 2009 <sup>52</sup>	Eligible for Q18 but only contained one study and outcomes not fully coherent with protocol outcomes
Liao 2006 <sup>113</sup>	Primary study (not in priority area)
Liu 2018 <sup>114</sup>	Looked at effects of maxillary distraction osteogenesis, which is not in protocol
Liu 2018 <sup>115</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Liu 2021 <sup>116</sup>	Dexmedetomidine as adjuvant anaesthesia - not on pain relief protocols Q27
Luyten 2022 <sup>117</sup>	Duplicate of Luyten 2023 <sup>118</sup>
Luyten 2023 <sup>118</sup>	Rapid maxillary expansion versus slow maxillary expansion, which is not relevant to the protocols. Not the same as Alt-RAMEC, which is Alternative Rapid Maxillary Expansion and Constriction. Mean ages range from 6 years to 10.8 years - Q6 protocol is age 24 months and under. This also excludes several other question protocol questions (1 - 7, 13,15, 19-22, 24, 25 and 29). For the questions that age is appropriate no questions are relevant with regards to topic, intervention, comparator or outcomes.
Ma 2021 <sup>119</sup>	Cancellous versus corticocancellous grafts - not applicable to Q13

Study	Reason for exclusion
Ma 2021 <sup>120</sup>	Excluded from Q11 as age range too broad
Maillard 2017 <sup>121</sup>	Effects of nasoalveolar molding on later surgery - not related to any protocol questions (Alt-RAMEC and facemask not covered)
Maina 2023 <sup>122</sup>	Compared drainage tubes to surveillance, not different tubes to each other, as requested by protocol 18a
Matsunaka E 2019 <sup>123</sup>	Breast/bottle feeding on surgical wound - not on protocols
Meinusch 2016 <sup>124</sup>	Commentary on Bessell, 2013 <sup>49</sup>
Miachon 2014 <sup>125</sup>	Evaluated surgical treatments but no data presented for any of the protocol outcomes.
Minatel 2019 <sup>126</sup>	Potentially Q6 (vomer flap), but age not stated
Mink van der Molen 2021 <sup>127</sup>	Clinical practice guidelines
Mommaerts 2019 <sup>128</sup>	Not a SR
Mundra 2022 <sup>129</sup>	Looked at optimal timing of alveolar cleft grafting but was focussed on what was done in clinical practice rather than efficacy of different timings
Murthy 2013 <sup>130</sup>	Not a SR
Namdar 2020 <sup>131</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Napoli 2019 <sup>25</sup>	This paper was eligible for Q7, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Nasser 2008 <sup>132</sup>	Withdrawn Cochrane review
Neumann 2012 <sup>53</sup>	Eligible for Q18 but level 4 evidence and no synthesis
Nigh 2017 <sup>133</sup>	Treatment of Velopharyngeal Insufficiency by autologous fat injection - not a protocol intervention
Nimbalkar 2022 <sup>134</sup>	Rigid external distraction, including facemask - relevant to Q10 but only 'relapse rate' used as an outcome, which is not relevant to protocol outcomes
Nollet 2005 <sup>135</sup>	Compared early to late palatal closure in terms of GOSLON score, but ages were outside the age range of relevant protocols
Norman 2015 <sup>136</sup>	Psychological interventions. No protocol about psychological interventions
Normande Neto 2022 <sup>137</sup>	Premaxilla surgical repositioning - not on protocols
Osorio 2020 <sup>39</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Padovano 2022 <sup>138</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Palomares-Aguilera 2021 <sup>51</sup>	Eligible for Q16 but no synthesis of data and no RCTs
Pan 2016 <sup>34</sup>	This paper was eligible for Q12, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Paniagua 2013 <sup>139</sup>	Looked at diagnosis of VPI, but no outcomes reported

Study	Reason for exclusion
Papadopoulos 2012 <sup>140</sup>	Looking at orthodontic orthopaedic therapies. Not relevant to Q10 as no mention of the specific interventions for Q8. Intervention not applicable to Q9 as well
Park 2022 <sup>141</sup>	Looked at whether septoplasty and primary cleft rhinoplasty were similar entities. Did not concur with any protocol.
Penny 2022 <sup>142</sup>	Feeding interventions - not on protocols
Pereira 2013 <sup>143</sup>	Effects of maxillary osteotomy, which is not an intervention in any of the protocols
Pfaff 2022 <sup>55</sup>	Only 2/8 studies looked at bilateral suprazygomatic nerve block
Ploumen 2021 <sup>144</sup>	looking at orthognathic surgery for maxillary advancement. This intervention is not in any of the protocols
Ponduri 2009 <sup>145</sup>	Looked at ventilation tube insertion so potentially useful for Q20 but did not look at different types of drainage tube (looked at timing of ventilation tube insertion), nor did it have protocol outcomes
Poupore 2022 <sup>146</sup>	Sample undergoing tympanoplasty - does not concur with any protocol
Prado-Calleros 2016 <sup>147</sup>	SR of parapharyngeal glial heterotopia - not in protocols
Ranzer 2021 <sup>148</sup>	Perioperative management - none of the perioperative methods were covered in protocols
Ravlyk 2020 <sup>43</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Reddy 2017 <sup>149</sup>	Compared one to two stage palatal repairs but this is different to Q5 which looks at stages in terms of lip/nose and soft/hard palate
Reid 2004 <sup>150</sup>	Intervention (feeding) not in any protocol
Rodrigues 2019 <sup>151</sup>	Hygiene related - not on protocols
Rossell-Perry 2020 <sup>152</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Rossell-Perry 2021 <sup>54</sup>	This paper was eligible for Q7, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Rossell-Perry 2021 <sup>23</sup>	Eligible for Q27 but not included as only 2/9 studies looked at bilateral suprazygomatic nerve block
Rosso 2022 <sup>153</sup>	Adenoidectomy not on protocols
Saha 2019 <sup>154</sup>	Minimally invasive versus conventional open harvesting technique for iliac bone graft - thus not applicable to Q13
Saikia 2022 <sup>155</sup>	Evaluation of guidelines for oral health - not on protocols
Sainsbury 2019 <sup>156</sup>	Protocol
Sales 2019 <sup>157</sup>	Potentially relevant to Q14, but mean age 20.6 years > population max of 18 for this question
Sales 2021 <sup>158</sup>	Intervention (surgical maxillary advancement) not in protocols
Sales 2022 <sup>42</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Salgado 2019 <sup>159</sup>	Evaluating best age for hard palate surgery - not on protocols
Salimi 2017 <sup>27</sup>	This paper was eligible for Q7, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies

Study	Reason for exclusion
Saltaji 2012 <sup>160</sup>	Looking at orthognathic surgery for maxillary advancement. This intervention is not in any of the protocols
Saltaji 2012 <sup>161</sup>	Treatment was distraction osteogenesis which is not on protocol
Sand 2022 <sup>162</sup>	IPD evaluating speech therapy. However, analysis was 'before and after', with no comparator.
Scalzone 2019 <sup>38</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Seblain 2018 <sup>163</sup>	Looking at maxillary advancement surgery which is outside the scope of the protocols
Sharma 2012 <sup>164</sup>	Looking at methods for aesthetics assessment rather than using aesthetics as an outcome in treatment comparisons
Sharshar 2012 <sup>165</sup>	Appears relevant to Q11 but ages >13 in 2/3 included studies with an age specified
Shash 2016 <sup>166</sup>	Looked at tissue expansion techniques so potentially relevant to Q11, but not in the context of use before alveolar cleft osteoplasty
Shiva 2019 <sup>167</sup>	Not a SR
Silva Sazo 2021 <sup>168</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
Simpson A 2019 <sup>169</sup>	Acellular Dermal Matrix doesn't fit any of the protocols
Sitzman 2016 <sup>170</sup>	Burden of care only an outcome for Q11, and PICO not suitable for that question
Southby 2021 <sup>171</sup>	Evaluated speech input processing levels in children with cleft palate rather than speech therapy interventions; controls mostly non-CLP
Stanton 2022 <sup>172</sup>	Looked at tympanostomy tube use so potentially useful for Q20 but did not look at different types of tube
Tache 2020 <sup>173</sup>	Evaluates one stage or two-stage surgery, so relevant for Q6, but no relevant outcomes covered
Tang 2021 <sup>174</sup>	Duplicate of Tang 2021 <sup>174</sup>
Tang 2021 <sup>174</sup>	Evaluating pre-operative correction techniques, but does not include Alt-RAMEC or Facemask techniques
Tavakolinejad 2014 <sup>175</sup>	Not a SR
Teblick 2019 <sup>176</sup>	Not correct age for Q7 or Q22, where interventions are relevant: should be <24months but is >24months
Thierens 2017 <sup>177</sup>	Addresses aesthetics, but the intervention of labial adhesion is a preliminary procedure, not one that is done for post-repair aesthetic corrections. Therefore, not applicable to Q8
Timbang 2014 <sup>29</sup>	This paper was eligible for Q7, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Uribe 2020 <sup>46</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Uzel 2011 <sup>178</sup>	Looks at orthopaedic device, but not relevant to Q10as does not include facemask or Alt-RAMEC procedure. Not relevant to Q11 as appliances do not seem to be used before alveolar cleft osteoplasty
Vale 2022 <sup>179</sup>	Umbrella review that had only one relevant SR included that related to Q18 - that relevant review (Neumann 2012) has been considered separately

Study	Reason for exclusion
van der Heijden 2013 <sup>180</sup>	Nasoalveolar molding, which is orthodontic therapy. But doesn't mention facemask or Alt-RAMEC, so excluded
van Hout 2011 <sup>45</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Vandenberg 2021 <sup>24</sup>	This paper was eligible for Q7, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Waasdorp 2010 <sup>181</sup>	Evaluated allogenic grafts but excluded autologous grafts, so therefore not applicable for Q13
Wermker 2014 <sup>182</sup>	Looked at implants, but not relevant to Q14 or Q29, as only compared timing of implant insertion
Wijbenga 2016 <sup>183</sup>	Did not cover patient population with CLP
Wu 2018 <sup>36</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Xiao 2020 <sup>47</sup>	This paper was eligible for Q13, but was not included as it was not regarded as the most appropriate of the eligible studies
Yamaguchi 2016 <sup>184</sup>	Looked at complications following orthognathic surgery - not relevant to any protocol questions
Yang 2010 <sup>185</sup>	Evaluated different staging strategies but ages at palatoplasty exceeded protocol limit if 24 months in some studies
Zelko 2022 <sup>186</sup>	Did not include lip repair, so not applicable to Q2/3
Zhang 2017 <sup>187</sup>	Protocol
Zhuge 2010 <sup>188</sup>	In Chinese
CP = cleft palate; CLP = cleft lip and palate; PICO = Population, Intervention, Comparator, Outcome; Q = question; QoL = quality of life; RCT = randomised controlled trial; SR = systematic review; VPI = velopharyngeal incompetence	



### APPENDIX 3: EXCLUDED PRIMARY STUDIES

Table 60: Excluded studies from the primary review for Q1

Study	Reason for exclusion
Adetayo 2018 <sup>189</sup>	Participants probably overlapped with Adetayo, 2019 <sup>9</sup> , which is included. Outcomes not sufficiently in line with protocol
Astrada 2020 <sup>190</sup>	Interventions were not for lip/nose surgery
Bannister 2017 <sup>191</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Chowdri 1990 <sup>192</sup>	Ages outside lower protocol limit of 24 months
Dolce 2008 <sup>193</sup>	Not available from any sources
Feragen 2017 <sup>19</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Feragen 2017 <sup>194</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Gosla Reddy 2010 <sup>195</sup>	Non-randomised
Hammarstrom 2020 <sup>196</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Heliovaara 2017 <sup>16</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Heliovaara 2020 <sup>17</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Heliovaara 2022 <sup>18</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Karsten 2017 <sup>20</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Karsten 2020 <sup>21</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Kuseler 2020 <sup>22</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Kuseler 2021 <sup>197</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Li 1996 <sup>198</sup>	In Chinese
Liu 2021 <sup>199</sup>	Non-randomised
Lohmander 2017 <sup>200</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Marimuthu 2013 <sup>201</sup>	Population incorrect age (>2 years)
Matsunaga 2016 <sup>202</sup>	Non-randomised
Molsted 2017 <sup>203</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Ozawa 2021 <sup>204</sup>	No relevant outcomes
Ozer 2022 <sup>205</sup>	Did not evaluate upper lip and nose reconstruction techniques
Rautio 2017 <sup>206</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Rizell 2020 <sup>207</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Semb 2017 <sup>208</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Tahir 2017 <sup>209</sup>	Non-randomised

Study	Reason for exclusion
Wakami 2011 <sup>210</sup>	Non-randomised
Willadsen 2017 <sup>211</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Willadsen 2022 <sup>212</sup>	Compared numbers of stages of closure rather than different techniques of closure
Yamada 2002 <sup>213</sup>	Non-randomised

**Table 61: Excluded studies from the primary review for Q6**

Study	Reason for exclusion
Bannister 2017 <sup>191</sup>	Did not cover protocol outcomes
Conroy 2021 <sup>214</sup>	Compared the time of surgery rather than a multi-stage approach to surgery
El-Angbawi 2021 <sup>215</sup>	Compared the time of surgery rather than a multi-stage approach to surgery
Feragen 2017 <sup>194</sup>	Did not cover protocol outcomes
Hammarstrom 2020 <sup>196</sup>	Did not cover protocol outcomes
Lohmander 2017 <sup>200</sup>	Did not cover protocol outcomes
Mikoya 2015 <sup>216</sup>	Stage two hard palate closure occurred between 5 - 7 years
Rautio 2017 <sup>206</sup>	Did not cover protocol outcomes
Reddy 2018 <sup>217</sup>	Did not cover protocol outcomes
Rizell 2020 <sup>207</sup>	Non-randomised data (data aggregated across randomised groups)
Rizell 2021 <sup>218</sup>	Non-randomised data (data aggregated across randomised groups)
Semb, 2017 <sup>208</sup>	Methodology paper
Silva Filho 2001 <sup>219</sup>	Incorrect interventions
Willadsen 2017 <sup>211</sup>	Did not cover protocol outcomes
Willadsen 2018 <sup>220</sup>	Did not cover protocol outcomes
Willadsen 2022 <sup>212</sup>	Did not cover protocol outcomes
Yamanishi 2011 <sup>221</sup>	Incorrect interventions
Fudalej 2009 <sup>222</sup>	Non-randomised data
Fudalej 2011 <sup>223</sup>	Non-randomised data
Molsted 2017 <sup>203</sup>	Did not compare different stagings to each other
Kuseler 2021 <sup>197</sup>	Non-randomised data
Antonelli 2011 <sup>224</sup>	Incorrect interventions
Ferdous 2010 <sup>225</sup>	Age above protocol limit of 24 months
Friel 2018 <sup>226</sup>	Abstract; incorrect interventions

Study	Reason for exclusion
Ganesh 2015 <sup>227</sup>	Compared two 2-stage procedures
Kurimori 2021 <sup>228</sup>	Abstract; non-randomised
Landheer 2010 <sup>229</sup>	Non-randomised
Lohmander 2009 <sup>230</sup>	Discussion document
Otsuki 2022 <sup>231</sup>	Non-randomised
Parnis 2019 <sup>232</sup>	Duplicate of Reddy, 2018
Persson 2020 <sup>233</sup>	Did not cover protocol outcomes
Randag 2014 <sup>234</sup>	Non-randomised
Shaw 2017 <sup>235</sup>	Discussion document
Willadsen 2012 <sup>236</sup>	Did not cover protocol outcomes
Willadsen 2019 <sup>237</sup>	Age above protocol limit of 24 months; inappropriate outcomes
Ysunza 1998 <sup>238</sup>	Did not cover protocol outcomes
Ysunza 2001 <sup>239</sup>	Did not cover protocol outcomes
Richard 2006 <sup>240</sup>	Incorrect interventions
Astrada 2020 <sup>190</sup>	Incorrect interventions
Falzoni 2022 <sup>241</sup>	Non-randomised
Pereira 2018 <sup>242</sup>	Wrong ages
Westberg 2019 <sup>243</sup>	Did not cover protocol outcomes
Wada 1990 <sup>244</sup>	Inappropriate ages (>24 months) for one arm

## APPENDIX 4: ROBIS ASSESSMENT OF INCLUDED SRS

EL-ASMAWI 2019<sup>15</sup>

Final assessment of risk of bias: **MODERATE** risk.

**Table 62: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.1 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y
1.2 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PY
1.3 Were eligibility criteria unambiguous?	PY
1.4 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.5 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 63: Domain 2: Identification and selection of studies**

Signaling question	Rating guidance
2.1 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	PY
2.2 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.3 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PY
2.4 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.5 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 64: Domain 3: Data collection and study appraisal**

Signaling question	Rating guidance
3.1 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y
3.2 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y
3.3 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PY
3.4 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	Y
3.5 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	Y
Concerns regarding data collection and study appraisal	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 65: Domain 4: Synthesis and findings**

Signaling question	Rating guidance
4.1 Did the synthesis include all studies that it should?	NO
4.2 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI
4.3 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	NI
4.4 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	NI
4.5 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	NI
4.6 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NI
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	One study was not incorporated into a meta-analysis. This could change interpretations.

NI = no information; PY = probably yes; PN = probably no

#### MOTAMEDIAN 2022<sup>48</sup>

Final assessment of risk of bias: **MODERATE** risk.

**Table 66: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.6 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y
1.7 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PY
1.8 Were eligibility criteria unambiguous?	PN
1.9 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.10 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 67: Domain 2: Identification and selection of studies**

Signaling question	Rating guidance
2.6 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	PY
2.7 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.8 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PY

Signaling question	Rating guidance
2.9 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.10 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 68: Domain 3: Data collection and study appraisal**

Signaling question	Rating guidance
3.6 Were efforts made to minimise error in data collection?	PY
3.7 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	PY
3.8 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PY
3.9 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	PY
3.10 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	PY
Concerns regarding data collection and study appraisal	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 69: Domain 4: Synthesis and findings**

Signaling question	Rating guidance
4.7 Did the synthesis include all studies that it should?	PY
4.8 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI
4.9 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	PY
4.10 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	NO
4.11 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	PY
4.12 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NO
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	Poor reporting of analysis and results

NI = no information; PY = probably yes; PN = probably no; Y = yes

Final assessment of risk of bias: **HIGH** risk**Table 70: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.11 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y
1.12 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PN
1.13 Were eligibility criteria unambiguous?	PN
1.14 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.15 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	MODERATE
Rationale for concern	Unclear protocol

**Table 71: Domain 2: Identification and selection of studies**

Signaling question	Rating guidance
2.11 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	PY
2.12 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.13 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PN
2.14 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.15 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	MODERATE
Rationale for concern	Incomplete search strategy

**Table 72: Domain 3: Data collection and study appraisal**

Signaling question	Rating guidance
3.11 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y
3.12 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	NO
3.13 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PN
3.14 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	NO
3.15 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	PN
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH

Signaling question	Rating guidance
Rationale for concern	No risk of bias evaluation; poor reporting of baseline characteristics

**Table 73: Domain 4: Synthesis and findings**

Signaling question	Rating guidance
4.13 Did the synthesis include all studies that it should?	Unclear
4.14 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI
4.15 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	NI
4.16 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	NO
4.17 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	NI
4.18 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NI
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	Very poor reporting of analysis

NI = no information; PY = probably yes; PN = probably no; Y = yes

**PALIKARAKI 2021<sup>30</sup>**

Final assessment of risk of bias: **HIGH** risk

**Table 74: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.16 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y
1.17 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PN
1.18 Were eligibility criteria unambiguous?	PN
1.19 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.20 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	HIGH
Rationale for concern	Unclear protocol



**Table 75: Domain 2: Identification and selection of studies**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
2.16 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	PY
2.17 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.18 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PY
2.19 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.20 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 76: Domain 3: Data collection and study appraisal**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
3.16 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y
3.17 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	PY
3.18 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PY
3.19 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	PY
3.20 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	PY
Concerns regarding data collection and study appraisal	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 77: Domain 4: Synthesis and findings**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
4.19 Did the synthesis include all studies that it should?	PY
4.20 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI
4.21 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	PN
4.22 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y
4.23 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	PY
4.24 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NO
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH

Signaling question	Rating guidance
Rationale for concern	The intervention was facemask but in two relevant studies an alternative procedure involving maxillary expansion was included, which could confound results. A subgroup analysis for maxillary expansion/no expansion prevented the final results being confounded

I = no information; PY = probably yes; PN = probably no; Y = yes

KAURA 2018<sup>33</sup>

Final assessment of risk of bias: **VERY HIGH** risk

**Table 78: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.21 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	PY
1.22 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PN
1.23 Were eligibility criteria unambiguous?	PN
1.24 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.25 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	HIGH
Rationale for concern	Highly ambiguous protocol

**Table 79: Domain 2: Identification and selection of studies**

Signaling question	Rating guidance
2.21 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	PN

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
2.22 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.23 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PN
2.24 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.25 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	HIGH
Rationale for concern	Limited range of databases used (MEDLINE, PubMed, and Cochrane) and no search strategy provided

**Table 80: Domain 3: Data collection and study appraisal**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
3.21 Were efforts made to minimise error in data collection?	PN
3.22 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	PN
3.23 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PN
3.24 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	N
3.25 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	NA
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	Poor reporting of data. No risk of bias assessment

**Table 81: Domain 4: Synthesis and findings**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
4.25 Did the synthesis include all studies that it should?	PN
4.26 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI
4.27 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	NO
4.28 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	NA

Signaling question	Rating guidance
4.29 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	NA
4.30 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NO
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	No synthesis of data

NA = not applicable; NI = no information; PY = probably yes; PN = probably no; Y = yes

FAHRADYAN 2019<sup>32</sup>

Final assessment of risk of bias: **VERY HIGH** risk

**Table 82: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.26 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	PY
1.27 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PY
1.28 Were eligibility criteria unambiguous?	PY
1.29 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.30 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 83: Domain 2: Identification and selection of studies**

Signaling question	Rating guidance
2.26 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	NO
2.27 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.28 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PN
2.29 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.30 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	HIGH
Rationale for concern	Only PubMed was searched. Search strategy not fully reported

**Table 84: Domain 3: Data collection and study appraisal**

Signaling question	Rating guidance
3.26 Were efforts made to minimise error in data collection?	PN
3.27 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	PN
3.28 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PN
3.29 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	NO
3.30 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	NA
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	Poor reporting of data. No risk of bias assessment

**Table 85: Domain 4: Synthesis and findings**

Signaling question	Rating guidance
4.31 Did the synthesis include all studies that it should?	PN
4.32 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI
4.33 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	NO
4.34 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	NA
4.35 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	NA
4.36 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NO
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	No synthesis of data

NA = not applicable; NI = no information; PY = probably yes; PN = probably no; Y = yes

#### STEIN 2019<sup>26</sup>

Final assessment of risk of bias: **MODERATE** risk

**Table 86: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.31 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y
1.32 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PY
1.33 Were eligibility criteria unambiguous?	PY

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
1.34 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.35 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 87: Domain 2: Identification and selection of studies**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
2.31 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	PY
2.32 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.33 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PY
2.34 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.35 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 88: Domain 3: Data collection and study appraisal**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
3.31 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y
3.32 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	Y
3.33 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PY
3.34 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	PY
3.35 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	PN
Concerns regarding data collection and study appraisal	UNCLEAR

Signaling question	Rating guidance
Rationale for concern	Review states five RCTs were included but risk of bias only included two. Furthermore, the risk of bias for observational studies included a small sample of the 200+ studies

**Table 89: Domain 4: Synthesis and findings**

Signaling question	Rating guidance
4.37 Did the synthesis include all studies that it should?	NO
4.38 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI
4.39 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	NI
4.40 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	Y
4.41 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	NI
4.42 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NI
Concerns regarding data collection and study appraisal	HIGH
Rationale for concern	Review states 32 studies were included for meta-analyses, but this does not appear to have occurred

NI = no information; PY = probably yes; PN = probably no; RCTs = randomised controlled trials; Y = yes

**BESSEL 2013**<sup>49</sup>

Final assessment of risk of bias: **LOW** risk

**Table 90: Domain 1: Study eligibility criteria**

Signaling question	Rating guidance
1.36 Did the review adhere to pre-defined objectives and eligibility criteria?	Y
1.37 Were the eligibility criteria appropriate for the review question?	PY
1.38 Were eligibility criteria unambiguous?	PY

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
1.39 Were all restrictions in eligibility criteria based on study characteristics appropriate?	PY
1.40 Were any restrictions in eligibility criteria based on sources of information appropriate?	PY
Concerns regarding specification of study eligibility criteria	Low
Rationale for concern	NONE

**Table 91: Domain 2: Identification and selection of studies**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
2.36 Did the search include an appropriate range of databases/electronic sources for published and unpublished reports?	Y
2.37 Were methods additional to database searching used to identify relevant reports?	Y
2.38 Were the terms and structure of the search strategy likely to retrieve as many eligible studies as possible?	PY
2.39 Were restrictions based on date, publication format, or language appropriate?	Y
2.40 Were efforts made to minimise errors in selection of studies?	PY
Concerns regarding identification and selection of studies	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 92: Domain 3: Data collection and study appraisal**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
3.36 Were efforts made to minimise error in data collection?	Y
3.37 Were sufficient study characteristics available for both review authors and readers to be able to interpret the results?	PY
3.38 Were all relevant study results collected for use in the synthesis?	PY
3.39 Was risk of bias (or methodological quality) formally assessed using appropriate criteria?	PY
3.40 Were efforts made to minimise error in risk of bias assessment?	PY
Concerns regarding data collection and study appraisal	LOW
Rationale for concern	NONE

**Table 93: Domain 4: Synthesis and findings**

<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
4.43 Did the synthesis include all studies that it should?	PY
4.44 Were all predefined analyses followed or departures explained?	NI



<b>Signaling question</b>	<b>Rating guidance</b>
4.45 Was the synthesis appropriate given the nature and similarity in the research questions, study designs and outcomes across included studies?	PY
4.46 Was between-studies variation (heterogeneity) minimal or addressed in the synthesis?	NA
4.47 Were the findings robust, e.g., as demonstrated through funnel plot or sensitivity analyses?	-
4.48 Were biases in primary studies minimal or addressed in the synthesis?	NO
Concerns regarding data collection and study appraisal	MODERATE
Rationale for concern	Included studies were biased but this should not detract from the quality of the SR

NA = not applicable; NI = no information; PY = probably yes; SR = systematic review; Y = yes

## APPENDIX 5: EXTRACTION TABLES FOR THE PRIMARY STUDY REVIEWS

### EXTRACTION TABLES FOR Q1: WHAT IS THE MOST EFFECTIVE SURGICAL TECHNIQUE FOR RECONSTRUCTION OF THE UPPER LIP AND NOSE IN CHILDREN UNDER 24 MONTHS WITH UCLP MALFORMATION?

Table 94: Deshmukh 2019

Study	Deshmukh 2019 <sup>7</sup>
Country/countries	India
Dates	2015-2017
Recruitment	Consecutive; all eligible patients presenting
Setting	Not reported
Numbers randomised	50; 25 to each group
Mean age	Median age 8.5 months; mean 39.6(87.72); Fisher mean 12.16 months, Mohler mean 44.22 months
F:M ratio	27:23
Ethnicity	Not reported
Other key characteristics	Laterality: R: 32%, L: 68% Cleft type: unilateral incomplete cleft lip 60% (Fisher 48%, Mohler 72%); unilateral complete CLP: 40% (Fisher 52%, Mohler 28%) Cleft severity: G1: 2%, G2: 40%; G3: 0; G4: 58%
Inclusion criteria	Unilateral cleft lip with or without cleft palate deformity
Exclusion criteria	Indication for recorection of deformity; parents not consenting to photographs
Intervention	Fisher approach to primary cleft lip repair
Comparator	Mohler (adapted Millard) approach to primary cleft lip repair
Subgrouping - complete versus incomplete	58% complete; 42% incomplete: unclear/mixed
Subgrouping – primary versus no primary	Unclear/mixed
Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable, give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.	Unilateral Cleft Lip Surgical Outcomes Evaluation Scale 5*: Fisher 5.0512; Mohler 4.3088, P=0.0153 <b>Adjusted for cleft severity</b> (using 1-way ANCOVA)  *Unilateral Cleft Lip Surgical Outcomes Evaluation Scale 5 = a standardised evaluation of four components of the unilateral cleft lip repair: nose, cupid's bow, lateral lip, and free vermillion. Each of these four elements is scored separately from 0 to 2, and the scores of all four components are summed for an overall score ranging from 0 to 8. A higher score is better. This was referred to as an aesthetics outcome in the paper.

	No attrition reported, but numbers for the analysis not given.
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	One-way ANCOVA, adjusting for cleft severity
<b>State method of randomisation</b>	Not reported
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Not reported
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Yes, suggested by 'observer blinding' but no details given
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	None were apparent
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	Serious, due to one or two patients being above 24 months; however median age 8.5 allowed inclusion
ANCOVA = analysis of covariance; CLP = cleft lip and palate; F = female; G = grade; L = left; M = male; R = right; ROB2 = risk of bias 2 evaluation tool	

**Table 95: Gadre 2016**

<b>Study</b>	<b>Gadre 2016<sup>8</sup></b>
<b>Country/countries</b>	India
<b>Dates</b>	August 2010 to May 2012
<b>Recruitment</b>	Consecutive; all eligible patients presenting
<b>Setting</b>	Not reported
<b>Numbers randomised</b>	60; 30 in each group
<b>Mean age</b>	Millard's rotational advancement flap – 12 months (17 patients aged 1 to 5 years) Tennison-Randall flap (triangular flap technique) – most less than 1 year of age (i.e., 16 patients) with 11 months mean age
<b>F:M ratio</b>	35:65 – but equal male and female distribution between groups
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Cleft lip of left side prominently observed in 63.3% of Millard's, 80% of Tennison – 71.7% total Complete cleft lip anomaly: Group M = 53.3%, Group T = 80% Incomplete unilateral cleft lip deformity: Group M = 46.7, Group T = 20%

<b>Study</b>	<b>Gadre 2016<sup>8</sup></b>
<b>Inclusion criteria</b>	Non-syndromic patients, unilateral cleft lip patients with complete or partial cleft, aged 6 months to 60 years, male or female, ASA I and ASA II category
<b>Exclusion criteria</b>	Patients with orofacial cleft, bilateral cleft lip, and requiring secondary lip revision with ASA III and ASA IV
<b>Intervention</b>	Millard's rotational advancement flap (approach to repair)
<b>Comparator</b>	Tennison-Randall flap (triangular flap technique) (approach to repair)
<b>Subgrouping - complete versus incomplete</b>	66.7% complete and 33.3% incomplete – groups unclear
<b>Subgrouping – primary versus no primary</b>	Unclear/mixed
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable, give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	<p>White roll match present:  Day 7 – Group M = 25/30, Group T = 28/30  Day 30 – Group M = 25/30, Group T = 28/30  Fisher's exact test P value = 0.424</p> <p>White roll match absent:  Day 7 – Group M = 5/30, Group T = 2/30  Day 30 – Group M = 5/30, Group T = 2/30  Fisher's exact test P value = 0.424</p> <p>Scar quality:  Day 7 – Satisfactory – Group M = 19/30, Group T = 27/30  Day 7 – Stretch – Group M = 8/30, Group T = 2/30  Day 7 – H – Group M = 3/30, Group T = 1/30  Fisher's exact test P value = 0.03  Day 30 – Satisfactory – Group M = 21/30, Group T = 27/30  Day 30 – Stretch – Group M = 5/30, Group T = 2/30  Day 30 – H – Group M = 4/30, Group T = 1/30  Fisher's exact test P value = 0.104</p> <p>Alar base symmetry:  Day 0 – Symmetry – Group M = 10/30, Group T = 6/30  Day 0 – Asymmetry – Group M = 20/30, Group T = 24/30</p>

Study	Gadre 2016 <sup>8</sup>
	<p>Fisher's exact test P value = 0.382  Day 7 – Symmetry – Group M = 19/30, Group T = 15/30  Day 7 – Asymmetry – Group M = 11/30, Group T = 15/30  Fisher's exact test P value = 0.435  Day 30 – Symmetry – Group M = 20/30, Group T = 15/30  Day 30 – Asymmetry – Group M = 10/30, Group T = 15/30  Fisher's exact test P value = 0.295</p> <p>Cupid's bow symmetry:  Day 7 – Symmetry – Group M = 23/30, Group T = 27/30  Day 7 – Asymmetry – Group M = 7/30, Group T = 3/30  Fisher's exact test P value = 0.299  Day 30 – Symmetry – Group M = 21/30, Group T = 25/30  Day 30 – Asymmetry – Group M = 9/30, Group T = 5/30  Fisher's exact test P value = 0.360</p> <p>Notching:  Day 7 – Absent – Group M = 28/30, Group T = 30/30  Day 7 – Present – Group M = 2/30, Group T = 0/30  Fisher's exact test P value = 0.492  Day 7 – Absent – Group M = 24/30, Group T = 29/30  Day 7 – Present – Group M = 6/30, Group T = 1/30  Fisher's exact test P value = 0.103</p> <p>Lip length (mm):  Day 0 – Mean – Group M = 43.20 (7.508), Group T = 40.73 (5.965) – unpaired t = 1.409, P value 0.164  Day 7 – Mean – Group M = 42.07 (7.446), Group T = 40.03 (5.810) – unpaired t = 1.179, P value 0.243  Day 30 – Mean – Group M = 42.07 (7.446), Group T = 40.10 (5.827) – unpaired t = 1.139, P value 0.259</p> <p>Lip height (mm):  Day 0 – Mean – Group M = 8.70 (2.307), Group T = 7.90 (1.90) – unpaired t = 1.466, P value 0.148  Day 7 – Mean – Group M = 9.90 (2.51), Group T = 9.13 (2.03) – unpaired t = 1.301, P value 0.198</p>

Study	Gadre 2016 <sup>8</sup>
	Day 30 – Mean – Group M = 9.87 (2.53), Group T = 9.13 (2.03) – unpaired t = 1.239, P value 0.220  Please note both lip length and height were not listed as aesthetic variables by the authors
Details of attempts to reduce confounding from selection bias	Unclear
State method of randomisation	Not reported
State how allocation concealment was ensured	Not reported
Participant blinding?	No
Health care professional blinding?	No
Assessor blinding?	Not apparent
Outcome reporting bias?	No evidence
Funding and conflicts of interest	Not stated
ROB2 rating	Very serious
Indirectness	Serious due to the age range being 1 to 5 years in Group M, although mean age was 12 months, so study was included
ASA = American Society for Anaesthesiologists class system category; F = female; L = left; M = male; M = Millard's; R = right; T = Tennison; t = t score	

Table 96: Adetayo 2019

Study	Adetayo 2019 <sup>9</sup>
Country/countries	Nigeria
Dates	January 2013 to July 2014
Recruitment	Not reported
Setting	Lagos University Teaching Hospital
Numbers randomised/allocated	56; Millard group n=28, Tennison-Randall group n=28
Mean age	Millard group: 3-6 months: 21/28 (75%) 6-12 months: 3/28 (10.7%)

Study	Adetayo 2019 <sup>9</sup>
	<p>1-6 years: 1/28 (3.6%) &gt;6 years: 3/28 (10.7)</p> <p>Tennison-Randall group: 3-6 months: 17/28 (60.7%) 6-12 months: 8/28 (28.6%) 1-6 years: 1/28 (3.6%) &gt;6 years 2/28 (7.1)</p> <p>Total: 3-6 months: 38/56 (67.9%) 6-12 months: 11/56 (19.6%) 1-6 years: 2/56 (3.6%) &gt;6 years 5/56 (8.9)</p>
<b>F:M ratio</b>	Millard group = 13:15; Tennison-Randall = 11:17
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics (types of CLP, previous treatments, etc)</b>	<p>Classification of clefts: Cleft lip only: Millard n = 8/28; Tennison-Randall = 11/28 Cleft lip and alveolus: Millard n = 8/28; Tennison-Randall = 6/28 Cleft lip, alveolus and palate: Millard n = 12/28; Tennison-Randall = 11/28</p> <p>Subjects were at least 3 months, 4.5 kg (10 pounds), and had a minimum haemoglobin concentration of 10 g/dL</p>
<b>Inclusion criteria</b>	Unilateral cleft lip; presenting for surgery; satisfying the 'rule of 10'
<b>Exclusion criteria</b>	Bilateral cleft lip; previous cleft lip surgery
<b>Intervention</b>	Millard surgical repair technique
<b>Comparator</b>	Tennison-Randall surgical repair technique
<b>Subgrouping - complete versus incomplete</b>	Unclear/mixed
<b>Subgrouping – primary versus no primary</b>	Primary (previous surgery was exclusion criterion)
<b>Outcomes and results (only include those relevant to</b>	<p><b>1. Subject evaluation</b> Colour of the scar:</p>

Study	Adetayo 2019 <sup>9</sup>
<p><b>protocol). Note any attrition for each outcome. If non-randomised give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b></p>	<p>Very happy: Millard n = 26/28 (92.9%); Tennison-Randall n = 26/28 (92.9%)  Happy: Millard n = 2/28 (7.1%); Tennison-Randall n = 1/28 (3.6%)  Okay: Millard n = 0/28 (0%); Tennison-Randall n = 1/28 (3.6%)  Unhappy: Millard n = 0/28 (0%); Tennison-Randall n = 0/28 (0%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.513</i></p> <p>Texture of the scar:  Very happy: Millard n = 22/28 (78.6%); Tennison-Randall n = 21/28 (75%)  Happy: Millard n = 3/28 (10.7%); Tennison-Randall n = 2/28 (7.1%)  Okay: Millard n = 2/28 (7.1%); Tennison-Randall n = 2/28 (7.1%)  Unhappy: Millard n = 1/28 (3.6%); Tennison-Randall n = 3/28 (10.7%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.747</i></p> <p>Thickness of the scar:  Very happy: Millard n = 21/28 (75%); Tennison-Randall n = 22/28 (78.6%)  Happy: Millard n = 4/28 (14.3%); Tennison-Randall n = 1/28 (3.6%)  Okay: Millard n = 2/28 (7.1%); Tennison-Randall n = 2/28 (7.1%)  Unhappy: Millard n = 1/28 (3.6%); Tennison-Randall n = 3/28 (10.7%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.420</i></p> <p>Shape of the scar:  Very happy: Millard n = 20/28 (71.4%); Tennison-Randall n = 21/28 (75%)  Happy: Millard n = 3/28 (10.7%); Tennison-Randall n = 0/28 (0%)  Okay: Millard n = 4/28 (14.3%); Tennison-Randall n = 5/28 (17.9%)  Unhappy: Millard n = 1/28 (3.6%); Tennison-Randall n = 2/28 (7.1%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.325</i></p> <p>Width of the scar:  Very happy: Millard n = 21/28 (75%); Tennison-Randall n = 21/28 (75%)  Happy: Millard n = 3/28 (10.7%); Tennison-Randall n = 2/28 (7.1%)  Okay: Millard n = 3/28 (10.7%); Tennison-Randall n = 5/28 (17.9%)  Unhappy: Millard n = 1/28 (3.6%); Tennison-Randall n = 0/28 (0%)</p>



Study	Adetayo 2019 <sup>9</sup>
	<p><i>Chi square for difference between groups: 0.637</i></p> <p>Part of the scar was bothersome:  Upper part close to the nose: Millard n = 12/28 (42.9%); Tennison-Randall n = 4/28 (14.3%)  Middle part: Millard n = 3/28 (10.7%); Tennison-Randall n = 9/28 (32.1%)  Lower part close to the lip: Millard n = 13/28 (46.4%); Tennison-Randall n = 15/28 (53.6%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.028</i></p> <p>Cupid's bow:  Very happy: Millard n = 9/28 (32.1%); Tennison-Randall n = 11/28 (39.3%)  Happy: Millard n = 4/28 (14.3%); Tennison-Randall n = 3/28 (10.7%)  Okay: Millard n = 9/28 (32.1%); Tennison-Randall n = 12/28 (42.9%)  Unhappy: Millard n = 6/28 (21.4%); Tennison-Randall n = 2/28 (7.1%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.428</i></p> <p>Nostril on the cleft side:  Flattened: Millard n = 25/28 (89.3%); Tennison-Randall n = 19/28 (67.9%)  Not flattened: Millard n = 3/28 (10.7%); Tennison-Randall n = 9/28 (32.1%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.035</i></p> <p>Columella deviation:  Deviated: Millard n = 22/28 (78.6%); Tennison-Randall n = 16/28 (57.1%)  Not deviated: Millard n = 6/28 (21.4%); Tennison-Randall n = 12/28 (42.9%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.086</i></p> <p><b>2. Assessor Evaluation</b></p> <p>Thickness of lip scar:  Level with surroundings: Millard n = 15/28 (53.6%); Tennison-Randall n = 13/28 (46.4%)  Depressed: Millard n = 1/28 (3.6%); Tennison-Randall n = 2/28 (7.1%)  Elevated: Millard n = 12/28 (42.9%); Tennison-Randall n = 13/28 (46.4%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.773</i></p>

Study	Adetayo 2019 <sup>9</sup>
	<p>Thickness of scar at nostril:  Level with surroundings: Millard n = 20/28 (71.4%); Tennison-Randall n = 12/28 (42.9%)  Depressed: Millard n = 1/28 (3.6%); Tennison-Randall n = 3/28 (10.7%)  Elevated: Millard n = 7/28 (25%); Tennison-Randall n = 13/28 (46.4%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.152</i></p> <p>Scar transgression of the philtral ridge:  Yes: Millard n = 9/28 (32.1%); Tennison-Randall n = 18/28 (64.3%)  No: Millard n = 19/28 (67.9%); Tennison-Randall n = 10/28 (35.7%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.007</i></p> <p>Hypertrophic scar:  Yes: Millard n = 7/28 (25%); Tennison-Randall n = 6/28 (21.4%)  No: Millard n = 21/28 (75%); Tennison-Randall n = 22/28 (78.6%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.837</i></p> <p>Peaking:  Yes: Millard n = 13/28 (46.4%); Tennison-Randall n = 8/28 (28.6%)  No: Millard n = 15/28 (53.6%); Tennison-Randall n = 20/28 (71.4%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.269</i></p> <p>Notching:  Yes: Millard n = 10/28 (35.7%); Tennison-Randall n = 6/28 (21.4%)  No: Millard n = 18/28 (64.3%); Tennison-Randall n = 22/28 (78.6%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.375</i></p> <p>Nostril symmetrical:  Yes: Millard n = 11/28 (39.3%); Tennison-Randall n = 15/28 (53.6%)  No: Millard n = 17/28 (60.7%); Tennison-Randall n = 13/28 (46.4%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.284</i></p> <p>Centrality of columella:</p>

Study	Adetayo 2019 <sup>9</sup>
	<p>Central: Millard n = 18/28 (64.3%); Tennison-Randall n = 23/28 (82.1%)  Deviated: Millard n = 10/28 (35.7%); Tennison-Randall n = 5/28 (17.9%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.131</i></p> <p>Ala on the cleft side:  Normal: Millard n = 12/28 (42.9%); Tennison-Randall n = 16/28 (57.1%)  Flattened: Millard n = 16/28 (57.1%); Tennison-Randall n = 12/28 (42.9%)  <i>Chi square for difference between groups: 0.285</i></p>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>If randomised, state method of randomisation</b>	Guardians picking out a sealed envelope with the treatment allocation inscribed inside. There are some issues with this method of randomisation – how well were the envelopes shuffled? If there was some order (or some residual order at least) to the envelopes in terms of the allocations within them, then the random element is lost.
<b>If randomised, state how allocation concealment was ensured</b>	Guardians picking out a sealed envelope with the treatment allocation inscribed inside. This seems to have occurred <u>after</u> recruitment and so there is no risk of selective recruitment on the part of recruiters based on prior knowledge of allocation. Thus, allocation concealment appears assured.
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Assessment by participants could not have been blinded (see participant blinding above). However, participants also evaluated by ‘independent assessors’ – these may have been blinded but this is unclear.
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	None were apparent
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	Serious: some in each group were over the age threshold of 24 months; however, this was at most 7/56 participants. Therefore, the study has been included with serious indirectness.
CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation tool	

Table 97: De Silva Amaratunga 2004

Study	De Silva Amaratunga 2004 <sup>10</sup>
Country/countries	Sri Lanka
Dates	Not reported
Recruitment	Not reported
Setting	Not reported
Numbers randomised	59; Combined, n=20; Millard, n=18, Cronin, n=21
Mean age	Not provided, but range was approximately 70-140 days (2.3 to 4.6 months); Millard's 12/18 (66.7%) $\leq$ 112 days; Cronin's 16/21 (76.2%) $\leq$ 112 days; Combined 13/20 (65%) $\leq$ 112 days;
F:M ratio	22:37
Ethnicity	Not reported
Other key characteristics	Preoperative difference between summit of cupid's bow and the columella based on each side (measure of displacement of cupid's bow on the cleft side).
Inclusion criteria	UCLP
Exclusion criteria	Not reported
Intervention	Millard's with McComb's method to correct nasal defect
Comparator 1	Cronin's with McComb's method to correct nasal defect
Comparator 2	Combined, with McComb's method to correct nasal defect
Subgrouping - complete versus incomplete	Unclear/mixed
Subgrouping – primary versus not primary	Unclear/mixed
Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.	<p>3-months post-surgical follow up.</p> <p>Aesthetics = CLCSI for lip/nose component dimension [(lip-nose component dimension on cleft side/ lip-nose component dimension on normal side) x 100], where 100 = perfect symmetry</p> <p>CLCSI was calculated for seven different nose-lip components, as follows (no SDs provided):</p> <p>Nostril width: Millard: 95.7; Cronin's: 98.6*; Combined: 95.3                      Nostril height: Millard: 93.1; Cronin's: 92.5; Combined: 91.7                      Philtral height: Millard: 88.2*; Cronin's: 98.7; Combined: 98.3</p>

Study	De Silva Amaratunga 2004 <sup>10</sup>
	Vermillion height: Millard: 87.3*; Cronin's: 97.1; Combined: 96.5 Cupid's bow width: Millard: 95.3; Cronin's: 99.6; Combined: 96.4 Cupid's bow height: Millard: 76.5*; Cronin's: 86.1; Combined: 87.2 Philtral width: Millard: 97.4; Cronin's: 111.3*; Combined: 96.8  *p<0.01 compared to other two groups
Details of attempts to reduce confounding from selection bias	None
Method of randomisation	Not reported
State how allocation concealment was ensured	Not reported
Participant blinding?	No
Health care professional blinding?	No
Assessor blinding?	Not reported
Outcome reporting bias?	No evidence
Funding and conflicts of interest	None were apparent
ROB2 rating	Very serious
Indirectness	None
CLCSI = cleft lip component symmetry index; F = female; M = male; SDs = standard deviations; UCLP = unilateral cleft lip palate	

**Table 98: EIMaghraby 2021**

Study	EIMaghraby 2021 <sup>11</sup>
Country/countries	Egypt
Dates	March 2019 to October 2020
Recruitment	Not reported
Setting	University Hospital
Numbers randomised	40; 20 to each group
Mean age	Mean age 16.6 months; Millard mean: 13.4; Fisher mean: 19.75
F:M ratio	23:17

<b>Study</b>	<b>EIMaghraby 2021<sup>11</sup></b>
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Laterality: R: 47.5%, L: 42.5%; R cleft 60% R side in Millard and R cleft 35% R side in Fisher Cleft type: unilateral incomplete cleft lip 55% [Millard 50%, Fisher 60%]; unilateral complete CLP: 45% [Millard's 50%, Fisher 40%]
<b>Inclusion criteria</b>	Unilateral cleft lip with or without cleft palate deformity
<b>Exclusion criteria</b>	Not reported
<b>Intervention</b>	Millard rotational-advancement technique.
<b>Comparator</b>	Fisher's anatomical subunit approximation technique
<b>Subgrouping - complete versus incomplete</b>	45% complete; 55% incomplete: unclear/mixed
<b>Subgrouping – primary versus no primary</b>	Unclear/mixed
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable, give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	Steffensen grading (poor) Appearance of scar: Millard 2/20, Fisher 0/20 Cupid's bow: Millard 2/20, Fisher 1/20 Nostril symmetry: Millard 5/20, Fisher 4/20 Vermillion symmetry: Millard 5/20, Fisher 3/20 Cutaneous roll symmetry: Millard 1/20, Fisher 0/20 Alar base: Millard 8/20, Fisher 5/20 Alar dome: Millard 4/20, Fisher 3/20 Lip height: Millard 4/20, Fisher 3/20
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>State method of randomisation</b>	Not reported
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Not reported
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No

<b>Study</b>	<b>ElMaghraby 2021<sup>11</sup></b>
<b>Assessor blinding?</b>	Not reported
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	None were apparent
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	Serious, due to no reporting of age ranges, but evidence that at least one patient was outside age limit; however mean ages were within the protocol age limits
CLP = cleft lip and palate; F = female; L = left; M = male; R = right; ROB2 = risk of bias 2 evaluation tool	

**Table 99: Holtmann 1983**

<b>Study</b>	<b>Holtmann 1983<sup>12</sup></b>
<b>Country/countries</b>	USA
<b>Dates</b>	1975 to 1978
<b>Recruitment</b>	Not reported
<b>Setting</b>	Not reported
<b>Numbers randomised</b>	35; 16 to triangular (Brauer) and 19 to rotation-advancement (Millard)
<b>Mean age</b>	Not reported
<b>F:M ratio</b>	Not reported
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Cleft type: unilateral incomplete cleft lip 54% [triangular 37.5%, rotation-advancement 68.4%]; unilateral complete CLP: 46% [triangular 62.5%, rotation-advancement 31.6%] Associated clefts of the secondary palate: 51.4% [triangular 50%, rotation-advancement 52.6%]. Pre-op nasal deformity: triangular 12, rotation advancement 12 ('above*') Pre-op nasal deformity: triangular 12, rotation advancement 6.7 ('below*')  *unclear what 'above' and 'below' refer to
<b>Inclusion criteria</b>	Unilateral cleft lip, complete or incomplete
<b>Exclusion criteria</b>	Not reported
<b>Intervention</b>	Triangular (Brauer)
<b>Comparator</b>	Rotation-advancement (Millard)
<b>Subgrouping - Complete versus incomplete</b>	46% complete; 54% incomplete: unclear/mixed

<b>Study</b>	<b>Holtmann 1983<sup>12</sup></b>
<b>Subgrouping – primary versus no primary</b>	Unclear/mixed
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable, give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	<p>Degree of improvement of nasal deformity was greater in triangular group.</p> <p>Major secondary nasal deformity surgery recommended: triangular 10/16, rotation-advancement 5/19</p> <p>Lip scar hypertrophy, partial or total: triangular 2/16, rotation-advancement 9/19; significant difference reported (no P value given)</p> <p>Post-operative nasal component appearance: triangular 8, rotation advancement 5.7 ('above*'); NS  Post-operative nasal component appearance: triangular 6, rotation advancement 8 ('below*'); NS  Post-operative lip component appearance: triangular 11, rotation advancement 9.7 ('above*'); NS  Post-operative lip component appearance: triangular 8.7, rotation advancement 7.7 ('below*'); NS  Overall lip and nose appearance: triangular 9.2, rotation advancement 8 ('above*'); NS  Overall lip and nose appearance: triangular 6.8, rotation advancement 8 ('below*'); NS</p> <p>*unclear what 'above' and 'below' refer to</p>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None, but stated no significant difference between groups in race, sex, side of cleft, presence of secondary palate, age at time of repair. However, there was a difference in severity of pre-operative nasal deformity: triangular 10.3 points, rotation-advancement 8.1 points (higher score worse deformity). No adjustments made for this.
<b>State method of randomisation</b>	Not reported
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Not reported
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Not reported
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	Not reported
<b>ROB2 rating</b>	Very serious



<b>Study</b>	<b>Holtmann 1983<sup>12</sup></b>
<b>Indirectness</b>	Very serious, due to no reporting of age of any kind
CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; NS = non-significant; R = right; ROB2 = risk of bias 2 evaluation tool	

**Table 100: Shah 2022**

<b>Study</b>	<b>Shah 2022<sup>13</sup></b>
<b>Country/countries</b>	Pakistan
<b>Dates</b>	March 2021 to August 2021
<b>Recruitment</b>	Not reported
<b>Setting</b>	Department of Paediatric Surgery
<b>Numbers randomised</b>	56; 28 to Millard's and 28 to Fishers
<b>Mean age</b>	Not reported
<b>F:M ratio</b>	20:36
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Affected side R: 32, L: 24 [affected side R: Millard's 15/28, Fishers 17/28] Incomplete: 34, complete 22 [incomplete: Millard's 18/28, Fishers 16/28]
<b>Inclusion criteria</b>	Patients in whom cleft lip is not a part of a syndrome. Partial or complete unilateral cleft lip. Patients in the age range of 3 months to 16 years. Patients with anaesthesia fitness of ASA classification, categories 1 and 2
<b>Exclusion criteria</b>	Patients of cleft lip associated with the syndrome, e.g., Pierre Robin Sequence, Stickler Syndrome, and chromosome 22q11 deletion syndrome. Patients with bilateral cleft lip. Patients with an orofacial cleft. Patients required revision surgery for unilateral cleft lip. Patients with age below 3 months or above 16 years. Patients not giving consent for participation in the study. Patients with anaesthesia fitness of ASA classification categories 3 and 4. Patients who lost follow-up
<b>Intervention</b>	Millard's
<b>Comparator</b>	Fishers
<b>Subgrouping - complete versus incomplete</b>	Mixed/unclear (<75% in any category)
<b>Subgrouping – primary versus no primary</b>	Mixed/unclear
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable, give adjusted</b>	Follow up at 1 month. No attrition noted  Poor rating on Steffensen grading criteria for Vermillion roll: Millard's 3/28; Fishers 2/28 Poor rating on Steffensen grading criteria for White roll symmetry: Millard's 4/28; Fishers 1/28 Poor rating on Steffensen grading criteria for Scar appearance: Millard's 5/28; Fishers 1/28

Study	Shah 2022 <sup>13</sup>
effects where available, together with confounders adjusted for.	Poor rating on Steffensen grading criteria for Cupid bow: Millard's 3/28; Fishers 2/28 Poor rating on Steffensen grading criteria for lip height: Millard's 2/28; Fishers 4/28 Poor rating on Steffensen grading criteria for nasal symmetry: Millard's 3/28; Fishers 3/28 Poor rating on Steffensen grading criteria for alar base: Millard's 1/28; Fishers 2/28 Poor rating on Steffensen grading criteria for notching: Millard's 9/28; Fishers 4/28 Lip height: Millard's 1.1(0.11), Fishers 1.2 (0.14), P=0.55 Lip width: Millard's 1.0(0.14), Fishers 1.03 (0.09), P=0.60
Details of attempts to reduce confounding from selection bias	None
State method of randomisation	Lottery method. Details are unclear
State how allocation concealment was ensured	Not reported. The 'lottery method' suggests that randomisation was performed <i>after</i> recruitment, which would mean allocation concealment was assured, but this is not entirely clear
Participant blinding?	No
Health care professional blinding?	No
Assessor blinding?	Not reported
Outcome reporting bias?	No evidence
Funding and conflicts of interest	Not reported
ROB2 rating	Very serious
Indirectness	Very serious, due to no reporting of age of any kind, and inclusion criteria was up to 16.
ASA = American Society for Anaesthesiologists class system category; F = female; L = left; M = male; R = right; ROB2 = risk of bias 2 evaluation tool	

Table 101: Amaratunga 1988

Study	Amaratunga 1988 <sup>14</sup>
Country/countries	Not stated – possibly Sri Lanka
Dates	Not reported
Recruitment	Not reported
Setting	Not reported

Study	Amaratunga 1988 <sup>14</sup>
<b>Numbers randomised/allocated</b>	Millard's: 50 LeMesurier's: 50
<b>Mean age</b>	0-3 months Millard's = 2 LeMesurier's = 3  4-6 months Millard's = 12 LeMesurier's = 16  7-9 months Millard's = 36 LeMesurier's = 31
<b>F:M ratio</b>	Millard's (n=50) = 10:40 LeMesurier (n=50) = 16:34
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Nostril height pre-surgery 47.2 (3.47); nostril width pre-surgery 287.3 (16.31) [across both groups]
<b>Inclusion criteria</b>	UCLP diagnosed according to Kernahan's and Stark's classification; body mass more than 10 kg; Hg more than 10 mg %; must be free of throat pathogens
<b>Exclusion criteria</b>	Not reported
<b>Intervention</b>	Millard surgical technique
<b>Comparator 1</b>	LeMesurier's surgical technique
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	Nostril height: 1 month after surgery: Millard = 73.2 (2.16) LeMesurier = 61.6 (3.41) 1 year after surgery: Millard's = 81.7 (2.14) LeMesurier = 67.3 (3.52)  Nostril width: 1 month after surgery:

Study	Amaratunga 1988 <sup>14</sup>
	<p>Millard's = 104.7 (9.23)  LeMesurier = 96.2 (11.36)  1 year after surgery:  Millard's = 109.8 (7.16)  LeMesurier = 98.2 (9.36)</p> <p>Philtril height:  1 month after surgery  Millard's = 86.1 (6.35)  LeMesurier = 118.6 (2.14)  1 year after surgery  Millard's = 82.4 (4.35)  LeMesurier = 116.4 (3.17)</p> <p>Vermilion height:  1 month after surgery  Millard's = 79.3 (4.17)  LeMesurier = 96.7 (1.43)  1 year after surgery  Millard's = 76.2 (3.62)  LeMesurier = 94.5 (1.62)</p> <p>Cupid's bow height:  1 month after surgery  Millard's = 94.4 (3.61)  LeMesurier = 80.3 (4.35)  1 year after surgery  Millard's = 92.1 (2.94)  LeMesurier = 77.3 (3.42)</p> <p>Cupid's bow width:  1 month after surgery</p>

Study	Amaratunga 1988 <sup>14</sup>
	<p>Millard's = 95.1 (2.72)  LeMesurier = 83.2 (3.61)  1 year after surgery  Millard's = 93.7 (1.93)  LeMesurier = 80.4 (2.83)</p> <p>Subjective assessment of scars (excessive scar)  1 month after surgery  Millard's = 2/50  LeMesurier = 4/50  1 year after surgery  Millard's = 0/50  LeMesurier = 2/50</p> <p>CLCSI for nostril floor length (100 = perfect, a value less or more implies asymmetry)  Millard's 86.1  LeMesurier 118.6  Difference in deviation from 100, p&gt;0.01</p>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	Not reported
<b>State method of randomisation</b>	They were treated alternately with the two methods of repair as they presented
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	No information
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Not reported
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	None were apparent

<b>Study</b>	<b>Amaratunga 1988<sup>14</sup></b>
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	None
CLCSI = Cleft Lip Component Symmetry Index; F = female; M = male; ROB2 = risk of bias 2 evaluation tool; UCLP = unilateral cleft lip palate	

EXTRACTION TABLES FOR Q6: SHOULD A ONE-STAGE OR MULTI-STAGE PROCEDURE TAKE PLACE FOR SURGICAL TREATMENT OF CHILDREN AGED 24 MONTHS OR UNDER WITH UNI- OR BILATERAL CLEFT LIP /PALATE AND CONTINUOUS LIP-JAW-PALATE-NOSE MALFORMATIONS?

Table 102: Heliovaara 2017

<b>Study</b>	<b>Heliovaara 2017<sup>16</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Country/countries</b>	Ten North European cleft teams across five countries: Aarhus/Copenhagen (Denmark), Helsinki (Finland), Bergen/Oslo (Norway), Gothenburg/Linkoping/Stockholm (Sweden), and Manchester/Belfast (UK)
<b>Dates</b>	Recruitment started in September 1997 and ended in 2006.
<b>Recruitment</b>	Appears to be consecutive, though unclear. A description of the proposed study was presented verbally by one or more members of the cleft team to the parents, who were also provided with written information
<b>Setting</b>	Specialised cleft centres
<b>Numbers randomised/allocated</b>	N=314 randomised to the two trials relevant to review protocol  Trial 1 ('Trial 2' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) (n=80) versus Treatment 2 ('Treatment C' in study) (n=82) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 2 ('Trial 3' in study): Treatment 1 ('Treatment A in study') (n= 72) versus Treatment 3 ('Treatment D' in study) (n=80) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 3 ('Trial 1' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) versus Treatment 4 ('Treatment B' in study). Not included in this review as ages exceeded protocol limits
<b>Mean age</b>	Trial 1: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.34 (0.05) years; 2 = 0.35 (0.06) Trial 2: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.32 (0.07) years; 3 = 0.33 (0.07)
<b>F:M ratio</b>	Trial 1: 50:101 Trial 2: 58:91
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Cleft on left side: Trial 1: 1 = 42/73, 2 = 51/78

<b>Study</b>	<b>Heliovaara 2017<sup>16</sup> SCANDCLEFT</b>
	Cleft on left side: Trial 2: 1 = 46/70, 3 = 52/79  Note that the paper uses the numbers analysed as the denominator.
<b>Inclusion criteria</b>	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.
<b>Exclusion criteria</b>	Not directly reported
<b>Intervention</b>	Treatment 1 (the common arm). 'Short delay in hard palate closure': lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months
<b>Comparator 1</b>	Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months
<b>Comparator 2</b>	Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months.
<b>Comments on comparators</b>	When at all possible, the same surgeon performed both primary operations. The technique for lip closure was not standardised. Closure was performed by the Millard technique in eight centres, Tennison in one, and a local technique in one.  Please note that the other comparator used in the SCANDCLEFT trials [Treatment 4 (Variation B in study). 'Long delay in hard palate closure': lip and soft palate closure at 3–4 months, hard palate closure at 36 months] was not included in this review as the age of participants at the later stage exceeded the limits (24 months) of the protocol.
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	<u>5-year index – mean index score (dental arch)</u> [proxy for the Yardstick score, and thus a measure of maxillary growth: mean index provides an assessment of treatment outcome in the deciduous dentition at an age at which the dental arches have not been influenced by orthodontic treatment or secondary alveolar bone grafting]. Lower score better.  Trial 1 Treatment 1 = 2.78 (0.95) [69], Treatment 2 = 2.52 (0.94) [73], P=0.11; attrition: Treatment 1 = 11/80; Treatment 2 = 9/82  Trial 2 Treatment 1 = 2.94 (1.04) [64], Treatment 3 = 2.92 (0.91) [70], P=0.92 attrition: Treatment 1 = 8/72; Treatment 3 = 10/80

<b>Study</b>	<b>Heliovaara 2017<sup>16</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>State method of randomisation</b>	The randomisation was done by use of a die by the trial coordinator. The coordinator then provided an envelope to be opened just before the first surgery containing the group allocation for the child. The envelope was opened on the morning of the first operation
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Randomisation done by the trial co-ordinator, so possibility that the allocation sequence would have been known to the recruiters up-front, permitting selective recruitment. Therefore, selection bias is possible
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Yes, for all outcomes
<b>Attrition bias?</b>	No serious bias for the 5-year index (mean index) score outcome (small differences in loss from both arms)
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	The work of the trial coordinator Gunvor Semb, trial statistician Helen Worthington, and research assistant Phil Eyres was partly supported by the University of Manchester and University Hospital Rikshospitalet and Statped sørøst, Oslo. Additional partial support for the research assistant was provided by grants from the European Commission Biomed II and Framework V Programmes and the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, (No 2011–1443)
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	None
F = female; M = male; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation 2; sd = standard deviation; UK = United Kingdom	

**Table 103: Heliovaara 2020**

<b>Study</b>	<b>Heliovaara 2020<sup>17</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Country/countries</b>	Ten North European cleft teams across five countries: Aarhus/Copenhagen (Denmark), Helsinki (Finland), Bergen/Oslo (Norway), Gothenburg/Linkoping/Stockholm (Sweden), Manchester/Belfast (UK)
<b>Dates</b>	Recruitment started in September 1997 and ended in 2006
<b>Recruitment</b>	Appears to be consecutive, though unclear. A description of the proposed study was presented verbally by one or more members of the cleft team to the parents, who were also provided with written information
<b>Setting</b>	Specialised cleft centres
<b>Numbers randomised/allocated</b>	N=314 randomised to the two trials relevant to review protocol



Study	Heliovaara 2020 <sup>17</sup> SCANDCLEFT
	<p>Trial 1 ('Trial 2' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) (n=80) versus Treatment 2 ('Treatment C' in study) (n=82) (see below for descriptions of these surgeries)</p> <p>Trial 2 ('Trial 3' in study): Treatment 1 ('Treatment A in study') (n=72) versus Treatment 3 ('Treatment D' in study) (n=80) (see below for descriptions of these surgeries)</p> <p>Trial 3 ('Trial 1' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) versus Treatment 4 ('Treatment B' in study). Not included in this review as ages exceeded protocol limits</p>
<b>Mean age</b>	<p>Trial 1: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.34 (0.05) years; 2 = 0.35 (0.06)</p> <p>Trial 2: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.32 (0.07) years; 3 = 0.33 (0.07)</p>
<b>F:M ratio</b>	<p>Trial 1: 50:101</p> <p>Trial 2: 58:91</p>
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	<p>Cleft on left side: Trial 1: 1=42/73, 2=51/78</p> <p>Cleft on left side: Trial 2: 1=46/70, 3=52/79</p> <p>Note that the paper uses the numbers analysed as the denominator</p>
<b>Inclusion criteria</b>	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home
<b>Exclusion criteria</b>	Not directly reported
<b>Intervention</b>	Treatment 1 (the common arm). 'Short delay in hard palate closure': lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months
<b>Comparator 1</b>	Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months
<b>Comparator 2</b>	Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months
<b>Comments on comparators</b>	When at all possible, the same surgeon performed both primary operations. The technique for lip closure was not standardised. Closure was performed by the Millard technique in eight centres, Tennison in one, and a local technique in one

Study	Heliovaara 2020 <sup>17</sup> SCANDCLEFT
	Please note that the other comparator used in the SCANDCLEFT trials [Variation B. 'Long delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months, hard palate closure at 36 months] was not included in this review as the age of participants at the later stage exceeded the limits (24 months) of the protocol
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	<u>Goslon Yardstick score 8 years</u> [lower score better]  Trial 1. 1=2.78 (0.90) [67], 2=2.64 (0.91) [69], P=0.36; attrition: 1=13/80; 2=13/82 Trial 2. 1=3.06 (0.90) [61], 3=3.08 (0.86) [69], P=0.85 attrition: 1=11/72; 3=11/80
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>State method of randomisation</b>	The randomisation was done by use of a die by the trial coordinator. The coordinator then provided an envelope to be opened just before the first surgery containing the group allocation for the child. The envelope was opened on the morning of the first operation
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Randomisation done by the trial co-ordinator, so possibility that the allocation sequence would have been known to the recruiters up-front, permitting selective recruitment. Therefore, selection bias is possible
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Yes, for all outcomes
<b>Attrition bias?</b>	Small bias for the Goslon Yardstick outcome (small differences in loss from both arms)
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	The work of the trial coordinator Gunvor Semb, trial statistician Helen Worthington, and research assistant Phil Eyres was partly supported by the University of Manchester and University Hospital Rikshospitalet and Statped sørøst, Oslo. Additional partial support for the research assistant was provided by grants from the European Commission Biomed II and Framework V Programmes and the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, (No 2011–1443)
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	None
CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation 2; sd = standard deviation; UK = United Kingdom	

**Table 104: Heliovaara 2022**

<b>Study</b>	<b>Heliovaara 2022<sup>18</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Country/countries</b>	Ten North European cleft teams across five countries: Aarhus/Copenhagen (Denmark), Helsinki (Finland), Bergen/Oslo (Norway), Gothenburg/Linkoping/Stockholm (Sweden), Manchester/Belfast (UK)
<b>Dates</b>	Recruitment started in September 1997 and ended in 2006
<b>Recruitment</b>	Appears to be consecutive, though unclear. A description of the proposed study was presented verbally by one or more members of the cleft team to the parents, who were also provided with written information
<b>Setting</b>	Specialised cleft centres
<b>Numbers randomised/allocated</b>	<p>N=314 randomised to the two trials relevant to review protocol</p> <p>Trial 1 ('Trial 2' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) (n=80) versus Treatment 2 ('Treatment C' in study) (n=82) (see below for descriptions of these surgeries)</p> <p>Trial 2 ('Trial 3' in study): Treatment 1 ('Treatment A in study') (n= 72) versus Treatment 3 ('Treatment D' in study) (n=80) (see below for descriptions of these surgeries)</p> <p>Trial 3 ('Trial 1' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) versus Treatment 4 ('Treatment B' in study). Not included in this review as ages exceeded protocol limits</p>
<b>Mean age</b>	<p>Trial 1: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.34 (0.05) years; 2 = 0.35 (0.06)</p> <p>Trial 2: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.32 (0.07) years; 3 = 0.33 (0.07)</p>
<b>F:M ratio</b>	<p>Trial 1: 50:101</p> <p>Trial 2: 58:91</p>
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	<p>Cleft on left side: Trial 1: 1 = 42/73, 2 = 51/78</p> <p>Cleft on left side: Trial 2: 1 = 46/70, 3 = 52/79</p> <p>Note that the paper uses the numbers analysed as the denominator.</p>
<b>Inclusion criteria</b>	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.
<b>Exclusion criteria</b>	Not directly reported

<b>Study</b>	<b>Heliovaara 2022<sup>18</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Intervention</b>	Treatment 1 (The common arm). ‘Short delay in hard palate closure’: Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months
<b>Comparator 1</b>	Treatment 2. ‘Simultaneous hard and soft palate closure’: Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months
<b>Comparator 2</b>	Treatment 3. ‘Early hard palate closure with vomer flap’: Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months.
<b>Comments on comparators</b>	<p>When at all possible, the same surgeon performed both primary operations. The technique for lip closure was not standardised. Closure was performed by the Millard technique in eight centres, Tennison in one, and a local technique in one.</p> <p>Please note that the other comparator used in the SCANDCLEFT trials [Variation B. ‘Long delay in hard palate closure’: Lip and soft palate closure at 3–4 months, hard palate closure at 36 months] was not included in this review as the age of participants at the later stage exceeded the limits (24 months) of the protocol.</p>
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	<p><u>Goslon Yardstick score 10 years [Lower score better]</u></p> <p>Trial 1. 1 = 2.49 (1.02) [68], 2 = 2.21 (0.98) [74], P=0.09; attrition: 1 = 12/80; 2 = 8/82</p> <p>Trial 2. A = 2.80 (1.08) [62], 3 = 2.94 (1.03) [64], P=0.45 attrition: 1 = 10/72; 3 = 16/80</p> <p><u>Eurocran index – 5 years</u></p> <p>Trial 1. Treatment 1 = 2.47 (0.98) [69], Treatment 2 = 2.29 (0.96) [73], P=0.28; attrition: Treatment 1 = 11/80; Treatment 2 = 9/82</p> <p>Trial 2. Treatment 1 = 2.67 (1.0) [64], Treatment 3 = 2.65 (0.91) [70], P=0.90 attrition: Treatment 1 = 8/72; Treatment 3 = 10/80</p> <p><u>Eurocran index – 8 years</u></p> <p>Trial 1. Treatment 1 = 2.48 (0.94) [67], Treatment 2 = 2.33 (0.86) [69], P=0.303; attrition: Treatment 1 = 13/80; Treatment 2 = 13/82</p> <p>Trial 2. Treatment 1 = 2.77 (0.86) [61], Treatment 3 = 2.75 (0.81) [69], P=0.897 attrition: Treatment 1 = 11/72; Treatment 3 = 11/80</p> <p><u>Eurocran index – 10 years</u></p> <p>Trial 1. Treatment 1 = 2.30 (1.01) [68], Treatment 2 = 1.99 (0.94) [74], P=0.06; attrition: Treatment 1 = 12/80; Treatment 2 = 8/82</p>

Study	Heliovaara 2022 <sup>18</sup> SCANDCLEFT
	Trial 2. Treatment 1 = 2.51 (1.04) [62], Treatment 3 = 2.62 (0.98) [64], P=0.53 attrition: Treatment 1 = 10/72; Treatment 3 = 16/80
Details of attempts to reduce confounding from selection bias	None
State method of randomisation	The randomisation was done by use of a die by the trial coordinator. The coordinator then provided an envelope to be opened just before the first surgery containing the group allocation for the child. The envelope was opened on the morning of the first operation
State how allocation concealment was ensured	Randomisation done by the trial co-ordinator, so possibility that the allocation sequence would have been known to the recruiters up-front, permitting selective recruitment. Therefore, selection bias is possible
Participant blinding?	No
Health care professional blinding?	No
Assessor blinding?	Yes, for all outcomes
Attrition bias?	No serious bias for the Goslon Yardstick outcome (small differences in loss from both arms) No attrition for the Eurocran index outcome after an eight year follow up
Outcome reporting bias?	No evidence
Funding and conflicts of interest	The work of the trial coordinator Gunvor Semb, trial statistician Helen Worthington, and research assistant Phil Eyres was partly supported by the University of Manchester and University Hospital Rikshospitalet and Statped sørøst, Oslo. Additional partial support for the research assistant was provided by grants from the European Commission Biomed II and Framework V Programmes and the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, (No 2011–1443)
ROB2 rating	Very serious
Indirectness	None
CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation 2; sd = standard deviation; UK = United Kingdom	

Table 105: Feragen 2017

Study	Feragen 2017 <sup>19</sup> SCANDCLEFT
Country/countries	Ten North European cleft teams across five countries: Aarhus/Copenhagen (Denmark), Helsinki (Finland), Bergen/Oslo (Norway), Gothenburg/Linkoping/Stockholm (Sweden), Manchester/Belfast (UK)
Dates	Recruitment started in September 1997 and ended in 2006.

<b>Study</b>	<b>Feragen 2017<sup>19</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Recruitment</b>	Appears to be consecutive, though unclear. A description of the proposed study was presented verbally by one or more members of the cleft team to the parents, who were also provided with written information
<b>Setting</b>	Specialised cleft centres
<b>Numbers randomised/allocated</b>	N=314 randomised to the two trials relevant to review protocol  Trial 1 ('Trial 2' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) (n=80) versus Treatment 2 ('Treatment C' in study) (n=82) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 2 ('Trial 3' in study): Treatment 1 ('Treatment A in study') (n= 72) versus Treatment 3 ('Treatment D' in study) (n=80) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 3 ('Trial 1' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) versus Treatment 4 ('Treatment B' in study). Not included in this review as ages exceeded protocol limits
<b>Mean age</b>	Trial 1: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.34 (0.05) years; 2 = 0.35 (0.06) Trial 2: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.32 (0.07) years; 3 = 0.33 (0.07)
<b>F:M ratio</b>	Trial 1: 50:101 Trial 2: 58:91
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Cleft on left side: Trial 1: 1=42/73, 2=51/78 Cleft on left side: Trial 2: 1=46/70, 3=52/79  Note that the paper uses the numbers analysed as the denominator.
<b>Inclusion criteria</b>	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home
<b>Exclusion criteria</b>	Not directly reported
<b>Intervention</b>	Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months
<b>Comparator 1</b>	Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months
<b>Comparator 2</b>	Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months

Study	Feragen 2017 <sup>19</sup> SCANDCLEFT
<b>Comments on comparators</b>	<p>When at all possible, the same surgeon performed both primary operations. The technique for lip closure was not standardised. Closure was performed by the Millard technique in eight centres, Tennison in one, and a local technique in one</p> <p>Please note that the other comparator used in the SCANDCLEFT trials [Variation B. 'Long delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months, hard palate closure at 36 months] was not included in this review as the age of participants at the later stage exceeded the limits (24 months) of the protocol</p>
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	<p>Parental satisfaction of child's treatment and appearance [scale of 1 (very satisfactory) to 7 (very unsatisfactory)] <u>at age 5</u> (only appearance-related variables are included here). Figures in round brackets = sd, figures in square brackets = n:</p> <p><u>Teeth</u>            Trial 1: Treatment 1 = 3.37 (1.23) [68], Treatment 2 = 2.90 (1.33) [63]; attrition: Treatment 1 = 12/80, Treatment 2 = 19/82            Trial 2: Treatment 1 = 3.60 (1.54) [51], Treatment 3 = 3.39 (1.37) [59]; attrition: Treatment 1 = 21/72, Treatment 3 = 21/80</p> <p><u>Bite</u>            Trial 1: Treatment 1 = 3.46 (1.23) [68], Treatment 2 = 2.91 (1.28) [63]; attrition: Treatment 1 = 12/80, Treatment 2 = 19/82            Trial 2: Treatment 1 = 3.54 (1.72) [51], Treatment 3 = 3.41 (1.51) [59]; attrition: Treatment 1 = 21/72, Treatment 3 = 21/80</p> <p><u>Lip</u>            Trial 1: Treatment 1 = 2.73 (1.35) [68], Treatment 2 = 2.28 (1.25) [63]; attrition: Treatment 1 = 12/80, Treatment 2 = 19/82            Trial 2: Treatment 1 = 2.90 (1.53) [51], Treatment 3 = 2.81 (1.53) [59]; attrition: Treatment 1 = 21/72, Treatment 3 = 21/80</p> <p><u>Nose</u>            Trial 1: Treatment 1 = 3.00 (1.57) [68], Treatment 2 = 2.85 (1.38) [63]; attrition: Treatment 1 = 12/80, Treatment 2 = 19/82</p>

Study	Feragen 2017 <sup>19</sup> SCANDCLEFT
	<p>Trial 2: Treatment 1 = 3.37 (1.24) [51], Treatment 3 = 3.44 (1.45) [59]; attrition: Treatment 1 = 21/72, Treatment 3 = 21/80</p> <p><u>Profile</u></p> <p>Trial 1: Treatment 1 = 2.22 (1.23) [68], Treatment 2 = .33 (1.23) [63]; attrition: Treatment 1 = 12/80, Treatment 2 = 19/82</p> <p>Trial 2: Treatment 1 = 2.63 (1.37) [51], Treatment 3 = 2.67 (1.49) [59]; attrition: Treatment 1 = 21/72, Treatment 3 = 21/80</p>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>State method of randomisation</b>	The randomisation was done by use of a die by the trial coordinator. The coordinator then provided an envelope to be opened just before the first surgery containing the group allocation for the child. The envelope was opened on the morning of the first operation.
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Randomisation done by the trial co-ordinator, so possibility that the allocation sequence would have been known to the recruiters up-front, permitting selective recruitment. Therefore, selection bias is possible.
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Yes, for all outcomes
<b>Attrition bias?</b>	All outcomes: Unlikely as difference between arms is <10% for trial 2 and 3.
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	The work of the trial coordinator Gunvor Semb, trial statistician Helen Worthington, and research assistant Phil Eyres was partly supported by the University of Manchester and University Hospital Rikshospitalet and Statped sørøst, Oslo. Additional partial support for the research assistant was provided by grants from the European Commission Biomed II and Framework V Programmes and the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, (No 2011–1443).
<b>ROB2 rating</b>	Very serious for all outcomes
<b>Indirectness</b>	None
CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation 2; sd = standard deviation; UK = United Kingdom	



**Table 106: Karsten 2017**

<b>Study</b>	<b>Karsten 2017<sup>20</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Country/countries</b>	10 North European cleft teams across 5 countries: Aarhus/Copenhagen (Denmark), Helsinki (Finland), Bergen/Oslo (Norway), Gothenburg/Linkoping/Stockholm (Sweden), Manchester/Belfast (UK)
<b>Dates</b>	Recruitment started in September 1997 and ended in 2006.
<b>Recruitment</b>	Appears to be consecutive, though unclear. A description of the proposed study was presented verbally by one or more members of the cleft team to the parents, who were also provided with written information
<b>Setting</b>	Specialised cleft centres
<b>Numbers randomised/allocated</b>	N=314 randomised to the 2 trials relevant to review protocol  Trial 1 ('Trial 2' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) (n=80) versus Treatment 2 ('Treatment C' in study) (n=82) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 2 ('Trial 3' in study): Treatment 1 ('Treatment A in study') (n= 72) versus Treatment 3 ('Treatment D' in study) (n=80) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 3 ('Trial 1' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) versus Treatment 4 ('Treatment B' in study). Not included in this review as ages exceeded protocol limits
<b>Mean age</b>	Trial 1: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.34 (0.05) years; 2 = 0.35 (0.06) Trial 2: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.32 (0.07) years; 3 = 0.33 (0.07)
<b>F:M ratio</b>	Trial 1: 50:101 Trial 2: 58:91
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Cleft on left side: Trial 1: 1 = 42/73, 2 = 51/78 Cleft on left side: Trial 2: 1 = 46/70, 3 = 52/79  Note that the paper uses the numbers analysed as the denominator.
<b>Inclusion criteria</b>	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.
<b>Exclusion criteria</b>	Not directly reported

<b>Study</b>	<b>Karsten 2017<sup>20</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Intervention</b>	Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months
<b>Comparator 1</b>	Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months
<b>Comparator 2</b>	Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months.
<b>Comments on comparators</b>	<p>When at all possible, the same surgeon performed both primary operations. The technique for lip closure was not standardised. Closure was performed by the Millard technique in eight centres, Tennison in one, and a local technique in one.</p> <p>Please note that the other comparator used in the SCANDCLEFT trials [Variation B. 'Long delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months, hard palate closure at 36 months] was not included in this review as the age of participants at the later stage exceeded the limits (24 months) of the protocol.</p>
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	<p>Aesthetics, as given by measure of dental occlusion: Huddart and Bodenham index <u>total score</u> (range 2 to -18, where lower is worse). <u>At 5 years</u>. Figures in round brackets = sd; figures in square brackets = n</p> <p>Trial 1: Treatment 1 = -6.77 (4.66) [69]. Treatment 2 = -5.56 (4.51) [72], P=0.12, MD (95% CI) = -1.21 (-2.74 to 0.31); attrition: Treatment 1 = 11/80; Treatment 2 = 10/82</p> <p>Trial 2: Treatment 1 = -7.12 (5.37) [64]. Treatment 3 = -7.21 (4.56) [70], P=0.92, MD (95% CI) = 0.09 (-1.61 to 1.79); attrition: Treatment 1 = 16/72; Treatment 3 = 10/80</p>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>State method of randomisation</b>	The randomisation was done by use of a die by the trial coordinator. The coordinator then provided an envelope to be opened just before the first surgery containing the group allocation for the child. The envelope was opened on the morning of the first operation.
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Randomisation done by the trial co-ordinator, so possibility that the allocation sequence would have been known to the recruiters up-front, permitting selective recruitment. Therefore, selection bias is possible.
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No

<b>Study</b>	<b>Karsten 2017<sup>20</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Assessor blinding?</b>	Yes, for all outcomes
<b>Attrition bias?</b>	<10% difference between arms
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	The work of the trial coordinator Gunvor Semb, trial statistician Helen Worthington, and research assistant Phil Eyres was partly supported by the University of Manchester and University Hospital Rikshospitalet and Statped sørøst, Oslo. Additional partial support for the research assistant was provided by grants from the European Commission Biomed II and Framework V Programmes and the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, (No 2011–1443)
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	None
CI = confidence interval; CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; MD = mean difference; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation 2; sd = standard deviation; UK = United Kingdom	

**Table 107: Karsten 2020**

<b>Study</b>	<b>Karsten 2020<sup>21</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Country/countries</b>	Ten North European cleft teams across five countries: Aarhus/Copenhagen (Denmark), Helsinki (Finland), Bergen/Oslo (Norway), Gothenburg/Linkoping/Stockholm (Sweden), Manchester/Belfast (UK)
<b>Dates</b>	Recruitment started in September 1997 and ended in 2006.
<b>Recruitment</b>	Appears to be consecutive, though unclear. A description of the proposed study was presented verbally by one or more members of the cleft team to the parents, who were also provided with written information
<b>Setting</b>	Specialised cleft centres
<b>Numbers randomised/allocated</b>	N=314 randomised to the 2 trials relevant to review protocol  Trial 1 ('Trial 2' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) (n=80) versus Treatment 2 ('Treatment C' in study) (n=82) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 2 ('Trial 3' in study): Treatment 1 ('Treatment A in study') (n= 72) versus Treatment 3 ('Treatment D' in study) (n=80) (see below for descriptions of these surgeries)  Trial 3 ('Trial 1' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) versus Treatment 4 ('Treatment B' in study). Not included in this review as ages exceeded protocol limits
<b>Mean age</b>	Trial 1: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.34 (0.05) years; 2 = 0.35 (0.06) Trial 2: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.32 (0.07) years; 3 = 0.33 (0.07)

<b>Study</b>	<b>Karsten 2020<sup>21</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>F:M ratio</b>	Trial 1: 50:101 Trial 2: 58:91
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	Cleft on left side: Trial 1: 1 = 42/73, 2 = 51/78 Cleft on left side: Trial 2: 1 = 46/70, 3 = 52/79  Note that the paper uses the numbers analysed as the denominator.
<b>Inclusion criteria</b>	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.
<b>Exclusion criteria</b>	Not directly reported
<b>Intervention</b>	Treatment 1 (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months
<b>Comparator 1</b>	Treatment 2. 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months
<b>Comparator 2</b>	Treatment 3. 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months.
<b>Comments on comparators</b>	When at all possible, the same surgeon performed both primary operations. The technique for lip closure was not standardised. Closure was performed by the Millard technique in eight centres, Tennison in one, and a local technique in one.  Please note that the other comparator used in the SCANDCLEFT trials [Variation B. 'Long delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months, hard palate closure at 36 months] was not included in this review as the age of participants at the later stage exceeded the limits (24 months) of the protocol.
<b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b>	Aesthetics, as given by measure of dental occlusion: Huddart and Bodenham index <u>total score</u> (range 2 to -18, where lower is worse). <u>At 8 years</u> . Figures in round brackets = sd; figures in square brackets = n  Trial 1: Treatment 1 = -8.18 (5.23) [67]. Treatment 2 = -7.09 (5.20) [69], P=0.22, MD (95% CI) = -1.09 (-2.86 to 0.68); attrition: Treatment 1 = 13/80; Treatment 2 = 13/82  Trial 2: Treatment 1 = -9.84 (6.15) [61]. Treatment 3 = -10.13 (5.90) [69], P=0.78, MD (95% CI) = 0.30 (-1.79 to 2.39); attrition: Treatment 1 = 11/72; Treatment 3 = 11/80

<b>Study</b>	<b>Karsten 2020<sup>21</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>State method of randomisation</b>	The randomisation was done by use of a die by the trial coordinator. The coordinator then provided an envelope to be opened just before the first surgery containing the group allocation for the child. The envelope was opened on the morning of the first operation.
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Randomisation done by the trial co-ordinator, so possibility that the allocation sequence would have been known to the recruiters up-front, permitting selective recruitment. Therefore, selection bias is possible.
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Yes, for all outcomes
<b>Attrition bias?</b>	<10% difference between arms
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	The work of the trial coordinator Gunvor Semb, trial statistician Helen Worthington, and research assistant Phil Eyres was partly supported by the University of Manchester and University Hospital Rikshospitalet and Statped sørøst, Oslo. Additional partial support for the research assistant was provided by grants from the European Commission Biomed II and Framework V Programmes and the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, (No 2011–1443)
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	None
CI = confidence interval; CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; MD = mean difference; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation 2; sd = standard deviation; UK = United Kingdom	

**Table 108: Kuseler 2020**

<b>Study</b>	<b>Kuseler 2020<sup>22</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Country/countries</b>	Ten North European cleft teams across five countries: Aarhus/Copenhagen (Denmark), Helsinki (Finland), Bergen/Oslo (Norway), Gothenburg/Linkoping/Stockholm (Sweden), Manchester/Belfast (UK)
<b>Dates</b>	Recruitment started in September 1997 and ended in 2006.
<b>Recruitment</b>	Appears to be consecutive, though unclear. A description of the proposed study was presented verbally by one or more members of the cleft team to the parents, who were also provided with written information
<b>Setting</b>	Specialised cleft centres

<b>Study</b>	<b>Kuseler 2020<sup>22</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Numbers randomised/allocated</b>	<p>N=314 randomised to the two trials relevant to review protocol</p> <p>Trial 1 ('Trial 2' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) (n=80) versus Treatment 2 ('Treatment C' in study) (n=82) (see below for descriptions of these surgeries)</p> <p>Trial 2 ('Trial 3' in study): Treatment 1 ('Treatment A in study') (n= 72) versus Treatment 3 ('Treatment D' in study) (n=80) (see below for descriptions of these surgeries)</p> <p>Trial 3 ('Trial 1' in study): Treatment 1 ('Treatment A' in study) versus Treatment 4 ('Treatment B' in study). Not included in this review as ages exceeded protocol limits</p>
<b>Mean age</b>	<p>Trial 1: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.34 (0.05) years; 2 = 0.35 (0.06)</p> <p>Trial 2: mean age (sd) at first surgery: 1 = 0.32 (0.07) years; 3 = 0.33 (0.07)</p>
<b>F:M ratio</b>	<p>Trial 1: 50:101</p> <p>Trial 2: 58:91</p>
<b>Ethnicity</b>	Not reported
<b>Other key characteristics</b>	<p>Cleft on left side: Trial 1: 1 = 42/73, 2 = 51/78</p> <p>Cleft on left side: Trial 2: 1 = 46/70, 3 = 52/79</p> <p>Note that the paper uses the numbers analysed as the denominator.</p>
<b>Inclusion criteria</b>	Caucasian children born with non-syndromic unilateral complete CLP. Children with a soft tissue bridge (Simonart's band) could be included as long as the width of the soft tissue bridge was not more than 5 mm. The prevailing language of the country where recruited had to be spoken at home.
<b>Exclusion criteria</b>	Not directly reported
<b>Intervention</b>	Treatment 1: (The common arm). 'Short delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months followed by hard palate closure at 12 months
<b>Comparator 1</b>	Treatment 2: 'Simultaneous hard and soft palate closure': Lip closure at 3–4 months. Hard and soft palate closure at 12 months
<b>Comparator 2</b>	Treatment 3: 'Early hard palate closure with vomer flap': Lip closure at 3–4 months combined with a single layer closure of the hard palate using a vomer flap. Soft palate closure at 12 months.
<b>Comments on comparators</b>	When at all possible, the same surgeon performed both primary operations. The technique for lip closure was not standardised. Closure was performed by the Millard technique in eight centres, Tennison in one, and a local technique in one.

Study	Kuseler 2020 <sup>22</sup> SCANDCLEFT
	<p>Please note that the other comparator used in the SCANDCLEFT trials [Variation B. 'Long delay in hard palate closure': Lip and soft palate closure at 3–4 months, hard palate closure at 36 months] was not included in this review as the age of participants at the later stage exceeded the limits (24 months) of the protocol.</p>
<p><b>Outcomes and results (only include those relevant to protocol). Note any attrition for each outcome. If applicable give adjusted effects where available, together with confounders adjusted for.</b></p>	<p>Maxillary growth, as measured by ANB and SNB angles at <u>8 years</u>. Square brackets = n</p> <p><u>ANB angles (lower score better)</u></p> <p>Trial 1: Treatment 1 = 3.89 [60], Treatment 2 = 3.43 [67], MD (95% CI) = 0.46 (-0.88 to 1.34)*, P=0.69, attrition: Treatment 1 = 20/80, Treatment 2 = 15/82</p> <p>Trial 2: Treatment 1 = 1.67 [60], Treatment 3 = 2.53 [68], MD (95% CI) = -0.86 (-1.02 to 1.47)*, P=0.72, attrition: Treatment 1 = 20/80, Treatment 3 = 12/82</p> <p>*the CIs presented in paper do not make sense in relation to the MD, which was calculated from the mean values in each arm.</p> <p><u>SNA angles (higher score better)</u></p> <p>Trial 1: Treatment 1 = 80.05 [60], Treatment 2 = 77.78 [67], MD (95% CI) = 2.27 (-2.31 to 0.34)*, P=0.15, attrition: Treatment 1 = 20/80, Treatment 2 = 15/82</p> <p>Trial 2: Treatment 1 = 76.78 [60], Treatment 3 = 77.62 [68], MD (95% CI) = -0.84 (-1.73 to 0.93)*, P=0.56, attrition: Treatment 1 = 20/80, Treatment 3 = 12/82</p> <p>*the CIs presented in paper do not make sense in relation to the MD, which was calculated from the mean values in each arm</p> <p>Reviewers of the current review estimated the common sds for each arm from the P values provided, using a custom-made excel calculator. These sds were then used alongside the mean values in each arm to populate RevMan. The assumption was that the mean values and P values presented in the review were correct, and that the CIs were incorrect (on the premise that errors are less likely in simpler data such as mean values and P values)</p>

<b>Study</b>	<b>Kuseler 2020<sup>22</sup> SCANDCLEFT</b>
<b>Details of attempts to reduce confounding from selection bias</b>	None
<b>State method of randomisation</b>	The randomisation was done by use of a die by the trial coordinator. The coordinator then provided an envelope to be opened just before the first surgery containing the group allocation for the child. The envelope was opened on the morning of the first operation
<b>State how allocation concealment was ensured</b>	Randomisation done by the trial co-ordinator, so possibility that the allocation sequence would have been known to the recruiters up-front, permitting selective recruitment. Therefore, selection bias is possible
<b>Participant blinding?</b>	No
<b>Health care professional blinding?</b>	No
<b>Assessor blinding?</b>	Yes, for all outcomes
<b>Attrition bias?</b>	For all outcomes the between-arm difference in attrition is <10%, so unlikely to be a serious risk of bias
<b>Outcome reporting bias?</b>	No evidence
<b>Funding and conflicts of interest</b>	The work of the trial coordinator Gunvor Semb, trial statistician Helen Worthington, and research assistant Phil Eyres was partly supported by the University of Manchester and University Hospital Rikshospitalet and Statped sørøst, Oslo. Additional partial support for the research assistant was provided by grants from the European Commission Biomed II and Framework V Programmes and the Swedish Research Council for Health, Working Life and Welfare, (No 2011–1443)
<b>ROB2 rating</b>	Very serious
<b>Indirectness</b>	None
ANB = A point, nasion, B point (cephalometric angle); CI = confidence interval; CLP = cleft lip and palate; F = female; M = male; MD = mean difference; N = number; ROB2 = risk of bias 2 evaluation; sd = standard deviation; SNA = sella, nasion, A point (cephalometric angle); UK = United Kingdom	





# PATIENTENLEITLINIE

## Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen

Basierend auf der S3-Leitlinie

„Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen“

AWMF-Registernummer: 007-038

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 gefördert.

Stand: August 2024  
Gültig bis: August 2029



# Impressum

## Herausgebende

Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)

Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)

## Autorengruppe

- Dr. Annemarie Fritz
- Dr. Dr. Anna Katharina Sander
- Svenja Werle
- Prof. Dr. Dr. Bernd Lethaus

## Redaktion und Koordination

- Dr. Annemarie Fritz

## Grafiken und Design

- Stefanie Seifert UNFOLD DESIGN

## Finanzierung der Patientenleitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde als Projekt „LILLIKIG – Leitlinie für Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten“ unter dem Förderkennzeichen 01VSF21008 aus Mitteln des Innovationsfonds zur Förderung von Versorgungsforschung (§ 92a Abs. 2 Satz 1 SGB V) unterstützt.

## Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die Patientenleitlinie ist bis zur Aktualisierung der S3-Leitlinie „Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen“ gültig.

Die Patienteninformation wurde in Zusammenarbeit mit den Patientenvertreterinnen Barbara Dreiholz (Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft) und Daniela Rochlitzer (Initiativvereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V.) überarbeitet. Alle Autorinnen und Autoren der Leitlinie, die Mandatstragenden der Leitliniengruppe und die beteiligten Fachgesellschaften stimmten dieser Version zu.

Diese Zusammenstellung der Empfehlungen stellt eine Auswahl in allgemeinverständlicher Sprache dar. Dokumente zur Leitlinie „Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen“ sowie Angaben zum Interessenkonfliktmanagement finden sich unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-038>.

Stand August/2024, nächste Überarbeitung August/2029

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Vorbemerkungen</b>	<b>4</b>
Liebe Eltern	4
Wozu es Leitlinien braucht	5
Allgemeine Hinweise zur Patientenleitlinie	6
<b>2. Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen im Überblick</b>	<b>7</b>
Was ist eine Lippen-Kiefer-Gaumenfehlbildung?	7
<i>Häufigkeit von Spaltfehlbildungen</i>	7
<i>Ursachen und Prophylaxe von Spaltfehlbildungen</i>	7
<i>Aufbau und Funktion der Mundhöhle</i>	9
<i>Formen und Ausprägungsgrad von Spaltfehlbildungen</i>	10
Wie werden Spaltfehlbildungen festgestellt?	12
Welche Probleme können aufgrund der Spaltfehlbildung entstehen?	13
<b>3. Behandlungsschritte im Überblick</b>	<b>15</b>
Ziele der Behandlung	15
Stillen und Ernährung	16
Die wichtigsten Behandlungsschritte im Überblick	18
<i>Kieferorthopädische Behandlung</i>	18
<i>Operative Therapie</i>	19
<i>Behandlung in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Phoniatrie</i>	26
<i>Logopädische / Sprachtherapeutische Behandlung</i>	28
<i>Behandlung in der allgemeinen Zahnheilkunde</i>	29
Kontrolluntersuchungen	31
<b>4. Unterstützungen im Überblick</b>	<b>32</b>
Psychosoziale Unterstützung der Patienten und der Eltern	32
Finanzielle Unterstützung und Grad der Behinderung	33
Platz für Ihre Fragen	35
Adressen und Anlaufstellen	37
<b>5. Wörterbuch</b>	<b>38</b>
<b>6. Verwendete Literatur</b>	<b>42</b>

# 1. Vorbemerkungen

## Liebe Patienten, liebe Eltern, liebe Angehörige,

Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen (LKGF) sind eine **häufige angeborene Fehlbildung**. Unabhängig von der Ausprägungsform – Lippe und Gaumen, durchgängig, nur Lippe, einseitig oder beide Seiten betroffen – ist die Diagnose für viele Eltern zunächst eine große Herausforderung. Durch die Veröffentlichung einer S3-Leitlinie für medizinisches Personal und Behandelnde gibt es nun konkrete Empfehlungen, wie eine Behandlung der Fehlbildung erfolgen kann. Die auf dieser Grundlage für Betroffene und Eltern, aber auch für Angehörige und Interessierte entwickelte Patientenleitlinie soll helfen, verlässliche Informationen über die Fehlbildung und die folgende Behandlung zur Verfügung zu stellen. Nicht zuletzt ist es ein Anliegen, Patienten und Eltern in dieser schwierigen Situation abzuholen und die entstandenen Sorgen etwas zu lindern. Wichtig bleibt trotzdem der offene Austausch mit Ihren behandelnden Ärztinnen und Ärzten, die sich für Ihre Fragen gerne Zeit nehmen.

Wegen der meist komplexen Beeinträchtigungen durch die Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung ist eine **multidisziplinäre Herangehensweise** von großer Bedeutung. Auf den ersten Blick scheint möglicherweise nur das äußere Erscheinungsbild betroffen zu sein, oftmals sind aber auch wichtige Funktionen wie Atmung, Ernährung, Sprache und Gehör beeinträchtigt. Durch die **guten Behandlungsmöglichkeiten** und die Zusammenarbeit von Spezialistinnen und Spezialisten in einem Behandlungsteam ist es heute frühzeitig möglich, durch bessere Behandlungsergebnisse eine **ungestörte Entwicklung** und somit die **gleichen Voraussetzungen für eine Chancengleichheit spätestens in einer Schulumgebung** zu schaffen.

Ob Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Kieferorthopädie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Phoniatrie und Pädaudiologie, Kinderheilkunde, Logopädie/Sprachtherapie, Zahnmedizin oder andere Fachbereiche, nur mit **Ihrer Hilfe** und durch **eine kontinuierliche Betreuung** von den ersten Lebenstagen bis in das Erwachsenenalter kann eine erfolgreiche Behandlung gelingen.

Wir wünschen Ihnen alles Gute.

Ihr multidisziplinäres Behandlungsteam

## Wozu es Leitlinien braucht

Grundlage dieser Patientenleitlinie ist die S3-Leitlinie „Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen“. Durch die auf Seite 38 und 39 aufgeführten Fachgesellschaften wurde die aktuelle wissenschaftliche Literatur nach ihrer Qualität beurteilt und in einem festgelegten Verfahren in der Expertengruppe im Konsens in Handlungsempfehlungen umgesetzt. Diese Empfehlungen richten sich an verschiedene Teilbereiche der Medizin und unterschiedliche Berufsgruppen, die sich an der Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen beteiligen, weswegen diese in Fachsprache formuliert und oftmals schwer zu verstehen sind. In dieser Patientenleitlinie übersetzen wir die Handlungsempfehlungen in eine allgemeinverständliche Sprache.



### Das sagt die Leitlinie

Sie erkennen die Empfehlungen der Leitlinie an dem farbig hinterlegten Kasten mit dem Symbol an der linken Seite.

Die Voraussetzung für Empfehlungen sind fundierte wissenschaftliche Erkenntnisse. Dabei gibt es eindeutige, durch aussagekräftige Studien abgesicherte Aussagen. Andere Studien schildern lediglich Beobachtungen, deren Ergebnisse nicht zuverlässig genug oder gar widersprüchlich erscheinen. Deshalb werden alle zur Erstellung der Leitlinie genutzten Studien und Daten durch die Leitliniengruppe kritisch gesichtet und bewertet. Abhängig von der Datenlage und der Einschätzung von Expertinnen und Experten gibt es unterschiedliche Stärken der Empfehlungen.

- **„Soll“**-Formulierung = starke Empfehlung: Durch viele hochwertige Studien sind Nutzen/Risiken eindeutig belegt und/oder sehr bedeutsam;
- **„Sollte“**-Formulierung = Empfehlung: Durch gut durchgeführte Studien sind Nutzen/Risiko belegt/bedeutsam;
- **„Kann“**-Formulierung = offene Empfehlung: Aktuell gibt es weniger hochwertige Studien, nur uneindeutige Ergebnisse oder der Nutzen ist nicht wirklich bedeutsam;
- **„Expertenkonsens“** = Es gibt bisher keine Studien zu einem Thema, aber die Frage erscheint wichtig für die Versorgung und Behandlung von Patientinnen und Patienten. Aufgrund der Erfahrung der Leitliniengruppe wird eine Handlungsempfehlung gegeben, die sich bisher in der Praxis als hilfreich erwiesen hat.

Alle Quellen, auf denen die Aussagen dieser Patientenleitlinie beruhen, sind in der S3-Leitlinie aufgeführt und dort nachzulesen.

Die S3-Leitlinie „Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen“ finden Sie kostenlos im Internet unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/007-038>.

## Allgemeine Hinweise zur Patientenleitlinie

Wir versuchen stets, in einer allgemeinverständlichen Sprache zu formulieren. Fremdwörter und Fachbegriffe, die erforderlich bleiben, sind im Kapitel „Wörterbuch“ erklärt.

Für eine einfache Lesbarkeit verzichten wir zum Großteil auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Personenbezeichnungen. Stattdessen nutzen wir das generische Maskulinum und betonen, dass weibliche und andere diverse Geschlechter ausdrücklich mitgemeint sind.

Ebenfalls weisen wir darauf hin, dass aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Begriff „Eltern“ stellvertretend auch andere nächste Bezugspersonen bzw. Vorsorgebevollmächtigte einschließt.

## 2. Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen im Überblick

### Was ist eine Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung?

#### *Häufigkeit von Spaltfehlbildungen*

Die Häufigkeit des Auftretens von Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen in Europa beträgt etwa 1 zu 500 Geburten. Spaltfehlbildungen im Kiefer- und Gesichtsbereich gehören somit zu den häufigsten angeborenen Erkrankungen. Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen, zudem treten Spaltfehlbildungen auf der linken Seite häufiger als auf der rechten Seite auf. Isolierte Gaumenspalten besitzen eine geringere Häufigkeit (1:1500) und betreffen vor allem Mädchen. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer LKGF ist größer, wenn bereits andere Familienmitglieder eine entsprechende Spaltfehlbildung aufweisen.

#### *Ursachen und Prophylaxe von Spaltfehlbildungen*

Eine der häufigsten Fragen von (werdenden) Eltern betrifft die **Ursache der Fehlbildung** – warum ist gerade mein Kind betroffen? Noch immer ist die Antwort Teil von Forschung und für das einzelne Kind meist nicht genau festzulegen.

LKGF entstehen zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft. Die Entwicklung des Gesichts stellt einen besonders empfindlichen und vielschichtigen Vorgang dar. Die Bildung der **Lippe und des vorderen Kieferabschnittes** erfolgt in der **5. bis 8. Woche** nach der Empfängnis, die Entwicklung des **harten und weichen Gaumens** in der **7. bis 9. Schwangerschaftswoche**. Schädigende Faktoren müssen somit zu diesem frühen Zeitpunkt aktiv sein. Man geht heute davon aus, dass ein Zusammentreffen äußerer und innerer Faktoren für die Entstehung von LKGF von Bedeutung ist und spricht von einer **multifaktoriellen Entstehung**.

Äußere Faktoren sind Einflüsse, die eine ungestörte Entwicklung des Kindes während der Schwangerschaft behindern. Folsäuremangel stellt hierbei wahrscheinlich einen Risikofaktor für die Entstehung von LKGF dar. Komplikationen wie eine mangelhafte Versorgung mit Sauerstoff, Erkrankungen oder Stress beziehungsweise psychische Belastung der Mutter im zweiten oder dritten Schwangerschaftsmonat, Einfluss von Medikamenten und Alkohol, Nikotin oder anderen Drogen sowie Einwirkung von ionisierender Strahlung sind als weitere Faktoren in der Diskussion.

Als innerer Faktor zählt eine erbliche (genetische) Belastung bei betroffenen Menschen, was sich in einer Häufung von Spaltfehlbildungen in einigen Familien zeigt. Kinder mit Fehlbildungen im Gesichtsbereich weisen zudem häufig einen Mangel an wichtigen Zellbotenstoffen auf, die für eine regelrechte Gesichtsentwicklung während der Schwangerschaft erforderlich sind.



#### Das sagt die Leitlinie

Nach der Geburt eines Kindes mit LKGF und einer weiteren betroffenen Person in der Familie **sollte** eine **humangenetische Beratung** angeboten werden.

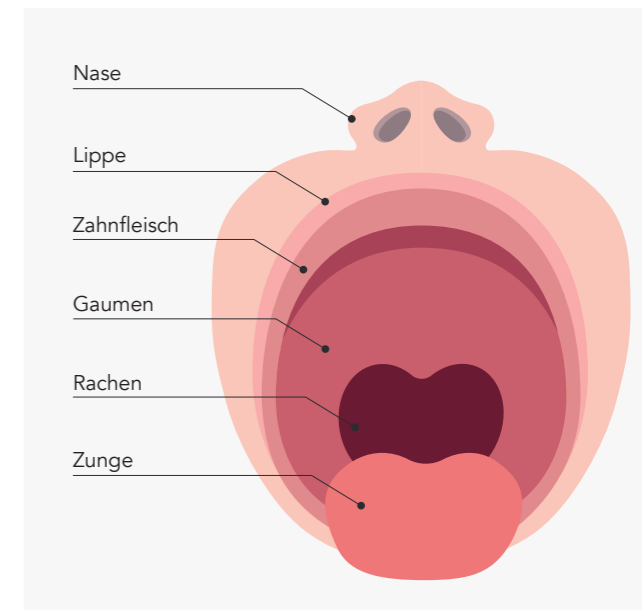
Eine gesunde Lebensweise (Vermeiden von Alkohol, Nikotin, Drogen, unnötige Medikamente, Vitaminüberdosierung, Stress) in Verbindung mit einer ausgewogenen, vitaminreichen Ernährung und regelmäßiger Schwangerschaftsvorsorge kann als **vorbeugende Maßnahme** das sehr geringe Wiederholungsrisiko einer Spaltfehlbildung verringern.

### Aufbau und Funktion der Mundhöhle

Die Mundhöhle wird in der Fachsprache auch als Cavum oris bezeichnet. Sie wird nach vorne durch die Lippen, seitlich durch die Wangen, oben durch den Gaumen und unten durch den Mundboden begrenzt. Hinten geht die Mundhöhle fließend in den Rachen über. Hier wird durch den Gaumen die wichtige **Trennung zwischen Mund- und Nasenraum** ermöglicht.

Wichtig zum Verständnis von Spaltfehlbildungen sind die folgenden **Strukturen** (Abbildung 1):

- Naseneingang
- Lippe
- Zahnfleisch (*Gingiva*)
- Harter Gaumen (*Palatum durum*)  
Gaumendach mit Nasenboden
- Weicher Gaumen (*Palatum molle*)  
muskulärer Anteil des Gaumens mit Gaumenzäpfchen, auch Segel genannt (Velum)
- Gaumenzäpfchen (*Uvula*)
- Alveolarfortsatz  
Als Teil des Zahnhalteapparates trägt er die Zahnfächer des Oberkiefers. Das Zahnfleisch ist darüber fest mit dem Knochen verbunden.



**Abbildung 1:** Aufbau der Mundhöhle im Bereich des Oberkiefers (6 Monate)

Die Mundhöhle hat verschiedene **Aufgaben**:

- **Nahrungsaufnahme und Verdauung:** Mit der Mundhöhle beginnen die Aufnahme und die Verdauung der Nahrung.
- **Atemweg:** Die Mundhöhle ist Teil unserer Atemwege und stellt den ersten Abschnitt dar.
- **Sprechen:** Durch die Zunge können innerhalb der Mundhöhle Laute gebildet werden, die für eine verständliche Sprache unabdingbar sind.
- **Mimik:** Die Gesichtsmuskulatur im Wangen- und Nasenbereich ist unter anderem für den Gesichtsausdruck essentiell.

### Formen und Ausprägungsgrad von Spaltfehlbildungen

Aufgrund der unterschiedlichen Entwicklungszeitpunkte und des Erscheinungsbildes können isolierte Lippen-Spalten (**L-Spalten**), Lippen-Kiefer-Spalten (**LK-Spalten**) und Gaumen-Spalten (**G-Spalten**) unterschieden werden. In der Bezeichnung G-Spalten sind dabei oftmals Spaltfehlbildungen des Hart- und Weichgaumens zusammengefasst, wobei diese auch getrennt auftreten und einzeln als **Gaumenspalte** und **Segelspalte** in der Bezeichnung Lippen-Kiefer-Gaumen-Segel-Spalte (**LKGS-Spalte**) aufgeführt werden. Sind Lippe, Kiefer, Hart- und Weichgaumen betroffen, entstehen die durchgehenden Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (**LKG-Spalten**) (siehe Abbildung 2 und 3).

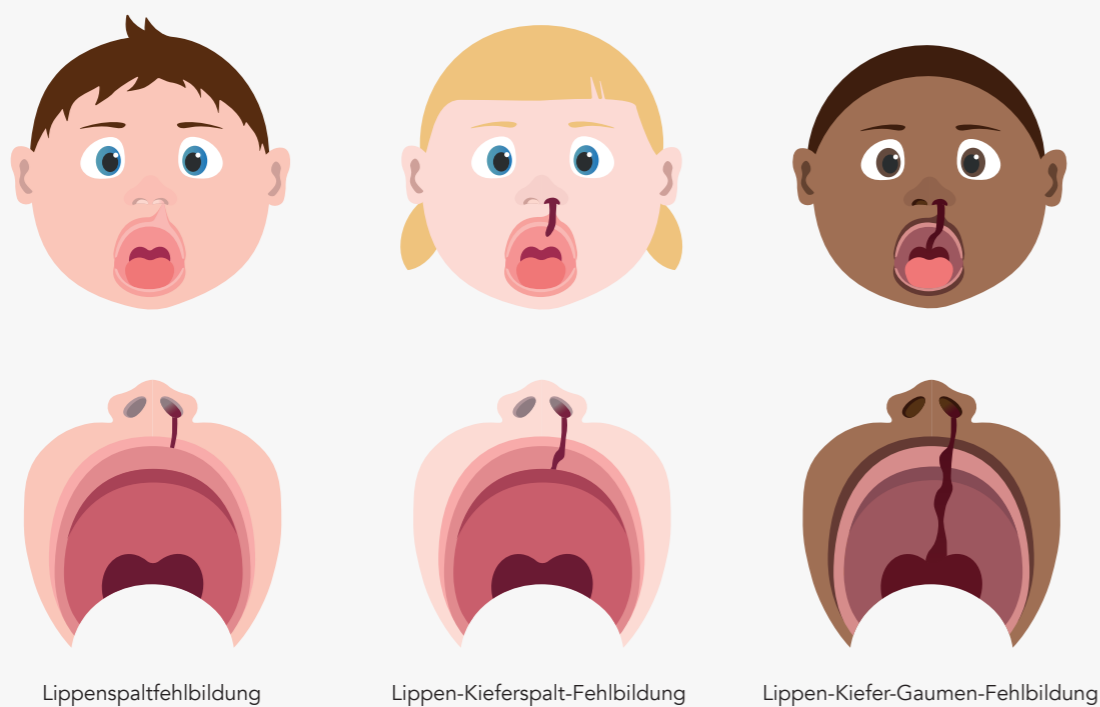


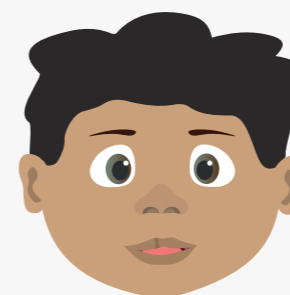
Abbildung 2: Formen von Spaltfehlbildungen



Abbildung 3: Gaumenspalt-Fehlbildungen

Trotz ihrer gemeinsamen Einordnung in die Gruppe der Spaltfehlbildungen entstehen die Formen nicht nur zu verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft, sondern unterscheiden sich auch in Häufigkeit und Geschlechtsverteilung (siehe Kapitel „Häufigkeit von Spaltfehlbildungen“ auf Seite 7 und „Ursachen und Prophylaxe von Spaltfehlbildungen“ auf Seite 7).

Mit Ausnahme des Weichgaumens, wo durch Fehlbildung des Muskelansatzes grundsätzlich beide Seiten betroffen sind, ist eine Spaltfehlbildung **ein- oder beidseitig** (links und rechts) möglich. Je nach Ausprägungsgrad unterscheidet man zwischen **mikroformen**, **unvollständigen** und **vollständigen** Spaltfehlbildungen.



#### MIKROFORM

Die Muskulatur und/oder der Knochen sind teilweise gespalten, die darüberliegende Haut/Schleimhaut ist intakt.

G-Spalten: Submuköse Spalte

L-/LK-Spalten: Lippenkerbe, Kieferkerbe

Abbildung 4: Lippenkerbe als mikroforme Spaltfehlbildung

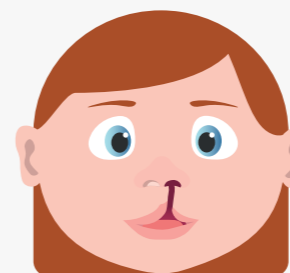
Als Sonderform treten sogenannte **submuköse Gaumenspalten** auf, bei denen zwar eine intakte Gaumenschleimhaut vorliegt, die für die Sprachentwicklung und Ohrbelüftung notwendige Gaumenmuskulatur jedoch mittig gespalten ist. Daher muss eine submuköse Gaumenspalte wie eine offene Spaltfehlbildung behandelt werden.



#### UNVOLLSTÄNDIG

Die Spaltbildung betrifft die Muskulatur und/oder den Knochen. Die darüberliegende Haut bzw. Schleimhaut ist teilweise intakt.

Abbildung 5: Unvollständige, einseitige Lippenspalte



#### VOLLSTÄNDIG

Die Spaltung betrifft die Muskulatur und/oder den Knochen sowie die bedeckende Haut bzw. Schleimhaut. Bei vollständigen Spaltformen liegen auch Veränderungen der Nase und der Nasenscheidewand vor.

Abbildung 6: Vollständige, einseitige Lippenspalte

Der Vielzahl an unterschiedlichen Ausprägungsgraden und Formen der Spaltfehlbildung geschuldet ergeben sich für jede betroffene Person **sehr individuelle Behandlungsabläufe**. Es bedarf eines persönlichen Gesprächs mit dem Behandlungsteam, um Probleme und die insgesamt guten Behandlungsmöglichkeiten zu verstehen.

### Wie werden Spaltfehlbildungen festgestellt?



Abbildung 7: Pränataler Ultraschall in 3D-Technik

Durch die sich in den letzten Jahren stetig verbessernden technischen Möglichkeiten in der Diagnostik ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit Lippen- und Kieferbeteiligung, die bereits **vor der Geburt** durch Ultraschall-Untersuchungen (Sonografie) zutreffend diagnostiziert worden sind, deutlich angestiegen. Dagegen sind reine Gaumenfehlbildungen bei einer vorgeburtlichen Ultraschalldiagnostik weiterhin nur schwer zu erkennen.

Der Vorteil einer pränatalen Diagnosestellung liegt für die betroffenen Familien in der gewonnenen Vorbereitungszeit zum Einstellen auf die Besonderheiten und mögliche Probleme nach der Geburt. Bei schweren Ausprägungen und kombinierten Fehlbildungen kann die Entbindung in einem spezialisierten Zentrum sinnvoll sein. Einige Spaltfehlbildungen werden erst zum Zeitpunkt der Geburt oder bei erster Untersuchung des Mundraumes entdeckt. Unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnose ist eine **baldige Vorstellung in einem Behandlungszentrum** zu empfehlen, wo ein ausführliches Beratungsgespräch geführt und gegebenenfalls erste Therapiemaßnahmen eingeleitet werden können.



#### Das sagt die Leitlinie

Bei erhöhtem Risiko (wie Spaltfehlbildung in der Familienanamnese oder Hinweisen im pränatalen Routineultraschall) **soll** im zweiten oder dritten Trimester der Schwangerschaft eine **gezielte Ultraschalldiagnostik**, möglichst **mit 3D-Technik**, erfolgen.

### Welche Probleme können aufgrund der Spaltfehlbildung entstehen?

Durch die verschiedenen Ausprägungsgrade und Formen von Spaltfehlbildungen kann es individuell sehr unterschiedliche Störungen in Erscheinungsbild und Funktion geben. Die Trennung von Mund- und Nasenraum durch Kiefer und vor allem Gaumen ist essentiell für eine normale Ernährung, Atmung und die Lautbildung (siehe auch „Aufgaben der Mundhöhle“ im Kapitel „Aufbau und Funktion der Mundhöhle“ auf Seite 9). Bei einer Spaltfehlbildung ist das physiologische Miteinander der Muskulatur von Lippe und Gaumen eingeschränkt. Eine Fehlposition der Zunge kann zusätzlich, beispielsweise bei Verlagerung nach hinten, zu Problemen beim Schlucken, Atmen oder Sprechen oder bei der Belüftung des Mittelohres führen. Auftretende **funktionelle Störungen** sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

<b>Aussehen</b>	... Ästhetik
<b>Mimik</b>	... Bewegung von Lippe, Wange, Nase
<b>Atmung</b>	... fehlende Trennung von Nasen-, Mund-, Rachenraum, Fehlposition der Zunge
<b>Ernährung</b>	... fehlende Trennung des Nasen-Mundraums und Störung des weichen Gaumens
<b>Gehör</b>	... gestörte Mittelohrbelüftung, Hörminderung
<b>Sprechen</b>	... Störung der Funktion von weichem Gaumen und Zunge
<b>Stimmklang</b>	... Funktionsstörung des weichen Gaumens (Segel)
<b>Kieferwachstum</b>	... Gesichtsschädelentwicklung
<b>Zähne</b>	... fehlende Zahnanlagen, Zahnfehlbildung, Doppelanlagen

Tabelle 1: Abhängig vom Schweregrad auftretende funktionelle Störungen



Manche Kinder werden neben der Spaltfehlbildung mit **zusätzlichen Beeinträchtigungen oder Fehlbildungen** geboren, die nicht unbedingt direkt bei der Geburt erkannt werden. Beispiele können im Rahmen von Syndromen auftretende Fehlbildungen an Herz oder Nieren sein. Deshalb ist eine enge Zusammenarbeit mit der Kinderheilkunde (Pädiatrie) essentiell. Gezielte Untersuchungen können zusätzliche Störungen ausschließen oder bestätigen und sind Voraussetzung für weiterführende Diagnostik und möglicherweise einer Therapie, die Vorrang vor der Behandlung der Gesichtsfehlbildung hat. Eine gute **kin-derärztliche Betreuung** empfiehlt sich zur Koordination von Untersuchungsergebnissen, Vorsorgeterminen, Behandlungsschritten und Klärung dringender Fragen in jedem Fall.

Viele unterschiedliche funktionelle Probleme in verschiedenen Bereichen erfordern eine Behandlung im **multidisziplinären Team** an einem auf die Therapie von Spaltfehlbildung **spezialisierten Zentrum**, um die Behandlungsschritte sinnvoll und individuell aufeinander abzustimmen.

### 3. Behandlungsschritte im Überblick

#### Ziele der Behandlung

Das **oberste Behandlungsziel** und Ziel aller Therapien ist das **Schaffen unbeeinträchtiger Funktionen und günstiger Voraussetzungen für die altersentsprechende Entwicklung** des Kindes. Durch ein gut abgestimmtes Vorgehen der verschiedenen Fachdisziplinen wird eine individuelle Betreuung Ihres Kindes erreicht. Einige Behandlungsschritte laufen parallel, sodass eine gute Koordination Voraussetzung für ein gutes Ergebnis ist. Abbildung 8 gibt Ihnen einen ersten Überblick über die verschiedenen Behandlungsschritte, auf die in den nächsten Kapiteln im Speziellen eingegangen werden soll.

**Das sagt die Leitlinie im Expertenkonsens**

Patienten mit LKGF **sollten** an einem auf die Versorgung von LKGF **spezialisierten Standort** von einem **multidisziplinären Team** behandelt und über den gesamten Behandlungszeitraum betreut werden.

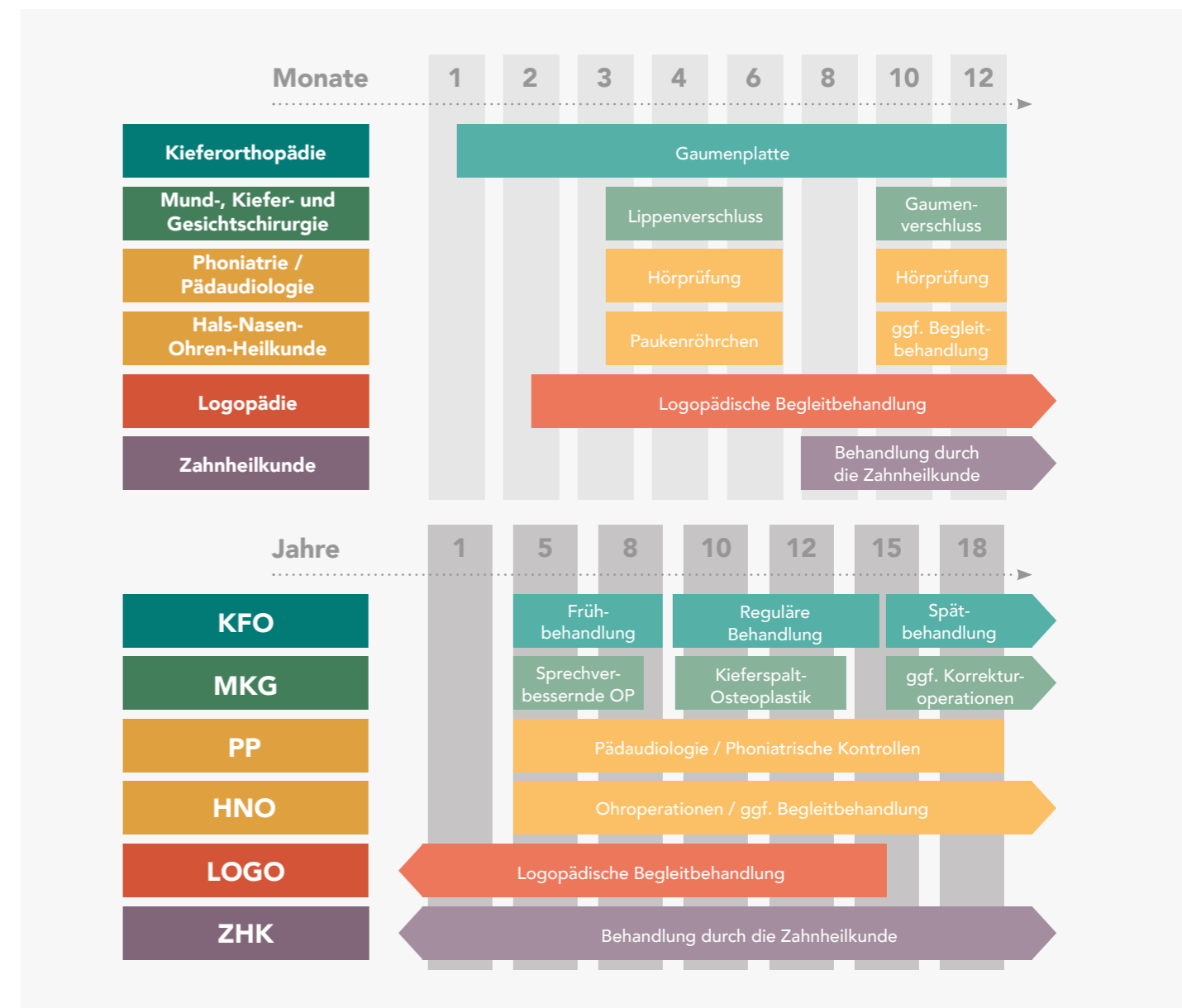


Abbildung 8: Behandlungsschritte im Überblick

## Stillen und Ernährung

Wird ein Kind mit Spaltfehlbildung geboren, ist die Nahrungsaufnahme häufig zunächst mit Sorgen verbunden, betroffene Kinder können aber oftmals auf normalem Weg ernährt werden. Muttermilch besitzt eine genau an die Bedürfnisse des Kindes angepasste Zusammensetzung und stellt somit die optimale Ernährung für Ihr Kind dar.

**Stillen** ist bei einigen Spaltformen möglich. Es erfordert jedoch häufig Geduld und Ausdauer. Die Ernährung von betroffenen Kindern dauert oft länger – unabhängig davon, ob gestillt wird oder die Ernährung mit Flasche erfolgt.

Neben den in der Muttermilch enthaltenen Inhaltsstoffen, die einen positiven Einfluss auf die Entwicklung des Kindes haben, kann das Stillen durch die Muskelaktivität zu einer besseren Entwicklung der Gesichts- und Mundmuskulatur beitragen. Wichtig ist eine kompetente Stillberatung durch z.B. Hebammen, Stillberatende oder auch die Logopädie. Optimalerweise werden Sie über die verschiedenen Ernährungsmöglichkeiten Ihres Kindes bereits vor Geburt informiert.

Liegt eine **durchgehende** Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildung vor, ist das Stillen durch die fehlende Trennung zwischen Mund- und Nasenraum eher nicht möglich.

Bei Gaumenspaltfehlbildungen kann durch eine **Gaumenplatte**, die in den ersten Lebenstagen durch die Kieferorthopädie angepasst wird, die Nahrungsaufnahme erleichtert bzw. ermöglicht werden (siehe auch Kapitel „Kieferorthopädische Behandlung“ auf Seite 18).

Die Verwendung einer Magensonde sollte möglichst vermieden und nur auf Ausnahmefälle beschränkt werden, beispielsweise direkt nach Operationen, bei Frühgeburten oder Zusatzerkrankungen, da sie das Saugbedürfnis und die damit verbundenen Muskelübungen nicht unterstützen.



### Das sagt die Leitlinie

Es gibt **keine Ernährungsmethode mit Hilfsmitteln**, die eindeutig besser als andere und vorteilhafter für Kinder mit LKGF ist.

Die **Gewichtsentwicklung** ist bei Kindern mit LKGF unabhängig von der Fütterungsmethode zu beobachten. Studien zeigen, dass Säuglinge mit Spaltfehlbildung häufiger zu Untergewicht neigen. Durch regelmäßige Kontrollen lassen sich Abweichungen frühzeitig erkennen und wenn notwendig gezielte Gegenmaßnahmen ergreifen.



### Das sagt die Leitlinie

Wird **Unterstützung bei der Ernährung** durch z.B. Gaumenplatten oder spezielle Sauger benötigt, **sollten** die individuelle **Ausprägung der Spaltfehlbildung und Vorlieben des Kindes** mit LKGF, die **Verfügbarkeit** und die **Kompetenz der Eltern** im Umgang mit den jeweiligen Hilfsmitteln berücksichtigt werden.



### Das sagt die Leitlinie

Eltern von Kindern mit LKGF **sollte** eine **vorgeburtliche Beratung** und eine **Betreuung nach der Geburt** durch speziell **geschultes Personal zur Unterstützung bei der Nahrungsaufnahme** angeboten werden.

Ist das Stillen nicht möglich, kann die Muttermilch abgepumpt und **mit der Flasche** gegeben werden. Sollte Muttermilch nicht zur Verfügung stehen, ist durch die heutige hochwertige **moderne Säuglingsnahrung** eine normale und gute Entwicklung nicht beeinträchtigt.

Bei der **Ernährung mit der Flasche** kann ein spezieller **Sauger** hilfreich sein, ein normaler handelsüblicher Milchsauger ist in vielen Fällen jedoch ausreichend. Einige Kinder benötigen darüber hinaus weitere Hilfsmittel, um eine ausreichende Nahrungsaufnahme erreichen zu können.

## Die wichtigsten Behandlungsschritte im Überblick

### Kieferorthopädische Behandlung

Bei Neugeborenen mit Hartgaumenspalte sind Mund- und Nasenraum mit ihren Aufgaben nicht getrennt. Daraus ergeben sich funktionelle Probleme, die bei der Ernährung, der frühen Lautbildung und in sehr seltenen Fällen bei der Atmung auftreten können. Eine Vorstellung in der Kieferorthopädie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sollte deshalb in den ersten Lebenstagen erfolgen.

Monate

1  
2  
3  
4  
6  
8  
10  
12

#### Gaumenplatte (Mund-Nasen-Trennplatte)

Durch das Eingliedern einer aus Kunststoff bestehenden Gaumenplatte wird bereits in den ersten Lebenstagen eine Trennung der Mund- und Nasenhöhle erreicht. Die Eingliederung der Gaumenplatte fördert die **richtige Zungenlage**, da das Einlagern der Zunge in die Gaumenspalte verhindert wird. Somit werden bessere Voraussetzungen für das Erlernen der **regelrechten Lautbildung** geschaffen. Außerdem kann die **Nahrungsaufnahme erleichtert** werden. Die Gaumenplatte ermöglicht weiterhin die **Ausformung und Entwicklung des Oberkiefers** und begünstigt durch eine Verschmälerung der Spalte das Ergebnis der spaltverschließenden Operation. Wichtig sind engmaschige Kontrollen durch die Kieferorthopädie, da aufgrund des Wachstums eine **regelmäßige Anpassung und Erneuerung der Platte** notwendig wird. Das Tragen der Gaumenplatte ist bis zum operativen Verschluss sinnvoll. Individuell gibt es Konzepte ohne die Verwendung einer Gaumenplatte, wobei keine Nachteile für diese Patientengruppe belegt sind.

Jahre

1  
8  
12  
18

Bei Spaltfehlbildungen mit Beteiligung des Kiefers finden sich sehr häufig auch Abweichungen der Zahnform, -größe oder -stellung im betroffenen Kieferabschnitt. Nicht selten führen Spaltfehlbildungen auch zu einem veränderten Wachstumsablauf des Oberkiefers. Eine **kieferorthopädische Mitbetreuung über den gesamten Zeitraum der Gebissentwicklung** ist sinnvoll und für eine planmäßige Entwicklung notwendig.

### Operative Therapie

Viele **Sorgen und Ängste** von Eltern sind mit bevorstehender **Narkose**, der Anästhesie, und verschiedenen Operationen verbunden. Durch die stetige Verbesserung der Narkosetechniken und der begleitenden Diagnostik konnte das Operationsrisiko für die betroffenen Kinder in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Deshalb ist es heute möglich, auch schon wenige Monate nach der Geburt längere Narkosen ohne Gefährdung der Gesundheit oder der weiteren geistigen Entwicklung durchzuführen. Auch mögliche **Probleme mit der Ernährung** der Kinder nach Operationen im Mundbereich sind Bestandteil vieler Bedenken bezüglich der Therapieschritte. In diesem Abschnitt wollen wir Ihnen den Ablauf und die Empfehlungen der Leitlinie im Kontext erläutern.

Abhängig vom Ausprägungsgrad der Fehlbildung sind in der Regel **mehrere Operationsschritte** notwendig. Verschiedene Behandlungszentren verfolgen unterschiedliche Ansätze zu Reihenfolge und Zeitpunkt der Einzeloperationen. Die derzeitige Studienlage und die Leitlinie sehen keinen entscheidenden Vorteil des einen oder wesentlichen Nachteil des anderen Therapiekonzeptes. Unabhängig vom gewählten Konzept sind bei exakter Durchführung gute Voraussetzungen für Aussehen (Form des Gesichtes, Narbe, Wachstum) und Funktion (Sprechen und Hören) zu erreichen.

Abbildung 9 stellt eine allgemein informative Übersicht über den Ablauf der operativen Behandlung von Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen dar. Aufgrund der individuellen Gegebenheiten der Patientinnen und Patienten sowie bevorzugten und etablierten Behandlungskonzepten verschiedener Behandlungsteams erhebt **die Abbildung keinen Anspruch auf Vollständigkeit oder legt eine definitive Reihenfolge fest.**

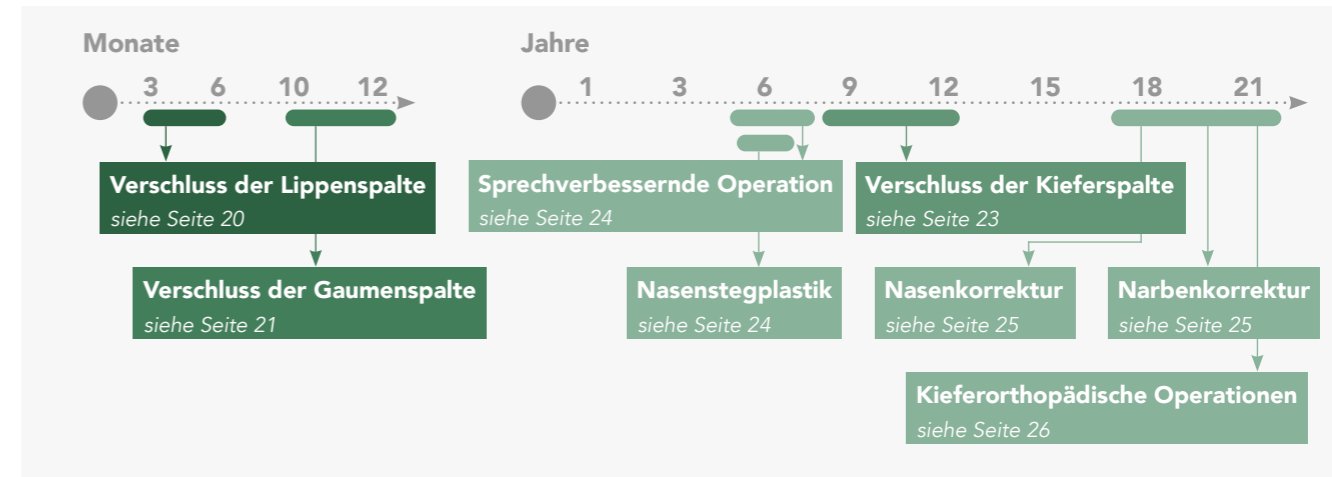


Abbildung 9: Allgemeine Übersicht über den Ablauf der operativen Behandlung

Monate

3

### Verschluss der Lippenspalte

Die chirurgische Therapie beginnt bei Spaltfehlbildungen mit Beteiligung der Lippe im Allgemeinen mit dem Verschluss der Lippenspaltsfehlbildung. Der **Zeitpunkt** dieser Operation ist abhängig von der allgemeinen Entwicklung des Kindes (Faustregel: Verdopplung des Geburtsgewichtes; etwa fünf bis sechs Kilogramm) und eventuellen zusätzlichen Beeinträchtigungen (chronische Probleme der Atemwege, Stoffwechselstörungen, Herzfehler), wird jedoch in der Regel zwischen dem dritten und sechsten Lebensmonat angestrebt.



#### Das sagt die Leitlinie

Die operative Rekonstruktion von Oberlippe und Nase **kann ab dem 3. Lebensmonat** erfolgen.

4

Durch den Lippenspaltverschluss kann aufgrund der Wiederherstellung einer normalen Muskelfunktion im Bereich von Mund und Nase ein sehr gutes ästhetisches Ergebnis und ein späteres physiologisches Mittelgesichtswachstum erzielt werden. Außerdem wird bei kompletten Formen von Spaltfehlbildungen der Naseneingang gebildet und teilweise die Nasenspitze aufgerichtet. Einigkeit herrscht bei der Aussage, dass gleichzeitig zum Lippenspaltverschluss eine **Korrektur von Nasenfehlbildungen** erfolgen soll.



#### Das sagt die Leitlinie

Zum **Zeitpunkt der Rekonstruktion von Oberlippe und Naseneingang** bei LKGF **sollte** eine **Septorhinoplastik** erfolgen.

5

Es bestehen allerdings unterschiedliche Ansichten zum Ausmaß der Korrektur von spaltbedingten Nasenabweichungen während der ersten Operation. Beispiele für solche Abweichungen können seitlich stehende Nasenflügel, Nasenscheidewandverbiegungen oder sehr tief stehende Nasenspitze sein. Um ungünstige Spätergebnisse zu vermeiden, werden ausgedehnte Eingriffe im Nasenknorpelbereich meist eher in einer späteren Phase der Gesichtsentwicklung erfolgen (siehe auch „*Korrekturoperationen*“ auf Seite 24).

Monate

5

Bei Beteiligung des Gaumens kann die Belüftung des Mittelohres beeinträchtigt sein. In der Narkose des Lippenspaltverschlusses sollte deshalb durch die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Pädaudiologie eine **mikroskopische Trommelfell-Untersuchung** erfolgen und falls notwendig ein **Mittelohrerguss abgesaugt und ein Belüftungsröhrchen eingelegt** werden (siehe auch Kapitel „*Behandlung in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Phoniatrie/Pädaudiologie*“ auf Seite 26).

Nach erfolgter Operation kann **zeitnah mit dem Stillen** oder der **Flaschenfütterung** begonnen werden. Das **Risiko für ein Auftreten von Problemen** mit der Wundheilung an Lippe und Nase oder anderen Komplikationen wie Infektionen scheint **nicht erhöht**. Gleichzeitig zeigen Studien Vorteile gegenüber anderen Ernährungsmethoden.



#### Das sagt die Leitlinie

Bei Patienten mit LKGF **sollte** nach Verschluss der Lippenspaltsfehlbildung **das Stillen oder die Flaschenernährung so schnell wie möglich wieder begonnen** werden.

6

Monate

10

### Verschluss der Gaumenspalte – Hartgaumen und Weichgaumen

Der Verschluss der Gaumenspaltsfehlbildung ist von großer funktioneller Bedeutung für die Nasenatmung, eine normale Nahrungsaufnahme und speziell die Sprachentwicklung. Gleichzeitig wird durch die korrekte Vereinigung der Gaumenmuskulatur eine normale Mittelohrbelüftung möglich. Unterschiede in der operativen Behandlung von LKGF bestehen vor allem in der Reihenfolge, des Zeitpunktes und der Methode des Gaumenspaltsverschlusses.

Man unterscheidet im Wesentlichen zwischen dem **einphasigen/**

11

Monate

11

**einzeitigen Verschluss** (Hart- und Weichgaumen gleichzeitig) mit circa 12 Monaten und dem **zweiphasigen/zweizeitigen Verschluss**, der zunächst den Verschluss des Weichgaumens gleichzeitig mit der Lippe oder isoliert mit 12 bis 24 Monaten und nachfolgend mit etwa zwei bis fünf Jahren die restlichen Anteile des harten Gaumens vorsieht. Weitere Konzepte setzen den Beginn des Gaumenspaltverschlusses vor die Korrektur der Lippenspalte oder setzen auf den Verschluss aller Abschnitte in einem einzigen Schritt.

Die **Unterschiede** ergeben sich zum einen aus der individuellen Ausprägung der Spaltfehlbildung und der Abwägung der **funktionellen Konsequenz**. Eine frühzeitige Operation kann zwar eine gesunde Lautentwicklung unterstützen, aber Narbenzüge im Gaumenbereich hervorrufen, die eine Behinderung des Oberkieferwachstums zur Folge haben. Eine ungehinderte Kieferentwicklung kann durch eine späte Operation begünstigt werden.

Alle etablierten Methoden, mit denen nach wissenschaftlichen Erkenntnissen gleichwertige Behandlungsergebnisse erzielt werden können, sind als Kompromiss zwischen regelrechter Lautentwicklung und ungestörtem Oberkieferwachstum zu verstehen. Die **Wahl des Konzeptes** ist eine **individuelle Entscheidung** und sollte durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte für ihr Kind **genau erläutert** werden.

Nach erfolgter Operation gibt es unterschiedliche Ernährungsansätze für das Kind. Eine **frühzeitige Ernährung** über den Mund scheint laut aktueller Studienlage keinen negativen Effekt auf das operative Ergebnis zu haben, kann aber mehr Zeit für die Fütterung und vermehrte Schmerzen des Kindes zur Folge haben, als eine kurzzeitige Ernährung über eine Magensonde. Das Behandlungsteam sollte eine an die individuellen Bedürfnisse des Kindes **angepasste Methode** wählen.



#### Das sagt die Leitlinie

Nach Gaumenspaltverschluss **kann** eine unmittelbar postoperative Nahrungsaufnahme über den Mund unter angepasster Schmerzmedikation angestrebt werden.

12

Jahre

8

## Verschluss der Kieferspalte

Bei Vorliegen einer Kieferspalatfehlbildung ist es zumeist, jedoch nicht immer, erforderlich, Knochen in den Kieferspalatbereich zu transplantieren (**Kieferspalatosteoplastik**). Damit kann die Einordnung der Zähne durch die Kieferorthopädie erleichtert, gleichzeitig können überzählige Zähne entfernt oder nicht durchgebrochene Zähne entwickelt werden. Abhängig vom Stand der Zahnentwicklung erfolgt dieser Eingriff in der Regel **im Wechselgebiss** im Alter von acht bis elf Jahren.



#### Das sagt die Leitlinie im Expertenkonsens

Die Transplantation von Knochen in den Bereich der Kieferspalte **soll** als **Kieferspalatosteoplastik im Wechselgebiss** erfolgen.

10

Die Transplantation von **körpereigenem Knochen**, zum Beispiel vom Beckenkamm, zeigt trotz Forschung und Entwicklung im Bereich der technisch hergestellten Knochenersatzmaterialien viele Vorteile und wird einheitlich als Goldstandard empfohlen.

11



#### Das sagt die Leitlinie im Expertenkonsens

Die Transplantation von **körpereigenem Knochen** in den Kieferspalatbereich gilt als **Goldstandard** und **sollte** bis zum Vorliegen neuer Studien **bevorzugt eingesetzt** werden.

12

### Korrekturoperationen

In den letzten Jahren haben sich die operativen Möglichkeiten zur Behandlung von LKGF deutlich weiterentwickelt, sodass immer seltener nachfolgende Korrekturingriffe notwendig sind. Es ist wichtig, in Absprache mit dem Patienten und gegebenenfalls den Eltern über sinnvolle Korrekturoperationen zu entscheiden, die eine Funktion verbessern können und damit die Lebensqualität steigern. Aktuell existiert keine einheitliche Meinung bezüglich Indikation, Methodik oder Zeitpunkt von Korrekturingriffen. In Einzelfällen können Korrekturen sinnvoll sein.

Jahre

5

#### Sprechverbessernde Operationen (z.B. Velopharyngoplastik)

Bei einem geringen Teil der Kinder mit LKGF gelingt es nicht, allein durch die Operation zum Gaumenspaltverschluss und begleitende logopädische/sprachtherapeutische Förderung eine Normalisierung des Sprechens und des Stimmklangs zu erreichen. In diesen Fällen besteht häufig ein **offenes Näseln** (*Rhinophonia aperta*). Eine sprechverbessernde Operation (z.B. Velopharyngoplastik) sollte in diesen Fällen noch **vor Einschulung des Kindes** erfolgen, um beste Voraussetzungen für eine ungestörte Schulentwicklung zu gewährleisten.



#### Das sagt die Leitlinie

Jede **sprechverbessernde Operation sollte** prä- und postoperativ **engmaschig logopädisch/sprachtherapeutisch** begleitet werden.

6

7

Jahre

5

#### Nasenstegplastik

Bei Kindern mit doppelseitiger LKGF kann trotz sehr guter Operationstechnik ein sehr kurzer Nasensteg mit einer abgesunkenen Nasenspitze verbleiben. Vor Einschulung ist bei Bedarf eine Nasenstegverlängerung (*Columellaplastik*) möglich.

6

7

Jahre

16

#### Nasenkorrektur (*Septorhinoplastik*)

Auch bei optimal verlaufener Erstoperation werden bei Kindern mit LKGF manchmal Fehlstellungen der inneren und äußeren Nase verbleiben, die sich im Zuge des Wachstums weiter verstärken. Neben optischen Einschränkungen wie einem Schiefstand des Nasengerüsts oder einer unsymmetrischen Nasenspitze durch abgeflachte Nasenflügel kann es zu funktionellen Problemen wie einer beeinträchtigten Nasenatmung kommen. Je nach Ausprägung wird man sich zu einer Korrektur entschließen.



#### Das sagt die Leitlinie im Expertenkonsens

Eine Nasenkorrektur **vor Abschluss des Wachstums sollte** bei **stark beeinträchtigter Nasenatmung, sehr ausgeprägter Verformung** oder **stark verkürzter Columella** möglichst schonend und problemorientiert durchgeführt werden.



#### Das sagt die Leitlinie im Expertenkonsens

Eine **definitive Nasenkorrektur sollte** erst **nach abgeschlossenem Wachstum** von Nase und Mittelgesicht erfolgen.

17

Jahre

17

#### Narbenkorrektur

Trotz guter Funktion kann das Ergebnis einer Erstoperation durch das Wachstum beeinträchtigt sein. Auffällige Narben können durch einen Korrekturingriff verbessert werden, wobei das Ergebnis umso günstiger ausfällt, je später solche Operationen erfolgen (weitgehend abgeschlossenes Wachstum).

18

Jahre

18

**Kieferorthopädische Operationen (Dysgnathieoperation)**

Sind Wachstumshemmungen des Kiefers so ausgeprägt, dass eine alleinige kieferorthopädische Behandlung zur optimalen Stellung der Zähne zueinander nicht ausreicht, kann eine kombiniert kieferorthopädische und kieferchirurgische Therapie nach Abschluss des Wachstums erforderlich sein. Nach kieferorthopädischer Vorbehandlung zur Ausformung der Zahnbögen werden durch eine chirurgische Vorverlagerung des Oberkiefers und gegebenenfalls Rückverlagerung des Unterkiefers die Kiefer in eine bessere Beziehung zueinander gebracht. Die Nachbehandlung durch die Kieferorthopädie umfasst weiterhin festsitzende Apparaturen (Brackets).

19

20

21

**Das sagt die Leitlinie**

Falls eine **Dysgnathieoperation** geplant ist, **soll** diese **vor der definitiven Nasenkorrektur** durchgeführt werden.

### Behandlung in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Phoniatrie/Pädaudiologie

Die Gaumenmuskulatur sorgt nicht nur für einen Abschluss der Mundhöhle zum Nasenrachenraum, sondern ist auch erforderlich für eine regelrechte **Hörfunktion**. Durch die Ohrtrumpete (Eustachische Röhre) als Verbindung zwischen Rachen und Paukenhöhle wird das Mittelohr bei jedem Schluckvorgang belüftet. Bei Kindern mit LKGF ist diese Funktion durch eine Spaltfehlbildung im Bereich des Gaumens beeinträchtigt, sodass es durch den fehlenden Druckausgleich zu einem Unterdruck hinter dem Trommelfell und langfristig zu einer Ansammlung von Flüssigkeit im Mittelohr (**Paukenerguss**) kommen kann. Nicht selten kann ein Paukenerguss zu einer anfangs unbemerkten **Schwerhörigkeit** und bei ausbleibender Behandlung zu einer **Verzögerung der Sprachentwicklung** führen.

Jahre

1

**Diagnostik und Therapie**

Durch die Kombination von regelmäßiger **Hörprüfung** und Ohrmikroskopie können Komplikationen und Erkrankungen des Mittelohres zuverlässig bereits im Säuglingsalter erkannt werden.

5

**Das sagt die Leitlinie**

Bei Patienten mit LKGF und unauffälligem Neugeborenen-Hörscreening **sollte** eine **audiologische Kontrolluntersuchung** spätestens bis zum neunten Lebensmonat erfolgen.

10

**Regelmäßige Kontrollen** durch einen Facharzt sollten mindestens in den ersten Lebensjahren erfolgen. Bleibt die fachgerechte Behandlung möglicher Belüftungsstörungen des Mittelohres aus, besteht das Risiko chronischer Mittelohrentzündungen. Daraus kann eine dauerhafte Hörmindering entstehen.

15

Eingeschränktes Hörvermögen kann in einer Mehrzahl der Fälle bereits durch das **Legen eines Belüftungsröhrchens** wiederhergestellt werden. Das kann im Rahmen der ersten operativen Behandlung erfolgen.

18

**Das sagt die Leitlinie**

Bei Nachweis von Paukenergüssen **kann** bei Patienten mit LKGF die Anlage von Paukenröhrchen zum Zeitpunkt der ersten Operation erfolgen.

## Logopädische / Sprachtherapeutische Behandlung

Die Entwicklung der kindlichen Sprache ist ein sehr komplexer Vorgang, der durch eine LKGF häufig beeinträchtigt ist und **enger Betreuung durch die Logopädie/Sprachtherapie** bedarf. Sehr wichtig ist weiterhin ein **guter sprachlicher Umgang mit dem Kind zu Hause**, um die Sprach- und Sprechentwicklung zu unterstützen. Dazu gehören langsames Sprechtempo, deutliche Aussprache, ein gutes Mundbild sowie Erziehung des Kindes zu Blickkontakt und auditiver Aufmerksamkeit.

Jahre

1

### Auswirkung der Spaltfehlbildung auf das Sprechen

Ursächlich für eine Störung der Sprachentwicklung kann zum einen die **Beeinträchtigung des Hörvermögens** sein, was mit einer gestörten Lautbildung und eingeschränktem Wortschatz einhergeht. Kleinkindhafte Satzmuster bleiben lange bestehen. Typische Lautfehler treten auf, da das Kind wichtige Klangunterschiede in der Lautbildung nicht erkennen kann. Zum anderen bestehen häufig Probleme bei dem Zusammenspiel der Lippen-, Zungen- und Gaumenmuskulatur. Dadurch erfolgt die **Lautbildung an der falschen Stelle**. Einzelne Laute oder Lautgruppen werden häufig zu weit hinten (z.B. häufiges Ersetzen von „d“ und „t“ zu „g“ und „k“) oder zu weit vorn im Mund (die Zungenspitze erscheint bei „n“ oder „l“ an der Lippe) gebildet.

5

Vor allem durch die Fehlfunktion des Gaumensegels sind **Beeinträchtigungen für Lautbildung und Stimmklang** möglich. Die Trennung des Mund- und Rachenraums gelingt bei Patienten mit LKGF nicht immer ausreichend, sodass bei Lauten wie „g“, „k“, „b“, „p“, „d“ und „t“ Luft durch die Nase entweichen kann. So kann ein unterschiedlich stark ausgeprägtes Näseln (*Rhinophonia aperta*) entstehen.

10

15



#### Das sagt die Leitlinie

Bei Patienten mit LKGF **sollte** bei **Beeinträchtigung der Verständlichkeit** oder Beeinträchtigungen der **altersgerechten Sprachentwicklung** eine logopädisch/sprachtherapeutische Therapie begonnen werden.

Jahre

1

### Logopädische Betreuung von Patient und Eltern

Mit Beginn der aktiven Sprache des Kindes, in der Regel ab dem 1. Lebensjahr, kann eine logopädische/sprachtherapeutische Betreuung der Eltern bezüglich Sprachvorbild, Korrekturverhalten und kleinen Spielen zur Förderung von Lippen- und Zungenmotorik, Atmung und Luftstromlenkung im Mund erfolgen.

5

In regelmäßigen Abständen wird die Entwicklung überprüft, sodass falls erforderlich eine aktive logopädische/sprachtherapeutische Behandlung des Kindes im Alter von 2 bis 4 Jahren erfolgen kann.

10



#### Das sagt die Leitlinie

Bei **Auffälligkeiten der frühkindlichen Sprachentwicklung** **sollten** dem Entwicklungsstand der Kinder entsprechende **frühzeitige Interventionen** eingeleitet werden.

15

## Behandlung in der Zahnheilkunde

Bei **jedem Kind** sind vorbeugende Maßnahmen zum **Schutz vor Karies** bestehend aus einer konsequenten und sorgfältigen **Zahnpflege mit fluoridhaltiger Zahnpasta** nach möglichst jeder Mahlzeit essentiell. Eine **ausgewogene und gesunde Ernährung** mit weitgehendem Verzicht auf kariesfördernde säurehaltige Getränke oder Süßigkeiten tragen zum Schutz und der Erhaltung der Zähne maßgeblich bei.

Jahre

0

### Betreuung durch den Zahnarzt

Kinder mit LKGF brauchen aufgrund möglicher **Zahnfehlstellungen** und **Veränderungen in der Zusammensetzung der Zahnhartsubstanz** besondere Betreuung durch Ihren Zahnarzt. Der Erhalt der Zähne ist entscheidend für das Kieferwachstum, weshalb die Vorsorge mit Durchbruch der Milchzähne sorgfältig durchgeführt werden soll.

1



Jahre

1

### Nichtanlage, Doppelanlage, Größenabweichungen

Spaltnahe Zähne, besonders der seitliche obere Schneidezahn, weisen am häufigsten Unregelmäßigkeiten auf. Es kann sowohl zu **Nichtanlagen** als auch **Doppelanlagen** kommen. Neben **Größenabweichungen** und Veränderungen in der Zahnposition finden sich häufig auch **Veränderungen in der Zahnhartsubstanz**, was zu Zahnfarbabweichungen und erhöhter Kariesanfälligkeit führen kann.

3

### Behandlungsmöglichkeiten in der Zahnheilkunde

Ist ein Zahn nicht angelegt, können einerseits die Nachbarzähne **kieferorthopädisch** aufeinander zubewegt werden, um die Lücke zu schließen. Es gibt aber auch verschiedene **Behandlungsmöglichkeiten** aus der **Zahnerhaltung und Prothetik**, die in diesen Fällen in Frage kommen. In enger Zusammenarbeit wird Ihnen das Team aus Kieferorthopädie, Zahnheilkunde und Kieferchirurgie eine individuelle Lösung aufzeigen können. Ist der Zahn nicht angelegt, kann bei genügend Knochenmaterial im Spaltbereich eine **künstliche Zahnwurzel (Implantat)** eingebracht werden. Auf diese kann eine sehr natürlich wirkende Krone aufgebracht werden.

6

9



#### Das sagt die Leitlinie

Bei Nichtanlagen der seitlichen Schneidezähne **kann** sowohl ein kieferorthopädischer **Lückenschluss** als auch eine **Lückenöffnung und anschließender Versorgung mit Zahnersatz** zu ästhetisch ansprechenden und funktionell hochwertigen Ergebnissen führen.

12



#### Das sagt die Leitlinie

Versorgungen mit **Zahn-Implantaten** im aufgebauten Kieferspaltbereich haben eine **gute Überlebenswahrscheinlichkeit** und erzielen eine **hohe Patientenzufriedenheit**.

15

Jahre

15

Sollte das Platzangebot nicht ausreichen, das Wachstum noch nicht abgeschlossen sein oder eine Implantation nicht gewünscht werden, kann auch eine sogenannte **Klebebrücke als Zahnersatz** angefertigt werden.



#### Das sagt die Leitlinie

Ist bei Patienten mit LKGF eine **Versorgung mit Implantat nicht** gewünscht oder möglich, **sollten** bevorzugt **Klebebrücken** zum Lückenschluss verwendet werden.

18

## Kontrolluntersuchungen

Jahre

1

Routine-Kontrolluntersuchungen werden für Patienten mit allen Spaltfehlbildungen **mindestens einmal jährlich** meist im Rahmen einer **multidisziplinären Sprechstunde** angeboten. Angeraten werden die regelmäßigen Nachsorgetermine **bis mindestens in das Erwachsenenalter** hinein. Dabei werden die Entwicklung von Wachstum, Sprache und Gehör sowie die Ergebnisse der Behandlungen durch die Chirurgie, Kieferorthopädie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde/Phoniatrie und Pädaudiologie sowie Logopädie kontrolliert. Innerhalb eines Behandlungsabschnittes können **individuelle Nachsorgetermine in kürzeren Intervallen** notwendig sein.

5

10

15

Nicht weniger wichtig sind die üblichen **Kontrolluntersuchungen** und **Impftermine** in der Kinder- und Jugendheilkunde.

20

## 4. Unterstützungen im Überblick

### Psychosoziale Unterstützung der Patienten und der Eltern

Die Geburt eines Kindes mit LKGF stellt betroffene Familien vor **enorme Herausforderungen**: Anpassen an die neue Situation, einen Überblick über die Behandlungen verschaffen, das Kind ausreichend ernähren und sich über die zustehenden Unterstützungsmöglichkeiten informieren. Dabei ist das **Annehmen der Situation** durch die Eltern und Angehörigen **entscheidend** für die spätere **Selbstwahrnehmung des Kindes**. Nur ein Kind, welches sich von seinen Eltern geliebt und akzeptiert fühlt, kann sich normal entwickeln.

Betroffene Familien erzählen von Schock, Wut, Trauer und Sorgen, von Schuldgefühlen und Schuldzuweisungen. Gerade am Anfang besteht oftmals der **Wunsch von Eltern**, Gefühle zu teilen und **professionelle Hilfe** im Umgang mit ihren Emotionen **zu erhalten**. Im Rahmen der multidisziplinären Behandlung sollte es auch als Elternteil jederzeit die Möglichkeit geben, eigene Probleme im Umgang mit der Situation zu schildern und, wenn erforderlich, professionelle Unterstützung zu erhalten.



#### Das sagt die Leitlinie

Bei Eltern von Kindern mit LKGF **sollte** ein **regelmäßiges Screening** auf **psychische Probleme und Therapiebedarf** erfolgen, gerade wenn eine Diagnosestellung nach der Geburt erfolgt.

Gespräche mit behandelnden Ärztinnen und Ärzten, sachliche Informationen, aber auch der **Austausch mit anderen betroffenen Eltern** können zur Problembewältigung beitragen.

In Deutschland verfolgt die **Selbsthilfevereinigung** für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. (Wolfgang-Rosenthal-Gesellschaft) das Ziel, durch Information, Unterstützung und Beratung während der Schwangerschaft und nach der Geburt eine optimale Betreuung im medizinischen und psychosozialen Bereich sowie ein besseres Miteinander von Eltern mit therapeutischen Fachkräften und die Aufklärung der Öffentlichkeit zu bewirken.

Aus Erfahrungsberichten von **Patienten mit Spaltfehlbildung** weiß man, dass funktionelle und ästhetische Einschränkungen Auswirkungen auf die eigene Selbstwahrnehmung, das Wohlbefinden und die Lebensqualität haben können. Auch ein häufigeres Fehlen in der Schule oder bei Freizeitaktivitäten aufgrund stationärer oder ambulanter Behandlungen wird als Ursache für eine mögliche psychische Belastung aufgezeigt. Da jede betroffene Person eine eigene Geschichte und individuelle Faktoren mitbringt, können Probleme unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Im Rahmen der multidisziplinären Betreuung bietet sich ein regelmäßiges Screening der Patienten an, um frühzeitig auf mögliche Schwierigkeiten reagieren zu können.



#### Das sagt die Leitlinie

**Patienten** mit LKGF **sollten** früh und kontinuierlich durch ein multidisziplinäres Team behandelt und betreut werden, um **physische und psychische Probleme früh zu erkennen** und zu beheben. Damit soll schwerwiegenden Einschränkungen der Lebensqualität und der psychosozialen Gesundheit vorgebeugt werden.

### Finanzielle Unterstützung und Grad der Behinderung

Neben der Sorge der Eltern um die Gesundheit des Kindes spielen auch die Gedanken um den erhöhten Pflegeaufwand und mögliche **finanzielle Belastungen**, zum Beispiel bei Fahrtkosten, eine Rolle. Auf Antrag der Eltern beim zuständigen Versorgungsamt oder Amt für Familie und Soziales im Heimatort wird entsprechend der Ausprägung der Spaltfehlbildung und bereits erfolgter Behandlung der **Grad der Behinderung (GdB)** festgelegt. Der GdB wird entsprechend der Versorgungsmedizinverordnung und nach Schwerbehindertenrecht (Teil 2 SGB IX) ermittelt (siehe Tabelle 2). Der GdB kann auch von älteren Betroffenen beantragt werden.

Für Kinder mit Fehlbildungen, welche vor und während der Behandlung in besonderem Maß (mehr als zwei Stunden täglich) Unterstützung benötigen, kann „Hilflosigkeit“ angenommen werden, weshalb der **„Nachteilsausgleich H“** vergeben werden kann. Die Hilfeleistungen beziehen sich zum Beispiel auf die Nahrungsaufnahme (beeinträchtigte Atmung, Schluckstörungen) oder besondere Betreuung bei der Entwicklung der Sprache und des Sprechens.

Für einen Mehraufwand der Pflege über zwei Stunden täglich kann ein **Pflegegeld** bei der Krankenkasse beantragt werden. Dazu muss der Pflegeaufwand exakt dokumentiert werden und es wird eine Begutachtung vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen vorgenommen.

Nach **Abschluss der Behandlung** kann die Beeinträchtigung der Gesundheit völlig behoben sein, aber auch Spätfolgen sind möglich. Der abschließende **Grad der Schädigungsfolgen (GdS)** richtet sich daher immer nach den verbleibenden Gesundheits- beziehungsweise Funktionsstörungen.

Spaltfehlbildung	Dauer des GdB	GdB
<b>Isolierte, vollständige Lippenspalte</b> (ein- oder beidseitig)	bis zum Abschluss der Behandlung (in der Regel ein Jahr nach der Operation)  Je nach Trinkstörung, Beeinträchtigung der Gesichtsmuskulatur und Störung der Lautbildung	30 - 50
<b>Lippen-Kieferspalte</b>	bis zum Abschluss der Erstbehandlung (in der Regel ein Jahr nach Operation)	60 - 70
	bis zum knöchernen Verschluss der Kieferspalte	50
<b>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte</b>	bis zum Abschluss der Erstbehandlung unter Berücksichtigung der regelhaft damit verbundenen Hörstörung und Störung der Nasenatmung	100 + Nachteil- ausgleich H
	bis zum Verschluss der Kieferspalte	50
<b>Totale Gaumenspalte bzw. totale Gaumen-Segelspalte</b> (Spalte des harten und weichen Gaumens)	bis zum Abschluss der Erstbehandlung (in der Regel ein Jahr nach endgültigem Verschluss) wegen der mit einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte vergleichbaren Auswirkung	100 + Nachteil- ausgleich H
<b>Totale Spalte des weichen Gaumens (Segelspalte)</b> sowie submuköse Gaumen- und Segelspalte	bis zum Abschluss der Behandlung je nach Ausmaß der Artikulationsstörungen; ausgeprägte Hörstörungen sind ggf. zusätzlich zu berücksichtigen	0 - 30

**Table 2:** GdB bei Spaltfehlbildungen laut Versorgungsmedizinverordnung (Anlage 2 zu §2, Teil B, 7.6)

## Platz für Ihre Fragen

A large area of dotted lines provided for writing questions.



## 5. Wörterbuch

Auf den folgenden Seiten erklären wir die wichtigsten Fachbegriffe und Fremdwörter.

### **ambulant**

Gegenteil von stationär: Bei einer ambulanten Behandlung kann der Patient unmittelbar oder nach kurzer Zeit wieder nach Hause gehen

### **Anästhesie**

Griechisch für „ohne Empfindung“ bzw. „ohne Wahrnehmung“. Entsprechend werden bei einer Anästhesie entweder der ganze Körper oder einzelne Körperpartien durch Medikamente für eine bestimmte Dauer in einen schmerzlosen Zustand versetzt. Umgangssprachlich wird Anästhesie meist mit „Narkose“ oder „Betäubung“ übersetzt. Die zuständigen Fachärzte, die Anästhesisten, nutzen den Begriff „Narkose“ nur bei einer Allgemeinanästhesie (Vollnarkose)

### **Ärztliche Leitlinie**

Orientierungs- und Entscheidungshilfe für Ärztinnen und Ärzte. Wird eine Leitlinie im Auftrag von Fachgesellschaften erstellt, stützen sich die Handlungsempfehlungen einer Experten-Gruppe auf das zum Zeitpunkt der Erstellung vorhandene medizinische Wissen. Trotzdem haben jede Patientin und jeder Patient eine eigene Geschichte und eigene Wünsche, deshalb ist eine Leitlinie keine zwingende Vorgabe

### **Audiologie**

Lehre des Hörens. Sie beschäftigt sich mit den Grundlagen des Hörens und mit den Ursachen,

der Diagnostik sowie der Therapie und Prävention von Hörstörungen

### **AWMF**

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

### **chronisch**

bezeichnet eine Situation oder eine Krankheit, die längere Zeit vorhanden ist und andauert

### **Columella**

Nasensteg zwischen den beiden Nasenlöchern, verbindet die Nasenspitze mit der Basis der Nase

### **Diagnose**

eine Krankheit feststellen

### **Dysgnathie**

Fehlbiss, bei dem eine Kieferfehllage (z.B. ein vorstehender oder zurückliegender Unterkiefer oder Oberkiefer) und eine Zahnfehllage ohne regelrechte Verzahnung vorliegt

### **GdB**

Grad der Behinderung, zwischen 20 und 100; beziffert die Schwere einer Behinderung. Er ist ein Maß für die körperlichen,

geistigen, seelischen und sozialen Auswirkungen einer Funktionsbeeinträchtigung aufgrund eines Gesundheitsschadens

### **GdS**

Grad der Schädigungsfolgen; bezieht sich nur auf die Spätfolgen einer Erkrankung und wird nach den gleichen Grundsätzen wie der GdB bemessen

### **genetisch**

erblich, durch die Gene bedingt

### **Goldstandard**

diagnostisches, therapeutisches oder allgemein wissenschaftliches Verfahren, das im gegebenen Fall die bewährteste und beste Lösung darstellt

### **Humangenetik**

Teilbereich der Medizin, der die erblichen Grundlagen menschlicher Verschiedenheit bzw. Individualität erforscht. Sie befasst sich mit den von der Norm abweichenden Vorgängen, die zu äußerlichen und/oder funktionellen Störungen führen können

### **Kieferspaltosteoplastik**

Operativer Verschluss der Kieferspaltelücke; dabei wird Knochen in den Kieferspaltbereich transplantiert, damit der bleibende seitliche Schneidezahn und/oder Eckzahn durchbrechen und kieferorthopädisch in diese Lücke eingeordnet werden kann. Eine bevorzugte Entnahmestelle des Knochens ist der Beckenkamm

### **Lebensqualität**

Lebensqualität umfasst unterschiedliche Bereiche des körperlichen, seelischen, geistigen und sozialen Wohlbefindens. Jeder Mensch setzt dabei andere Schwerpunkte, die für das Leben wichtig sind und ihn zufrieden machen

### **Logopädie/Sprachtherapie**

medizinisch-therapeutische Fachdisziplin; beschäftigt sich mit Sprach-, Sprech-, Stimm-, Schluck- und Hörstörungen. Dabei werden Maßnahmen zur Prävention, Früherkennung, Beratung, Frühförderung, Therapie und Rehabilitation sowohl mit Kindern und Jugendlichen, als auch mit Erwachsenen durchgeführt. Logopädie und akademische Sprachtherapie haben unterschiedliche Ausbildungen und daher möglicherweise unterschiedliche Schwerpunkte in der Behandlung

### **Medizinischer Dienst der Krankenversicherung (MDK)**

medizinischer, zahnmedizinischer und pflegerischer Dienst, der Beratungen und Begutachtungen für die gesetzliche Kranken- und Pflegeversicherungen durchführt

### **Motorik**

bezeichnet alle vom Gehirn aus gesteuerten Bewegungen des Körpers

**multidisziplinär**

die Zusammenarbeit mehrerer Teilbereiche der Medizin betreffend

**multifaktoriell**

von vielen Faktoren beeinflusst

**Narkose**

schlafähnlicher Zustand durch Medikamente, die Schmerzempfinden, Abwehrreaktionen und Bewusstsein des Patienten ausschalten können, um medizinische Eingriffe (Operationen) durchführen zu können

**Neugeborenen-Hörscreening**

Untersuchung auf angeborene oder um den Geburtszeitpunkt auftretende Hörstörungen des Kindes, die von den Krankenkassen bezahlt wird. Das Hörscreening wird in den ersten Lebensstagen des Kindes durchgeführt, möglichst vor der Entlassung aus der Geburtseinrichtung. Die Tests sind völlig schmerzfrei und können durchgeführt werden, während das Kind schläft

**oral**

zum Mund gehörend, den Mund betreffend

**Phoniatrie**

medizinische Disziplin, die sich mit Störungen der Stimme, des Sprechens, der Sprache und des Schluckakts in Bereichen der Diagnostik, der Therapie und der Wissenschaft beschäftigt

**physiologisch**

die normalen Lebensvorgänge betreffend

**physisch**

körperlich; den Körper, die körperliche Beschaffenheit betreffend

**postnatal**

nach der Geburt

**postoperativ**

„nach einem chirurgischen Eingriff“ oder „nach einer Operation“

**pränatal**

vor der Geburt

**präoperativ**

„vor einem chirurgischen Eingriff“ oder „vor einer Operation“

**Prophylaxe**

Gesamtheit aller Maßnahmen, die dazu dienen, eine Beeinträchtigung der Gesundheit durch Risikofaktoren, Krankheiten oder Unfälle zu verhindern

**psychisch**

seelisch, das Gemüt, Verhalten, Erleben und die Seele betreffend

**psychosoziale Belastung**

äußere Einflüsse, die auf die Seele und das Sozialleben negativ einwirken

**Rhinophonia aperta**

offenes Näseln; Störung des Stimmklanges durch eine übermäßige Nutzung des Klangraums der Nase. Die Veränderung

der Luftstromführung beeinträchtigt unter anderem auch die Artikulation

**S3-Leitlinie**

Empfehlungen auf Basis von wissenschaftlicher Literatur und übereinstimmender Meinung von an der Leitlinie mitarbeitenden Expertinnen und Experten in einem festgelegten Vorgang (siehe auch: ärztliche Leitlinie)

**Screening**

Vorsorgeuntersuchung; Ziele eines Screenings liegen in der Früherkennung von Krankheiten. Dadurch soll es zur Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung der Lebensdauer kommen

**Septorhinoplastik**

gleichzeitige operative Korrektur des inneren Nasengerüsts zur Verbesserung der Funktion der Nase und Korrektur der äußeren Nase zur optischen Anpassung

**Sonografie**

siehe auch: Ultraschalluntersuchung

**stationär**

ortsgebunden im Krankenhaus

**subkutan**

unter der Haut befindlich

**submukös**

unter der Schleimhaut befindlich

**Therapie**

Behandlung, Heilbehandlung

**Ultraschalluntersuchung**

Gewebeuntersuchung, Gewebedarstellung oder Untersuchung im Rahmen der Schwangerschaft mittels Ultraschallwellen. Diese Schallwellen liegen oberhalb des vom Menschen hörbaren Frequenzbereichs und können zur Bildgebung genutzt werden. Von Gewebe- und Organgrenzen werden unterschiedlich starke Echos der Ultraschallwellen zurückgeworfen und vom Computer in ein digitales Bild umgewandelt. Damit können innere Organe und das heranwachsende Baby angesehen oder pathologische Strukturen entdeckt werden. Ultraschallwellen sind weder elektromagnetisch noch radioaktiv. Deshalb können sie beliebig oft wiederholt werden, ohne den Körper oder das heranwachsende Kind zu belasten oder Nebenwirkungen zu verursachen

**Velopharyngoplastik**

sprechverbessernde Operation, sollte eine Störung der Abschlussfunktion des weichen Gaumens zwischen Nasen- und Rachenraum vorliegen. Symptom wäre ein offenes Näseln (siehe auch: *Rhinophonia aperta*)

**Wechselgebiss**

Gebissituation während des Zahnwechsels, d.h. des Austauschs der Milchzähne durch die bleibenden Zähne

## 6. Verwendete Literatur

Diese Patientenleitlinie beruht auf der interdisziplinären S3-Leitlinie „Therapie der Lippen-Kiefer-Gaumen-Fehlbildungen“. Die S3-Leitlinie wurde in Trägerschaft der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Kostenträger Innovationsfond zur Förderung von Versorgungsforschung, erstellt. Sie beinhaltet den aktuellen Stand der Wissenschaft und Forschung. Viele Studien und Übersichtsarbeiten sind dort nachzulesen.

An dieser S3-Leitlinie haben Expertinnen und Experten der folgenden **medizinischen Fachgesellschaften, Verbände und Organisationen** mitgearbeitet:

- Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK)
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Hebammenwissenschaft
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
- Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Kinderzahnmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie
- Deutsche Gesellschaft für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Prothetische Zahnmedizin und Biomaterialien
- Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung
- Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK
- Arbeitsgemeinschaft für Oral- und Kieferchirurgie
- Arbeitskreis für Psychologie und Psychosomatik
- Arbeitskreis Oralpathologie und Oralmedizin
- Berufsverband der deutschen Kieferorthopäden
- Berufsverband deutscher Oralchirurgen
- Bundesverband der implantologisch tätigen Zahnärzte in Europa
- Bundesverband der Kinderzahnärzte
- Bundesverband der Zahnärztinnen und Zahnärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes
- Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Zahnmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Pränatal- und Geburtsmedizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Präventivzahnmedizin
- Deutsche Gesellschaft für zahnärztliche Implantologie
- Deutsche Gesellschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung oder besonderem medizinischen Unterstützungsbedarf; Arbeitsgemeinschaft Zahnmedizin für Menschen mit Behinderung oder speziellem medizinischen Behandlungsbedarf

- Deutsche Gesellschaft für Lippen-, Kiefer-, Gaumen- und Nasenfehlbildungen e. V.
- Deutsche Gesellschaft für Sprachheilpädagogik (DGS)
- Deutscher Bundesverband für akademische Sprachtherapie und Logopädie e.V.
- Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.
- Deutscher interdisziplinärer Arbeitskreis Lippen-Kiefer-Gaumen-spalten/Kraniofaziale Anomalien
- Freier Verband Deutscher Zahnärzte
- Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
- Friedrich-Louis-Hesse-Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Universität Leipzig e.V.
- Initiativevereinigung zur Förderung und Unterstützung für Spaltträger e.V.
- Mecklenburg-Vorpommersche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
- NEUE GRUPPE (Neue Gruppe – wissenschaftliche zahnärztliche Vereinigung)
- Selbsthilfevereinigung für Lippen-Gaumen-Fehlbildungen e.V. – Wolfgang Rosenthal Gesellschaft
- Verband medizinischer Fachberufe

**Zusätzlich** zur wissenschaftlichen Literatur der Leitlinie nutzt diese Patientenleitlinie **folgende Quellen:**

- Horch, Hans-Hennig; Nerff, Andreas (Hrsg): Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, 5. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier (Verlag), 2022, S. 425 ff.
- Schwenzer, Norbert et al.: 2011, Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde, Band 2: Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, DOI: 10.1055/b-0034-18136, Kapitel 6: Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten
- E. Mangold, M. Kreiß, M. Nöthen: Syndromale und nichtsyndromale orofaziale Spalten, erschienen in: Medizinische Genetik, Ausgabe 4/2017, <https://www.springermedizin.de/lippen-kiefer-gaumen-spalte/lippen-kiefer-gaumenspalte/syndromale-und-nichtsyndromale-orofaziale-spalten/15322980>; Zugriff am 20.03.2024
- <https://www.ak-lkg.de/assets/pdf/LKG-Broschuere-SCREEN-160501.pdf>, Zugriff am 26.03.2024

**Bildquellen:**

- Abbildung 7: Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Enzensberger, RWTH AC Pränatalmedizin

Versionsnummer: 1.0  
Erstveröffentlichung: August 2024  
Nächste Überprüfung geplant: August 2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**

