

Aanvullende (2) modules voor de richtlijn Schisis

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie

IN SAMENWERKING MET

Nederlands Instituut van Psychologen

Nederlandse Vereniging van Orthodontisten

Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-
Halsgebied

Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie

Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie

Nederlandse Vereniging voor Pedagogogen en Onderwijskundigen

Nederlandse Vereniging voor Schisis en Cranio Faciale Afwijkingen

Nederlandse Wetenschappelijke Vereniging van Tandartsen

Vereniging Klinische Genetica Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

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

Colofon

AANVULLENDE (2) MODULES VOOR DE RICHTLIJN SCHISIS
©2018

Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie
Orteliuslaan 1, 3528 BA UTRECHT
030 767 04 84
bureau@nvpc.nl
www.nvpc.nl

Alle rechten voorbehouden.

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

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Voorwoord	5
Verantwoording	6
Module 1 Orthognatische chirurgie bij patiënten met een schisis: Le Fort I osteotomie versus distractie-osteogenese	7
Bijlagen bij module 1.....	17
Module 2 Nasoalveolar molding (NAM)	25
Bijlagen bij module 2.....	32

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. A.B. Mink van der Molen, plastisch chirurg, NVPC (voorzitter)
- Dr. R.J.C. Admiraal, kno-arts, NVKNO
- Dr. L.N.A. van Adrichem, plastisch chirurg, NVPC
- Drs. F. Bierenbroodspot, mond-, kaak- en aangezichtschirurg, NVMKA
- Drs. D. Bittermann, tandarts, NWVT
- Dr. M.J.H. van den Bogaard, klinisch geneticus, VKGN
- Drs. J.M. Dijkstra-Putkamer MPA, logopedist, NVO
- Dr. M.C.M. van Gemert-Schriks, tandarts-pedodontoloog, NWVT
- Drs. N.G. Janssen, mond-, kaak- en aangezichtschirurg, NVMKA
- Prof. dr. A.M. Kuijpers-Jagtman, orthodontist, NVvO
- Dr. C.M. Moues-Vink, plastisch chirurg, NVPC
- Dr. H.F.N. Swanenbrug de Veye, gezondheidszorgpsycholoog, NIP
- Drs. N. van Tol-Verbeek, orthopedagoog-generalist, NVO
- Dr. C. Vermeij-Keers, registratieleider, NVSCA
- Drs. H. de Wilde, logopedist, NVLF

Met ondersteuning van:

- P. Broos, senior-adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- A.L.J. Kortlever – van der Spek, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Voorwoord

De richtlijn “behandeling van patiënten met een schisis” is in 2016 afgerond. Tenminste twee belangrijke thema’s zijn initieel buiten beschouwing gebleven bij het opleveren van de richtlijn in 2016. Dit betrof de modules over (operatieve) correcties van de maxilla (orthognatische chirurgie) en naso-alveolar mo(u)lding. Daarom worden deze twee modules nu afzonderlijk gepresenteerd. De aanbevelingen zijn gebaseerd op een zorgvuldige weging van de laatste wetenschappelijke inzichten, expert opinion en patiëntenvoorkeuren. De richtlijnmodule ondersteunt zorgprofessionals in hun klinische besluitvorming en biedt transparantie naar patiënten en derden.

Verantwoording

Voor meer informatie over de verantwoording, algemene gegevens en werkwijze, zie de richtlijn behandeling van patiënten met een schisis (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/behandeling_van_patiënten_met_een_schisis/startpagina_schisis.html)

Leeswijzer

Onderstaande conceptrichtlijntekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar tabbladen zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden in de bijlagen aan het einde van de hoofdtekst.

Belangenverklaringen

De KNMG-Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatie management, kennisvalorisatie) hebben gehad. Op de richtlijndatabase in de richtlijn behandeling van patiënten met een schisis vindt u een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Module 1 Orthognathische chirurgie bij patiënten met een schisis: Le Fort I osteotomie versus distractie-osteogenese

Uitgangsvraag

Wat zijn overwegingen om te kiezen voor voorwaartse verplaatsing van de maxilla door middel van een klassieke Le Fort-I osteotomie of distractie-osteogenese bij patiënten met een schisis?

Inleiding

Bij patiënten met een cheilognathopalatoschisis of solitaire palatoschisis is er vaak een groeiachterstand (hypoplasie) van de maxilla in drie dimensies. De achterliggende oorzaak is een intrinsieke groeideficiëntie in combinatie met een effect op de groei ten gevolge van chirurgische interventies voor het sluiten van de lip en met name het palatum op jonge leeftijd. Voor een correctie middels ventrale tractie middels orthodontische apparatuur wordt verwezen naar het hoofdstuk "Orthodontische behandeling bij patiënten met een schisis – Ventrale tractie". Indien nodig kan de groeiachterstand aan het einde van de groeiperiode gecorrigeerd worden met een gecombineerde chirurgisch-orthodontische behandeling. Voorafgaande aan de chirurgische correctie worden de boven- en ondertandboog orthodontisch opgelijnd waarna de sagittale skeletale discrepantie en eventueel de verticale en transversale discrepantie gecorrigeerd wordt met een osteotomie van de maxilla al dan niet in combinatie met een osteotomie van de onderkaak en kin.

Bij patiënten met een schisis wordt hiermee gewacht totdat de patiënt is uitgegroeid en vindt de klassieke Le Fort-I osteotomie (LF1) pas plaats vanaf 17- tot 18-jarige leeftijd, net als bij patiënten zonder schisis met een maxillaire hypoplasie. Bij patiënten zonder schisis wordt de behandeling, met name bij mandibulaire hypoplasie en een horizontaal groeipatroon vaak al eerder uitgevoerd, ook als patiënten nog niet zijn uitgegroeid.

Om de maxilla naar ventraal te verplaatsen wordt veelal gekozen voor een LF1, al dan niet met een sagittale splijtingsosteotomie van de onderkaak met dorsaalwaartse verplaatsing. Indien er ook sprake is van een transversale en/of verticale discrepantie kan de LF1 in meerdere segmenten dan wel een chirurgische of niet chirurgische verbreding worden uitgevoerd. In deze module zal hierop niet verder worden ingegaan. Echter, er is ook ruimte voor distractie-osteogenese (DOG) van de maxilla zeker als er sprake is van een grote sagittale discrepantie welke met een LF1 niet kan worden opgelost. Deze ingreep kan desgewenst gecombineerd worden met een BSSO. In deze module zal hierop niet verder worden ingegaan.

In deze richtlijnmodule probeert de werkgroep een antwoord te formuleren op de uitgangsvraag in welke situatie een LFI osteotomie de voorkeur heeft en wanneer DOG een goede keuze is.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is het effect van een klassieke Le Fort-I osteotomie (LF1), vergeleken met een distractie-osteogenese (DOG), op spraakontwikkeling, relapse, revisional surgery, kauwfunctie, malocclusie en postoperatieve stand en verhouding van bot en weke delen bij patiënten met een schisis?

- P: patiënten met een schisis;
- I: klassieke Le Fort-I osteotomie (LF1);
- C: distractie-osteogenese van de bovenkaak (DOG);
- O: Spraak (bijvoorbeeld velofaryngeale insufficiëntie/ rhinolalia aperta), relapse, revisie chirurgie (bijvoorbeeld spraak verbeterende operaties), kauwfunctie, malocclusie, postoperatieve verhouding van bot en weke delen en patient reported outcomes (PROs)

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte spraak (bijvoorbeeld velofaryngeale disfunctie/ rhinolalia aperta), relapse, revisie chirurgie (bijvoorbeeld pharynxplastiek), kauwfunctie en malocclusie voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; en stabiliteit en esthetiek voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde geen klinisch (patiënt) relevante verschillen.

Zoeken & selecteren (methode)

A systematic Cochrane review was used to elaborate the research question. The topic of that systematic review is comparable with the research question (Kloukos, 2016).

Additionally, a systematic search was performed, with relevant search terms, in the databases of Medline (though OVID), and Embase (though Embase.com) between 1948 and May 2017. The search aimed to check the sensitivity and specificity of the search performed for the Cochrane systematic review, and to identify systematic reviews, randomized controlled trials (RCTs) and observational studies published after the last search date as reported in the Cochrane systematic review. The search strategy is described under the tab "Verantwoording".

Studies which investigated the effectiveness of LF1, compared to the DOG, in patients with a cleft lip and palate were selected. The initial search identified 421 references, which indicated that the search of the systematic review was sensitive and specific. Four studies, published after the publication date of the systematic review, were identified. All these studies were excluded after reading title and abstract. Reasons for exclusion are described in the exclusion table.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

One study, a systematic review of Kloukos (2016), was included in this literature summary. Kloukos (2016) aimed to investigate the short- and 5 years effects of maxillary distraction osteogenesis (DOG) compared to Le-Fort-I osteotomy (LF1), in patients with a complete unilateral cleft lip and palate, or a complete bilateral cleft lip and palate (involving the alveolar process). Primary outcome measures were: 1) changes in midfacial and/or

transversal soft and hard tissue (assessed by superimposing lateral cephalometric radiography and/or photographic archives, when applicable. Transversal maxillary changes were assessed with anteroposterior cephalometric radiography or digital cast models of the occlusion); 2) relapse and/or change after treatment (assessed with lateral cephalographs taken at different postoperative times) and 3) perceptual speech assessment (i.e. articulation, resonance (hypernasality and hyponasality) and nasal emission using f.e. video, conducted by a professional speech-language therapist.) Secondary outcome measures were: 1) instrumental assessment of velopharyngeal function (nasoendoscopy or videonasopharyngoscopy or videofluoroscopy); 2) patient-reported outcomes (assessment of self-esteem and psychological adjustment by validated and internationally accepted questionnaires) and 3) adverse effects of clinical morbidities of the surgical procedure (for example mucosal infection, sinusitis, transection of vessels) (Kloukos, 2016).

In the systematic review RCTs investigating the short- and long-term effects of LF1 versus DOG in non-syndromic cleft patients aged 15 years and older were included. Five databases were searched until February 2016 (Kloukos, 2016). Initial 416 studies were included, but 400 studies were excluded based on title and/or abstract analysis. Sixteen articles were evaluated on full-text, ten studies were eliminated, six remained (Cheung, 2006a; Chanchareonsook, 2007; Chua, 2010a; Chua, 2010b; Chua, 2012a; Chua, 2012b). The six articles were all based on one randomized controlled trial performed between 2002 and 2008 at the University of Hong Kong. Not all the publications reported all the outcomes of all the participants (Kloukos, 2016).

The six publications describe the characteristics of 47 participants, which needed maxillary advancement of 4 mm to 10 mm (Kloukos, 2016). The included patients underwent a LF1 or DOG and were between 13 and 45 years of age. Studies about participants with a syndromic, atypical, and/or unclear type of cleft and palate were excluded. The study has several methodological limitations: a small sample size, and a high risk of several types of bias (selection, performance, detection, attrition, reporting and probable other types of bias) (Kloukos, 2016).

Both treatments produce significant soft tissue improvements (Kloukos, 2016). DOG tended to give more stable long-term results. Speech and velopharyngeal status was comparable in both groups. DOG seems to reduce the self-esteem of the participants, until the distractors were removed, at three months postoperatively, but two years after surgery this surgical procedure improves self-esteem (Kloukos, 2016).

Resultaten

Speech and velopharyngeal function

Two publications were included in the systematic review which assessed the effect of LF1 versus DOG on speech and velopharyngeal function. Data from 22 out of 47 participants were available (Chanchareonsook, 2007; Chua, 2010b). Only the most recent paper with the longest follow-up time was used in the analysis, because data of the two studies overlapped (Chua, 2010b). The mean advancement in both the LF1 and the DOG-group was 6.5mm. No statistical significant difference, between LF1 versus DOG, was found in hypernasality (RR 9.0, 95% CI (0.54, 149.5)), nasal emission (RR 0.33, 95% CI (0.015, 7.39)), and velopharyngeal function (RR 0.78, 95% (CI 0.40, 1.53)) at 17 months postoperatively (Chua, 2010b).

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence started at a level of high evidence, because the used data was derived from a RCT. Downgrading with four levels was, however, necessary as there were limitations in study design (for example selection bias, attrition bias), there was indirect evidence (for example narrow range of participants with a specific ethnicity and specific disease characteristics used) and imprecision (for example sample size calculation was only performed for the outcome skeletal relapse).

Skeletal relapse

Two publications were included in the systematic review which examined relapse of the maxilla. One article examined short-term relapse (one year postoperatively) in 29 participants, another article assessed long-term relapse (five years postoperatively) in 47 participants. Long-term (five years postoperative) relapse is not only determined by relapse, but might also be influenced by skeletal growth. Therefore, the guideline working group decided to describe long-term relapse as change after treatment. The maxillary relapse and change after treatment was examined using series of lateral cephalograms. Data of the two studies overlapped, therefore only the study of Chua (2010a), which investigated the long-term effects was used. In the study of Chua (2010a) 47 participants were included, 25 participants underwent LF1 and 22 participants DOG. Long-term data were available of only 16 participants. In the patients, which underwent a LF1, the A-point (subspinale) and P-point (a microscrew placed at the mesial root of the upper first molar) showed horizontal relapse with 2.53 mm and 2.45 mm, respectively five years postoperatively (Chua, 2010a). In the DOG-group the A-point and P-point moved anterior with 2.27 mm and 2.51 mm respectively five years postoperatively (mean difference A-point: -4.8 mm, 95% (CI -9.19, -0.41)). Moreover, it was mentioned in the included systematic review that five years after the surgical intervention, 3 of the 25 participants in the LF1-group, and 1 of the 22 participants in the DOG-group, changed into a Class III occlusion, despite orthodontic intervention and surgical repositioning (Kloukos, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence started at a level of high evidence, because the used data was derived from a RCT. Downgrading with four levels was, however, necessary as there were limitations in study design (for example selection bias, attrition bias), there was indirect evidence (for example narrow range of participants with a specific ethnicity and specific disease characteristics used) and imprecision (for example wide confidence interval).

Revisional or corrective surgery

Differences in revisional surgery (for example pharyngoplasty), between participants in the LF1-group and the DOG-group, were not assessed in the included systematic review.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found investigating differences in revisional surgery, between participants in the LF1-group and the DOG-group.

Chewing function

Differences in chewing function, between participants in the LF1-group and the DOG-group, were not assessed in the included systematic review.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found, investigating differences in chewing function, between participants in the LF1-group and the DOG-group.

Malocclusion

Differences in the prevalence of malocclusion, between participants in the LF1-group versus the DOG-group, were not assessed in the included systematic review.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found, investigating differences in occlusion, between participants in the LF1-group and the DOG-group.

Alterations in soft and hard tissues

One article was included in the systematic review which investigated alterations in soft and hard tissues, including 39 participants (Chua, 2012b). The alterations were measured through the change in position of various cephalometric landmarks horizontally (x) and vertically (y). The LF1-group, compared to the DOG-group, indicated less maxillary advancement, described as the advancement of Subspinale A-point: (MDs) of -5.63 mm (P= 0.003) six months postoperatively, -5.27 mm (P= 0.005) one year after the operation and -4.40 mm (95% CI -8.56, -0.24) two years postoperatively. The LF1-group, compared to the DOG-group, indicated non-significant horizontal changes in the soft tissues such as pronasale (MD -0.94 mm, P= 0.74), subnasale (MD 1.53 mm, P= 0.33) and stomion superius (MD -4.20 mm, P= 0.12). The LF1-group, compared to the DOG-group, indicated statistical significant changes in labrale superius after two years of follow-up (MD 3.42 mm, P=0.023). Changes tended to be greater in the distraction-osteogenesis group, but no firm evidence indicated soft tissue differences between the two groups (Chua, 2012b).

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence started at a level of high evidence, because the used data was derived from a RCT. Downgrading with four levels was, however, necessary as there were limitations in study design (for example selection bias, attrition bias), there was indirect evidence (for example narrow range of participants with a specific ethnicity and specific disease characteristics used) and imprecision (for example sample size calculation was only performed for one outcome measure).

Patient reported outcomes (PROs)

Patient reported outcome (PROs) were measured until 2 years after surgery (Chua, 2012a). There was no difference between the LF1-group and DOG-group in terms of Social Avoidance and Distress Scale (SADS) at any time point. To measure self-esteem the Cultural-Free Self-Esteem Inventory (CFSEI) was used. There was also no difference between the groups in general self-esteem after 12 and 24 months, however patients who underwent DOG had a significant lower social self-esteem in the first three months postoperatively (P= 0.023). After 6 months there was no significant difference in self-esteem between the groups (P=0.896). Satisfaction with life was measured with the

Satisfaction With Life-Scale (SWLS). After two years postoperatively, patients in the LF1-group were less satisfied with life, compared to patients in the DOG-group (MD -2.95, 95%CI -5.76, -0.14, P= 0.001) (Chua, 2012a).

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence started at a level of high evidence, because the used data was derived from a RCT. Downgrading with four levels was, however, necessary as there were limitations in study design (for example selection bias, attrition bias), there was indirect evidence (for example narrow range of participants with a specific ethnicity and specific disease characteristics used) and imprecision (for example sample size calculation was only performed for one outcome measure).

Conclusies

Very low GRADE	<p>We found very low quality evidence that le Fort-I osteotomy, compared to distraction osteogenesis, is not associated with differences in speech, nasal emission, and velopharyngeal function in patients with a complete unilateral cleft lip and palate, or a complete bilateral cleft lip and palate (involving the alveolar process).</p> <p><i>Bronnen (Chua, 2010b)</i></p>
Very low GRADE	<p>We found very low quality evidence that the classical le Fort-I osteotomy, compared to distraction osteogenesis, is associated with more skeletal relapse and a lower skeletal stability in patients with a complete unilateral cleft lip and palate, or a complete bilateral cleft lip and palate (involving the alveolar process).</p> <p><i>Bronnen (Chua, 2010a)</i></p>
- GRADE	<p>We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of classical le Fort-I osteotomy, compared to distraction osteogenesis, on type and amount of revisional or corrective surgeries in patients with a cleft lip and palate .</p>
- GRADE	<p>We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of classical le Fort-I osteotomy, compared to distraction osteogenesis, on chewing function in patients with a cleft lip and palate.</p>
- GRADE	<p>We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of classical le Fort-I osteotomy, compared to distraction osteogenesis, on malocclusion in patients with a cleft lip and palate.</p>

Very low GRADE	<p>We found very low quality evidence that the classical Le Fort-I osteotomy, compared to distraction osteogenesis, is associated with anteroposterior postoperative differences in cephalometric values for maxillofacial morphology in patients with a complete unilateral cleft lip and palate, or a complete bilateral cleft lip and palate (involving the alveolar process).</p> <p><i>Bronnen (Chua, 2012b)</i></p>
---------------------------	---

Very low GRADE	<p>We found very low quality evidence that the classical Le Fort-I osteotomy, compared to distraction osteogenesis, is associated with no differences in patient reported outcome (PROs) in patients with a complete unilateral cleft lip and palate, or a complete bilateral cleft lip and palate (involving the alveolar process).</p> <p><i>Bronnen (Chua, 2012a)</i></p>
---------------------------	--

Overwegingen

De keuze voor een gecombineerd orthodontisch-chirurgisch behandeltraject bij patiënten met een schisis verschilt niet tot nauwelijks van die bij niet-schisis patiënten en hierover bestaat doorgaans consensus. De indicatie voor een orthognatische behandeling is een zodanig grote sagittale (en soms transversale) dentale en skelettale discrepantie tussen de maxilla, mandibula en de overige delen van het gelaat, dat deze niet meer met orthodontische therapie alleen kan worden opgelost en/of patiënten hier functionele, esthetische en/of psychosociale klachten van ondervinden.

In deze module over osteotomieën bij patiënten met een schisis is gekeken naar de vraag welke overwegingen een rol spelen bij de keuze tussen een LF1 of een DOG van de maxilla. Concreet gaat het bij patiënten met een schisis doorgaans om een grote, omgekeerde sagittale overbeet en een bijbehorende hypoplasie van de maxilla, met soms ook een transversale discrepantie. Doel van de behandeling is herstel van de skelettale discrepantie, verbetering van de esthetiek van het gelaat, het bereiken van een goede occlusie en articulatie en een toename van de quality of life van de patient. Met name correctie van, de voor schisis zo kenmerkende terugliggende bovenkaak en hypoplasie van het middegezicht is hierin, vanuit esthetisch oogpunt, essentieel.

Belangrijkste vraag voor de werkgroep was met welke chirurgische techniek het beste en meest voorspelbaar, bovenstaande doelen bereikt kunnen worden: met een LF1, al dan niet in combinatie met een osteotomie van de mandibula en/of kin of een DOG van de maxilla. Een belangrijk nadeel van het naar voren verplaatsen van de maxilla is een mogelijke verslechtering van de spraak door een toename van de velopharyngeale insufficiëntie. De werkgroep wilde dan ook graag te weten komen of het te voorspellen is wanneer dit probleem zich gaat voordoen en of het uitmaakt welke operatietechniek wordt toegepast.

Hoewel het voor de hand lijkt te liggen dat een grotere voorwaartse verplaatsing van de maxilla gepaard gaat met een grotere kans op het postoperatief verslechteren van de spraak is hierover in de geraadpleegde literatuur geen concrete bewijslast te vinden.

Belangrijk hierbij is ook het niveau van de spraak vóór de osteotomie. Als er al sprake is van pre-existente velopharyngeale insufficiëntie, zal een ventrale verplaatsing van de maxilla hierop mogelijk eerder een negatief effect hebben dan wanneer dit niet het geval is. Een voorspellende waarde in maat en getal is echter niet voorhanden. Omdat een eventuele verslechtering van de spraak een belangrijk nadeel van een verplaatsing van de maxilla naar voren zou kunnen zijn, vonden wij het belangrijk te kijken naar het al dan niet ontstaan van velopharyngeale insufficiëntie na voorwaartse verplaatsing van de maxilla bij schisispatiënten. Geen van de door ons geïnccludeerde studies geeft antwoord op deze vraag. Niet in deze studie geïnccludeerd onderzoek rept over meer spraakverslechtering als er sprake is van preoperatieve 'borderline' of evidente velofaryngeale insufficiëntie (Witzel, 1995; Janulewicz, 2004). Een andere studie correleert de mate van anterieure verplaatsing van de bovenkaak aan de kans op postoperatieve velofaryngeale insufficiëntie (VPI), waarbij patiënten met extreme preoperatieve retromaxillie in de DOG-groep minder VPI tonen dan LF1-patiënten (Kumar, 2006).

Wanneer gekeken wordt naar de spraak als uitkomstmaat in de geïnccludeerde studies wordt er geen significant verschil gevonden tussen LFI en DOG op niveau van hypernasaliteit, nasaal luchtverlies en velopharyngeale insufficiëntie. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de afstand waarover de maxilla naar ventraal moet worden verplaatst hetzelfde is, of er nu een LFI of een DOG wordt uitgevoerd. Belangrijkste verschil is dat dit met een conventionele LFI in één keer gebeurt en met een DOG over een periode van 2 tot 3 weken.

De volgende kritieke uitkomstmaat waarnaar gekeken is, is welke van de 2 chirurgische interventies het meest stabiele eindresultaat toont met andere woorden welke het minste relapse geeft. Er kan hierbij op 3 niveaus gekeken worden: dentitie (occlusie), bot en weke delen. In het systematische review van Kloukos (2016) wordt over de weke delen vermeld dat beide ingrepen een positief effect op de weke delen en met name de bovenlip hebben maar de onderlinge verschillen zijn niet statistisch significant. De relapse op skelettaal niveau is in de studies gemeten op laterale röntgenschedelprofielfoto's op een 2-tal punten: Subspinale A-punt en op een microschoef aangebracht ter hoogte van de mesiale radix van de eerste molaar in de bovenkaak. Zowel de korte termijn (1 jaar) als lange termijn resultaten (5 jaar) laten zien dat een LFI osteotomie een relapse vertoont naar posterieur en craniaal. De maxilla in de DOG-groep beweegt postoperatief nog naar anterieur en caudaal. Als belangrijkste verklaring voor de betere stabiliteit bij de DOG wordt gepostuleerd dat de geleidelijke verplaatsing van de maxilla hierin een rol speelt. Dat de maxilla bij een DOG nog naar voren en beneden komt in de postoperatieve fase wordt toegeschreven aan het gebruik van elastieken die de maxilla in deze richting trekken. Alle metingen zijn verricht op LSP's en niet op (CB)CT's. Wat betreft de occlusie als uitkomstmaat voor stabiliteit, eindigen 3 van de 25 patiënten in de LF1-groep en 1 van de 22 in de DOG-groep uiteindelijk weer in een Klasse III malocclusie. Op grond van dit geringe verschil in aantal kan alleen gesteld worden dat met beide technieken meestal een goede eindocclusie wordt bereikt. Wat vermeldenswaardig is, maar in Nederland weinig wordt toegepast, is dat in geen van de onderzochte studies melding wordt gemaakt van het aanbrengen van een autoloog bottransplantaat (rib, dan wel crista iliaca) gelijktijdig met de klassieke Le Fort-1 osteotomie om de grote ossale overbrugging te overspannen en een betere ossificatie met minder relapse te bewerkstelligen.

Tevens wordt in de literatuur geen melding gedaan over verschillen in het uiteindelijke kauwvermogen, een belangrijk doel van een orthognatisch traject, tussen een LF1 en een DOG.

Aangezien door een orthognatisch traject en een voorwaartse verplaatsing van de maxilla een verbetering van het soms stigmatiserende profiel bij een patiënt met schisis wordt beoogd, wilden we esthetiek ook meenemen als outcome. In de Cochrane review wordt geschreven over esthetiek aan de hand van analyse van röntgenschedelprofielopnamen. Echter is de werkgroep van mening dat esthetische verandering niet adequaat met dit medium gemeten kunnen worden.

De Cochrane review van Kloukos (2016) is gebaseerd op één onderzoeksgroep van 47 patiënten beschreven in 6 artikelen. De kleine groep patiënten tezamen met de vele methodologische tekortkomingen in het onderzoek resulteren in een hoog "overall bias" risico en de kwaliteit van bewijs over het geheel is dus laag. Op grond van de review kan dan ook geen eenduidig antwoord op de door ons gestelde vraag gegeven worden. Er kan op grond van de geraadpleegde literatuur, dus geen advies gegeven worden in welke gevallen te kiezen voor een LF1 en wanneer voor een DOG. We hebben echter wel gemeend hier in de onderstaande aanbevelingen een uitspraak over te moeten doen gebaseerd op "expert opinion". Deze expert opinion hebben we gestaafd door de vraag en het beleid wanneer voor een LF1 en wanneer voor een DOG gekozen wordt voor te leggen aan MKA-chirurgen van de grotere schisis teams in Nederland. Aangezien er op vrijwel alle uitkomstmaten geen significante verschillen tussen de LF1 en de DOG gevonden worden lijkt het opportuun om de DOG alleen toe te passen als de te overbruggen afstand naar ventraal niet meer met alleen een LFI kan worden bereikt, en een gelijktijdige setback van de mandibula om wat voor reden dan ook, niet wenselijk is. Bij niet-schisis patiënten is de maximale afstand waarover de maxilla naar ventraal kan worden verplaatst ongeveer 10 tot 12 mm. Bij patiënten met schisis is dit in het algemeen minder door het aanwezige palatinale littekenweefsel dat is ontstaan na sluiting van het palatum molle en durum.

Wanneer de te bereiken ventrale verplaatsing van de maxilla met een LF1 of DOG zo groot is dat dit niet haalbaar lijkt kan ook gekozen worden voor een combinatie met een setback van de mandibula. Nadeel hiervan is onder andere het risico op neuropraxie van de nervus alveolaris inferior en een potentieel luxeren of verergeren van obstructieve luchtwegproblematiek. Uiteraard moet deze ingreep in de profielplanning van de patient passen.

Nadelen van DOG in het algemeen zijn hogere kosten van de distractor zelf en het feit dat er een tweede ingreep nodig is om de distractor te verwijderen. Patiënten hebben doorgaans ook meer last van de distractor in verband met postoperatieve pijn en wondinfecties. Tevens is het lastig om de juiste vector voor de richting van de distractie te bepalen (Baas; 2015).

Tevens is de direct postoperatieve nabehandeling, zowel chirurgisch (bijvoorbeeld het gebruik van intermaxillaire fixatie) als orthodontisch onderbelicht in de literatuur. Echter, de werkgroep is van mening dat dit wel belangrijk is voor het behalen van een goed eindresultaat.

Vanzelfsprekend is het belangrijk de overwegingen die de uiteindelijke keuze voor een LF1 dan wel een DOG bepalen goed met de patiënt en zijn of haar ouders te bespreken en uit te leggen.

Aanbeveling

Overweeg een klassieke Le Fort-1 al dan niet in combinatie met een setback osteotomie van de mandibula, bij schisis patiënten met een zodanige sagittale discrepantie tussen de boven- en onderkaak, dat deze niet meer met orthodontische therapie alleen kan worden opgelost. Overweeg een distractie osteogenese alleen bij grote sagittale discrepanties. Beide behandelingen hebben specifieke voor- en nadelen, waardoor de keuze per individuele patiënt en per chirurg kan worden bepaald.

Literatuur

- Baas EM, van Gemert BP, Bierenbroodspot F, et al. Patient discomfort and other side effects after bilateral sagittal split osteotomy or distraction osteogenesis of the mandible: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(9):1119-24. doi: 10.1016/j.ijom.2015.05.016. Epub 2015 Jun 19. PubMed PMID: 26099918.
- Chanchareonsook N, Whitehill TL, Samman N. Speech outcome and velopharyngeal function in cleft palate: comparison of Le Fort-I maxillary osteotomy and distraction osteogenesis--early results. *Cleft Palate Craniofac J.* 2007;44(1):23-32. PubMed PMID: 17214524.
- Cheung LK, Chua HD, Hägg MB. Cleft maxillary distraction versus orthognathic surgery: clinical morbidities and surgical relapse. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118(4):996-1008; discussion 1009. PubMed PMID: 16980862.
- Chua HD, Hägg MB, Cheung LK. Cleft maxillary distraction versus orthognathic surgery--which one is more stable in 5 years? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010a;109(6):803-14. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.10.056. Epub 2010 Mar 17. PubMed PMID: 20299247.
- Chua HD, Whitehill TL, Samman N, et al. Maxillary distraction versus orthognathic surgery in cleft lip and palate patients: effects on speech and velopharyngeal function. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010b;39(7):633-40. doi:10.1016/j.ijom.2010.03.011. Epub 2010 Apr 22. PubMed PMID: 20413269.
- Chua HD, Ho SM, Cheung LK. The comparison of psychological adjustment of patients with cleft lip and palate after maxillary distraction osteogenesis and conventional orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012a;114(5 Suppl):S5-10. doi:10.1016/j.tripleo.2011.07.047. Epub 2012 Feb 28. PubMed PMID: 23083956.
- Chua HD, Cheung LK. Soft tissue changes from maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery in patients with cleft lip and palate—a randomized controlled clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012b;70(7):1648-58. doi:10.1016/j.joms.2011.06.226. Epub 2011 Sep 29. PubMed PMID: 21958662.
- Kloukos D, Fudalej P, Sequeira-Byron P, et al. Maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for cleft lip and palate patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD010403. (Epub ahead of print) Review. PubMed PMID: 27689965.

Bijlagen bij module 1

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Orthognatische chirurgie bij patiënten met een schisis: Le Fort-I osteotomie versus distractie-osteogenese	NVPC, NVvO, NVMKA	2018	2023	5 jaar	NVPC	Nieuwe relevante publicaties

Kennislacunes

Het is onvoldoende onderzocht wat het effect is van een klassieke Le Fort-I osteotomie (LF1), vergeleken met een distractie-osteogenese (DOG), op spraakontwikkeling, relapse, revisional surgery, kauwfunctie, malocclusie en postoperatieve stand en verhouding van bot en weke delen bij patiënten met een schisis.

Implementatie

De werkgroep heeft geen implementatieplan opgesteld aangezien meer wetenschappelijk bewijs moet zijn voor de effecten van een Le Fort-I osteotomie vergeleken met een distractie-osteogenese.

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Kloukos, 2016 (individual study characteristics deduced from Kloukos, 2016)	SR of six RCTs <i>Literature search up to February, 2016</i> A: Cheung, 2006 B: Chanchareonsook, 2007 C: Chua, 2010a D: Chua, 2010b E: Chua, 2012a F: Chua, 2012b <u>Study design:</u> A – F: Randomized Controlled Trial (RCT) <u>Setting and Country:</u> A – F: University hospital setting, Hong Kong <u>Source of funding:</u> (commercial / non-commercial / industrial co-authorship)	Inclusion criteria SR: Randomized controlled trial comparing maxillary distraction osteogenesis to conventional Le Fort I osteotomy for the correction of cleft lip and palate maxillary hypoplasia in non-syndromic unilateral or bilateral cleft patient aged 15 years and older. Exclusion criteria SR: not stated <i>Six articles based on one study were included for this analysis.</i> <u>Important patient</u>	A – F: Intervention group ¹ receiving maxillary distraction osteogenesis: a conventional Le Fort I was performed and maxilla was mobilised. Bilateral intraoral distractors were inserted and fixed on the zygomatic buttress and molar alveolar region. Distraction osteogenesis group: activation phase of distraction started on postoperative day 3 at a distraction rate of 1 mm/day in two rhythms until a class I incisal relationship was achieved.	A – F: Control group ¹ of Le Fort I surgery: the maxilla was fully mobilised to the planned position. The mobilized maxilla was fixed by titanium miniplates at the zygomatic buttress and the pyriform region.	<u>End-point of follow-up:</u> A: 2 and 8 weeks and 3, 6 and 12 months postoperatively B: 3 months postoperatively C: 2 and 8 weeks, 3 and 6 months and 1,2,3,4 and 5 years postoperatively D: 3 months, 1 and 2 years postoperatively E: preoperatively and postoperatively at the 2 nd to 8 th week, 3 and 6 months, 1 and 2 years F: preoperatively and postoperatively at the 2 nd week, 2,3 and 6 months, 1 and 2 years <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: preliminary study (loss to follow-up: 5 participants 17.2%) B: preliminary study (loss to follow-up: 3 participants (13.6%)) C: loss to follow-up: 0 participants (0.0%)	Comparison: distraction osteogenesis versus orthognathic surgery C: Outcome measure-1 Defined as skeletal stability (evaluated as the mean horizontal change of the maxilla at A-point) 5 years post-operatively, MD 4.80 (95%CI 0.41 – 9.19) 5 years post-operatively, MD (evaluated as the mean horizontal change of the maxilla at P point), MD 4.96 D: Outcome measure-2 Defined as resonance – hypernasality 4 months post-operatively, MD 0.75 (0.22 – 2.60) 17 months post-operatively, MD 0.11 (0.01 – 1.85) D: Outcome measure-3	This review found only one small randomised controlled trial concerning the effectiveness of distraction osteogenesis compared to conventional orthognathic surgery. The available evidence is of very low quality, which indicates that further research is likely to change the estimate of the effect. Based on measured outcomes, distraction osteogenesis may produce more satisfactory results; however, further prospective research comprising assessment of a larger sample size with participants with different facial characteristics is required to confirm possible true differences between interventions.

	<p>A – F: (Not stated)</p>	<p><u>characteristics at baseline:</u> <i>Number of patients; characteristics important to the research question and/or for statistical adjustment (confounding in cohort studies); for example, age, sex, bmi, ...</i></p> <p><u>N, mean age</u> A: 29 patients randomized and analyzed, age range not reported B: 22 patients randomized and analyzed, age range 13 to 45 years old C: 47 patients randomized and analyzed, age range not reported D: 47 patients randomized, but only 22 analyzed, age range 16 to 22</p>			<p>D: loss to follow-up: 20 participants (42.6%) E: loss to follow-up: 17 participants (56.7%) F: Many losses to follow-up</p>	<p>Defined as resonance – nasal emission</p> <p>4 months post-operatively, MD 0.20 (0.01 – 3.74)</p> <p>17 months post-operatively, MD 3.00 (0.14 – 66.53)</p> <p>D: Outcome measure-4 Defined as velopharyngeal function – (no velopharyngeal incompetence or complete closure)</p> <p>4 months post-operatively, MD 0.83 (0.44 – 1.54)</p> <p>17 months post-operatively, MD 1.28 (0.65 – 2.52)</p> <p>F: Outcome measure-5 Defined as maxillary advancement (evaluated as the advancement of Subspinale A-point (hard tissue))</p> <p>6 months post-operatively, MD 5.65 (P=0.003)</p>	
--	-----------------------------------	---	--	--	---	---	--

		<p>E: 30 patients randomized, age range not reported</p> <p>F: 47 patients randomized, but only 39 analyzed, age range 16 to 22</p> <p><u>Sex:</u></p> <p>A: 51.7% male</p> <p>B: 50.0% male</p> <p>C: sex not reported</p> <p>D: 50.0% male (from analysed participants)</p> <p>E: 56.7% male</p> <p>F: 51.3% male (from analysed participants)</p>				<p>12 months post-operatively, MD 5.27 (95%CI 2.53 – 8.01)</p> <p>24 months post-operatively, MD 4.40 (95%CI 0.24 – 8.56)</p> <p>E: Outcome measure-6 Social Avoidance and Distress Scale (SADS)</p> <p>3 months post-operatively MD -0.16 (95%CI -5.58, 5.26)</p> <p>12 months post-operatively MD -0.58 (95%CI -4.95, 3.79)</p> <p>24 months postoperatively MD -0.60 (95%CI -5.19, 3.99)</p> <p>E: Outcome measure-7 Cultural-Free Self-Esteem Inventory (CFSEI)</p> <p>3 months post-operatively MD -2.28 (95%CI -4.85, 0.29)</p> <p>12 months post-</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						operatively MD -0.33 (95%CI -2.46, 1.80)	
						24 months post- operatively MD 0.17 (-2.11, 2.45)	
						E: Outcome measure-8 Statisfaction with Life Scale (SWLS)	
						3 months post- operatively MD -0.49 (95%CI -4.26, 3.28)	
						12 months post- operatively MD 3.41 (95%CI -0.14, 6.96)	
						24 months post- operatively MD 2.95 (95%CI 0.14, 5.76)	

1) In the results is the control group the intervention group and vice versa.

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al., 2007; BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al, 2009; PLoS Med 6: e1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? ¹	Comprehensive and systematic literature search? ²	Description of included and excluded studies? ³	Description of relevant characteristics of included studies? ⁴	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? ⁵	Assessment of scientific quality of included studies? ⁶	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? ⁷	Potential risk of publication bias taken into account? ⁸	Potential conflicts of interest reported? ⁹
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Kloukos, 2016	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined.
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched.
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons.
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported.
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs).
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table et cetera).
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (for example Chi-square, I²)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (for example funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (for example Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score "no". Score "yes" if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a "yes," source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1948-may 2017 Engels, Nederlands	<p>1 cleft lip/ (11546)</p> <p>2 Cleft Palate/ (16366)</p> <p>3 ((gnatho* or cheilo* or palato) adj10 schisis).ti,ab. (9)</p> <p>4 ((Alveolar adj3 cleft*) or (Orofacial adj3 cleft*) or (cleft adj3 lip*) or (cleft adj3 palate*) or (cleft adj3 maxilla*) or (oral adj3 cleft)).ti,ab. (17090)</p> <p>5 1 or 2 or 3 or 4 (23144)</p> <p>6 Osteotomy/ (23295)</p> <p>7 limit 6 to yr="1960 - 2009" (19735)</p> <p>8 Osteotomy, Le Fort/ (1430)</p> <p>9 "Le Fort".ti,ab. (1620)</p> <p>10 8 or 9 (2339)</p> <p>11 5 and 10 (294)</p> <p>12 ((Maxillary adj3 Distraction) or (Distraction adj3 Osteogenesis)).ti,ab. (2711)</p> <p>13 Osteogenesis, Distraction/ (3232)</p> <p>14 12 or 13 (3832)</p> <p>15 5 and 14 (314)</p> <p>16 11 or 15 (477)</p> <p>17 limit 16 to (dutch or english) (422)</p> <p>18 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (202346)</p> <p>19 17 and 18 (9)</p> <p>20 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or clinic\$ trial\$1.tw. or (clinic\$ adj trial\$1).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo\$.tw. or randomly allocated.tw. or (allocated adj2 random\$).tw.) not (animals/ not humans/) (1089633)</p> <p>21 17 and 20 (19)</p> <p>22 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective.tw. or prospective.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (1947068)</p> <p>23 17 and 22 (157)</p> <p>24 21 not 19 (16)</p> <p>25 19 or 24 (25) SR & RCT</p> <p>26 23 not 25 (147) – 147 uniek</p>	
Embase (Elsevier)	<p>'cleft lip'/exp/mj OR 'cleft palate'/exp/mj OR ((gnatho* OR cheilo* OR palato) NEAR/10 schisis):ab,ti OR (alveolar NEAR/3 cleft*):ab,ti OR (orofacial NEAR/3 cleft*):ab,ti OR (cleft NEAR/3 lip*):ab,ti OR (cleft NEAR/3 palate*):ab,ti OR (cleft NEAR/3 maxilla*):ab,ti OR (oral NEAR/3 cleft):ab,ti AND ('maxilla osteotomy'/exp/mj OR 'le fort':ab,ti OR (maxillary NEAR/3 distraction*):ab,ti OR (distraction NEAR/3 osteogenesis):ab,ti OR 'distraction osteogenesis'/exp/mj) AND ((dutch)/lim OR (english)/lim) AND (embase)/lim</p> <p>AND ('meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') 'clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti NOT 'conference abstract':it)) OR 'major clinical study'/exp</p> <p>29 SR/RCT, 12 uniek</p> <p>23 major clinical study, 6 uniek</p>	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Zellner, 2017	Investigated the effect of another intervention in another patient population.
Shash, 2016	Investigated the effect of another intervention.
Pan, 2016	Investigated the effect of another intervention.
Bittermann, 2016	Investigated the effect of another intervention.

Module 2 Nasoalveolar molding (NAM)

Uitgangsvraag

Is er een indicatie voor nasoalveolar molding (NAM) bij patiënten met een complete unilaterale of bilaterale cheilognathopalatoschisis?

Inleiding

Neonatal Infant Orthopedics (IO) beoogt de bovenkaaksegmenten met een gehemelteplaatje in een betere stand ten opzichte van elkaar te brengen bij patiënten met een complete unilaterale of bilaterale cheilognathopalatoschisis (UCLP/BCLP). Daarnaast zijn nog vele andere doelen van deze therapie in de literatuur genoemd (Hosseini, 2017). In Nederland is een 'landmark' randomized controlled trial (RCT) gedaan (DUTCHLEFT (2001)) naar effecten van IO versus geen IO met een passief gehemelteplaatje bij kinderen met een UCLP tot 12 jaar. Uit het onderzoek bleek dat IO op de lange termijn geen meerwaarde heeft (Kuijpers-Jagtman, 2013). Daarna hebben alle centra in Nederland deze therapie bij kinderen met een UCLP vrijwel verlaten terwijl deze bij patiënten met een BCLP nog wel wordt toegepast. Tegelijkertijd kwam nasoalveolar molding (NAM) - ook geschreven als moulding - op, waarbij nasale stents aan het gehemelteplaatje zijn toegevoegd om een betere vorm van de neus te bereiken waarna een chirurgische lipsluiting wordt uitgevoerd al dan niet in combinatie met periosteoplastie van de kaakspleet (Maull, 1999). In Nederland wordt deze therapie vrijwel niet toegepast maar wereldwijd woedt een verhitte discussie over het nut van NAM.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de effecten van NAM, vergeleken met geen NAM of NAM vergeleken met neonatal infant orthopedics zonder nasal stents, in patiënten met een complete unilaterale of bilaterale schisis?

- P: patiënten met een complete unilaterale of bilaterale cheilognathopalatoschisis;
I: nasoalveolar mo(u)lding;
C: geen nasoalveolar mo(u)lding of infant orthopedics zonder nasal stents;
O: vorm en symmetrie van de neus; psychosociaal welbevinden van de ouders; esthetische resultaat; kosteneffectiviteit; vergemakkelijken van de chirurgische ingreep; vorm van de boventandboog; frequentie van kruisbeet, maxillofaciale groei.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte vorm en functie van de neus en esthetisch resultaat voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten; vergemakkelijking van de lipchirurgie, psychosociaal welbevinden van de ouders en kosteneffectiviteit voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. De werkgroep definieerde geen klinisch (patiënt) relevante verschillen.

Zoeken en selecteren (Methode)

A systematic search was performed in the databases of Medline (through OVID) and Embase (through Embase.com) between 1993 and August 11th, 2017. This search aimed to identify published systematic reviews, RCTs and controlled clinical trials (CCT). The search strategy is described under the tab “Verantwoording”.

Studies that investigated the effectiveness of NAM compared to no NAM and no IO in patients with a complete unilateral or bilateral cleft were selected. The initial search identified 479 references of which 134 were assessed full text. After assessment of full text 132 studies were excluded and 2 studies included. Reasons for exclusion are described in the exclusion table.

Samenvatting literatuur

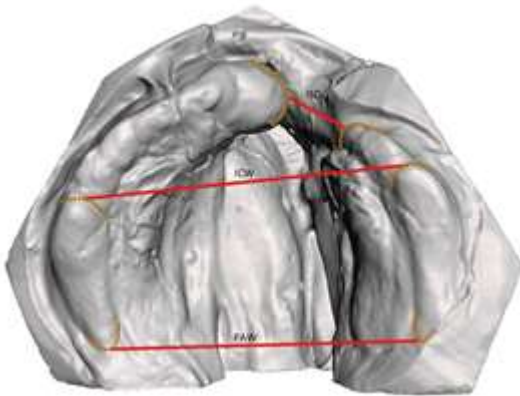
Beschrijving studies

A total of 2 studies are included in this literature summary (Liang, 2016; Shetty, 2017).

Liang (2016) is a study that compares the effect of NAM (n=42) versus no NAM (n=42) on long-term nasal shape and symmetry in patients with complete non-syndromic UCLP. The allocation of treatment was based on time period of investigation. All patients that entered the hospital in 2001 had no NAM. All patients that entered the hospital between 2008 and 2010 received NAM. The treatment started between 24 to 61 days (mean age 33 days). The duration of the NAM ranged from 36 to 104 days (mean 72 days). After that, primary cheiloplasty was performed without nasal cartilage dissection at a mean age of 113 days in the NAM group. In the no-NAM group the same surgical procedure was followed by the same surgeon at a mean age of 109 days. A score for nasal shape and symmetry was based on full-face and submental photographs taken 4 to 5 years postoperatively. A panel of 10 professionals from different medical disciplines rated full face frontal pictures for the position of the alar base, and symmetry of the nasal dome and nasolabial fold. On submental oblique facial photographs, the panel rated symmetry of the nasal dome and nostrils, length of the columella, and shape of the nostril sill and tip of the nose. A score ranging from 1-5 per picture was calculated (1= poor; 2= fair; 3= average; 4= good; and 5= excellent). The score of the two pictures was combined into a total score (2 to 10) per patient. The professionals were blinded for the type of treatment. The procedure resulted in a total score between 20 to 100 points per patient.

Shetty (2017) is a study investigating the long-term effect of NAM (n=60) versus no NAM (n=60) on the growth of the maxillary arch in patients with UCLP at different ages. The randomization of participants to the study versus control group was not described in the article. The intervention group was divided into three subgroups (I: NAM initiated within 1 month, II: between 1 and 6 months, III: between 6 and 12 months). NAM was started at 11 days (range 1 to 28) in subgroup I, 94 days (range 33 to 180) in subgroup II and 235 days (range 180 to 365) in subgroup III. Patients with UCLP in subgroup I were treated with NAM until 6 months of age and in subgroup II and III for a minimum of 3 months. The control group was also divided into three groups (I: underwent operation at 6 months of age, II: between 6 and 9 months of age, III: between 9 and 15 months of age). Cheiloplasty was performed at the same time in the case and control group. Palatoplasty was performed in both groups at 18 months.

Figuur 2.1



Modified from Shetty (2017) (courtesy Robin Bruggink, Radboudumc). To quantify maxillary arch dimensions 3 distances were measured: intersegment distance (ISD, compares to alveolar cleft width), intercanine width (ICW) and posterior arch width (PAW) at first visit (T1), before cheiloplasty (T2) and at 6 years (T3)

Resultaten

Nasal shape and symmetry

The reliability coefficient was $\alpha = 0.925$, indicating measurement consistency among the medical professionals. The mean score \pm SD was 66.62 ± 14.25 and 66.31 ± 15.08 in the NAM and no NAM group respectively. The difference between the groups was not statistically different ($F = 0.009$, $P = 0.923$) (Liang, 2016).

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence started at a level of high evidence, because the used data was derived from a RCT. Downgrading with three levels was, however, necessary as there were limitations in study design (no adequate randomisation, no allocation concealment, no blinding of care providers and patients), there was indirect evidence (participants with a specific ethnicity) and imprecision (small sample size).

Psychosocial wellbeing of the parents

Differences in psychosocial wellbeing between parents of both groups were not assessed in the included study.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found investigating differences in psychosocial wellbeing between parents of both groups.

Esthetic outcome

Differences in esthetic outcomes between both groups were not assessed in the included studies.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found investigating differences in esthetic outcome between both groups.

Cost effectiveness

Differences in cost effectiveness between both groups were not assessed in the included studies.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found investigating differences in cost effectiveness between parents of both groups.

Facilitation of surgery

Differences in facilitation of surgery between both groups were not assessed in the included studies.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found investigating differences in facilitation of surgery between both groups.

Shape of upper arch

The distance ISD was not significantly different between the NAM and the control groups at T1 and T3, but was significantly smaller in the NAM-groups at T2 (Mean difference (95% CI) I: -11.45 (-12.54, -10.37); II: -8.00 (-9.26, -6.74); III: -6.80 (-8.10, -5.51). The ICW was not significantly different between the NAM and control groups at T1 and T2, but was significantly different at T3 (Mean difference (95% CI) I: 3.30 (2.56, 4.04); II: 2.15 (1.31, 2.99); III: 1.15 (0.18, 2.12)). The PAW was not significantly different between the study and control group at T1, T2 and T3 (Shetty, 2017).

The change in mean ISD between T1 and T2 and T2 and T3 was significantly different in the study group versus the control group in all subgroups. The change in mean ICW between T1 and T2, T2 and T3, and T1 and T3 was also significantly different in the study group versus the control group in all subgroups (except between T1 and T2 in subgroup I). No statistical differences were found in mean PAW between T1 and T2, T2 and T3, and T1 and T3 in the study versus control group in all subgroups (except between T2 and T3 in subgroup III) (Shetty, 2017).

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence started at a level of high evidence, because the used data was derived from a RCT. Downgrading with three levels was, however, necessary as there were limitations in study design (no adequate randomisation and no allocation concealment), there was indirect evidence (participants with a specific ethnicity) and imprecision (small sample size).

Cross bite

Differences in cross bite between both groups were not assessed in the included study.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found investigating differences in cross bite between both groups.

Maxillofacial growth

Differences in maxillofacial growth between both groups were not assessed in the included study.

Bewijskracht van de literatuur

Grading the evidence was not possible, because no articles were found investigating differences in cross bite between both groups.

Conclusies

Very low GRADE	We found very low quality evidence that NAM, compared to no NAM, is associated with no differences in nasal shape and symmetry of patients with a complete unilateral cleft lip and palate. <i>Bronnen (Liang, 2016)</i>
- GRADE	We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of NAM, compared to no NAM, on psychosocial wellbeing of parents of patients with a complete unilateral or bilateral cleft lip and palate.
- GRADE	We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of NAM, compared to no NAM, on esthetic outcome of patients with a complete unilateral or bilateral cleft lip and palate.
- GRADE	We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of NAM, compared to no NAM, on cost effectiveness of patients with a complete unilateral or bilateral cleft lip and palate.
- GRADE	We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of NAM, compared to no NAM, on facilitation of surgery of patients with a complete unilateral or bilateral cleft lip and palate.
Very low GRADE	We found very low quality evidence that NAM, compared to no NAM, is associated with no difference in maxillary arch dimensions of patients with a complete unilateral cleft lip and palate. <i>Bronnen (Shetty, 2017)</i>
- GRADE	We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of NAM, compared to no NAM, on cross bite of patients with a complete unilateral or bilateral cleft lip and palate.
- GRADE	We found insufficient evidence to formulate a conclusion on the effect of NAM, compared to no NAM, on maxillofacial growth of patients with a complete unilateral or bilateral cleft lip and palate.

Overwegingen

Ofschoon NAM nu ruim 20 jaar in centra wereldwijd onderdeel is van de multidisciplinaire behandeling van baby's met schisis is over deze therapie zeer weinig onderzoek van goede kwaliteit te vinden. De werkgroep identificeerde twee recente studies (Liang, 2016; Shetty, 2017) waarin de vorm van de neus (Liang, 2016) en de vorm van de boventandboog worden onderzocht na NAM (Shetty, 2017). Beide onderzoeken zijn

methodologisch van zeer magere kwaliteit. Andere, mogelijk gunstige of ongunstige effecten van NAM zijn (nog) niet gerapporteerd in de literatuur in studies van hoge kwaliteit. Het blijkt dus niet mogelijk op basis van de huidige literatuur tot evidence-based aanbevelingen te komen voor het toepassen van NAM.

De werkgroep heeft daarom de Special Interest Group Orthodontie (SIG orthodontie) van de Nederlandse Vereniging voor Schisis en Craniofaciale Afwijkingen geraadpleegd (februari 2018). Hierin zijn alle orthodontisten in Nederland verenigd die op regelmatige basis kinderen met schisis behandelen.

De respondenten hebben allen kennis van NAM, maar realiseren zich dat er tot op heden geen bewijs voor deze therapie bestaat. Door geen van de respondenten wordt NAM toegepast. De schisisorthodontisten zijn zeer terughoudend vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs en gezien de kosten van de behandeling en meer nog vanwege de toename in "burden of care" voor de ouders terwijl er geen bewezen effectiviteit is. Benadrukt wordt dat goed klinisch onderzoek dringend noodzakelijk is.

De vraag die in dit onderdeel van de richtlijn centraal stond "Is er een indicatie voor NAM bij patiënten met een complete unilaterale of bilaterale cheilognathopalatoschisis?" kan bij de huidige stand van zaken noch ontkennend noch bevestigend beantwoord worden. Daarnaast dient in de overwegingen betrokken te worden, dat NAM arbeidsintensief is voor ouders en orthodontist gezien de frequente behandelsessies die deze behandeling vergt en de kosten van de totale behandeling doet toenemen, terwijl de effectiviteit niet is bewezen. Daar staat tegenover dat er tot op heden in ieder geval geen negatieve effecten van NAM op de ontwikkeling van de kaakboog, de vorm van de neus en de esthetische resultaten in de literatuur zijn gerapporteerd.

Een search in enige internationale clinical trial registers (zie onder) laat zien dat er op dit moment geen trials gaande zijn waaruit een antwoord verwacht kan worden. Voor een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek waarin NAM wordt vergeleken met een andere interventie of non-interventie is gelijkwaardige ervaring in beide interventies vereist. De recent gepubliceerde resultaten van de Scandcleft trial hebben dat nog eens onderstreept: verschil in ervaring van chirurgen voor de ingrepen in de armen van de trial hadden invloed op de resultaten in deze trial (Rautio, 2017; Shaw, 2017). Daarom beveelt de werkgroep aan om NAM eventueel wel toe te passen ter voorbereiding op een trial.

Gezien de veelheid aan parameters, die een antwoord behoeven suggereert de werkgroep terughoudend te zijn met NAM in baby's met een unilaterale of bilaterale cheilognathopalatoschisis en verder gerandomiseerd klinisch onderzoek te verrichten alvorens meer robuuste aanbevelingen gedaan kunnen worden over de indicatie voor NAM.

Aanbeveling

Wees terughoudend met het toepassen van NAM bij baby's met een complete unilaterale of bilaterale cheilognathopalatoschisis en pas NAM in principe alleen toe ter voorbereiding op of in een klinische trial.

Literatuur

- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0181768. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28742129; PubMed Central PMCID: PMC5524403.
- Kuijpers-Jagtman AM, Prah C. History of neonatal orthopedics: past to present. In: *Cleft Lip and Palate. Diagnosis and Management*. Ed. Berkowitz, S. Heidelberg New York Dordrecht London: Springer-Verlag. 2013:455-472.
- Liang Z, Yao J, Chen PK, et al. Effect of Presurgical Nasoalveolar Molding on Nasal Symmetry in Unilateral Complete Cleft Lip/Palate Patients After Primary Cheiloplasty Without Concomitant Nasal Cartilage Dissection: Early Childhood Evaluation. *Cleft Palate Craniofac J*. 2017;10.1597/14-296. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 28085515.
- Maul DJ, Grayson BH, Cutting CB, et al. Long-term effects of nasoalveolar molding on three-dimensional nasal shape in unilateral clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 1999;36(5):391-7. PubMed PMID: 10499400.
- Rautio J, Andersen M, Bolund S, 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. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254646. Review. PubMed PMID: 28218552.
- 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. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254644. Review. PubMed PMID: 28218554.
- Shetty V, Agrawal RK, Sailer HF. Long-term effect of presurgical nasoalveolar molding on growth of maxillary arch in unilateral cleft lip and palate: randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(8):977-987. doi: 10.1016/j.ijom.2017.03.006. Epub 2017 Apr 14. PubMed PMID: 28416097.

Bijlagen bij module 2

Geldigheid en Onderhoud

De werkgroep consulteerde twee registratieplatforms voor trials - ClinicalTrials.gov en het International Clinical Trials Registry Platform van de World Health Organisation - om na te gaan of er klinische trials over NAM gaande zijn. Er zijn twee trials geregistreerd (websites accessed 2 februari 2018) die beide echter een zeer korte follow-up hebben (maximaal 6 maanden). Op basis daarvan verwacht de werkgroep op korte termijn geen ingrijpende ontwikkelingen en is een herzieningstermijn van 5 jaar gerechtvaardigd.

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
NVPC	NVvO, NVMKA, NVPC	2018	2023	5 jaar	NVPC	Nieuwe relevante literatuur

Kennislacunes

Het is onvoldoende onderzocht of naso-alveolar molding bij kinderen met een complete unilaterale of bilaterale cheilognathopalatoschisis een blijvend positief effect heeft op de door de werkgroep gedefinieerde kritieke uitkomstmaten, namelijk de vorm en functie van de neus en de esthetisch resultaat van de behandeling. Ook is niet bewezen dat NAM de lipchirurgie vergemakkelijkt of het psychosociaal welbevinden van de ouders bevordert. Daarnaast dient de kosteneffectiviteit onderzocht te worden.

Indicatoren

De werkgroep heeft geen indicatoren benoemd aangezien geen wetenschappelijk bewijs van hoge kwaliteit voor NAM gevonden werd.

Implementatieplan

De werkgroep heeft geen implementatieplan gemaakt aangezien eerst nader wetenschappelijk bewijs voor het nut van NAM beschikbaar moet komen.

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Liang (2016)	<p><u>Type of study:</u> Two-group parallel prospective clinical trial</p> <p><u>Setting:</u> Chang Gung Craniofacial Center</p> <p><u>Country:</u> Taoyuan (Taiwan)</p> <p><u>Source of funding:</u> Not mentioned</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with UCLP, no other craniofacial malformations or systemic diseases, primary lip closure at 3 to 4 months by the same surgeon using the Chang Gung modified rotation advancement technique without nasal cartilage dissection.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not given</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 42 Control: 42</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age at lip closure (mean, range): I: 113 days (94 – 117 days) C: 109 days (93 – 115 days)</p> <p>Sex: I: 52.4% M C: 59.5% M</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> NAM: oral plate with a nasal stent. The plate was placed in the mouth and the nasal stent wire was adjusted. Lip tape was used to narrow the cleft.</p> <p>The nasal molding stent was adjusted weekly, and the lower lateral cartilage was molded accordingly to resemble the normal alar shape. Treatment duration was 1 to 3 months until lip closure.</p> <p>Lip closure: Chang Gung modified rotation advancement technique. Nasal cartilage dissection was not performed. After lip closure a silicone nasal conformer was placed into the nostril for 6 months in both groups of patients.</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Participants in the control group only had lip closure without NAM.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 4 to 5 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> No loss-to-follow-up</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> No incomplete outcome data</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p>Panel scoring of the bilateral alar base and symmetry of the nasal dome and nasolabial fold (full-face photographs), symmetry of the bilateral nasal dome and nostril, columella length and shape of the nostril sill and nose tip (submental oblique photograph).</p> <p>Average score (per participant): NAM = 66.62 ± 14.25 non-NAM = 66.31 ± 15.08 F = 0.009 P = 0.923</p>	<p>Only the baseline factors year of birth, surgical time, age at lip closure, gender and cleft sidedness were given.</p> <p>The participants were not randomized to the treatment groups. Allocation of treatment was based on time of entry.</p>

		Groups comparable at baseline? Yes (Age, sex and cleft sidedness were comparable at baseline).					
Shetty (2017)	<p><u>Type of study:</u> Randomized controlled trial</p> <p><u>Setting:</u> Nitte Meenakshi institute of craniofacial surgery</p> <p><u>Country:</u> India</p> <p><u>Source of funding:</u> None</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Non syndromic UCLP who presented up to 1 year of age</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Not given</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention (n = 60) I: NAM initiated before 1 month of age (n = 20). II: NAM initiated at 1 to 6 months of age (n = 20). III: NAM initiated at 6 months to 1 year of age (n = 20).</p> <p>Control (n = 60) I: operation at 6 months of age II: operation between 6 and 9 months of age III: operation between 9 and 15 months of age</p>	<p><u>Describe intervention (treatment/procedure/test):</u> NAM was performed until 6 months of age in subgroup I and at least 3 months in subgroup II and III.</p> <p>The maxillary arch was actively molded by selective trimming of the appliance and addition of a layer of soft acrylic to promote alveolar growth in the antero-medial direction. Once approximation of the alveolar segments was noted, passive molding was undertaken to retain the alveolar segments while forward growth of the lesser segment was stimulated. Maxillary arch collapse was prevented by addition of a soft liner over the palatal shelves and by applying lateral pressure on the arch. All impressions, casts, and PNAM appliances were made by the same investigator (R.K.A.).</p> <p>Lipclosure: modified rotation-advancement cheiloplasty in study group patients at completion of PNAM (at the age of 6 months in subgroup I, 6–9 months in subgroup II, and 9–15 months in subgroup III). To maintain uniformity, control group patients also</p>	<p><u>Describe control (treatment/procedure/test):</u> Patients in the control group had lip closure and palate closure without NAM</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 6 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Not described</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> No incomplete outcome data</p>	<p><u>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</u></p> <p><u>Three maxillary distances measured on dental casts.</u></p> <p><u>NAM versus control (mean difference (95% CI) p-value):</u></p> <p>Comparison of change in maxillary arch dimensions measured on dental casts at T1 (= first visit), T2 (= before cheiloplasty), and T3 (= at 6 years). Between T1 and T2, T1 and T3, and T2 and T3:</p> <p>Subgroup I: ISD T1 versus T2 NAM -11.40 (1.70) Control 0.40 (0.50)</p>	The participants were not randomized to the treatment groups.

		<p><u>Important prognostic factors</u>²:</p> <p><i>Intervention (mean age at initiation (range)):</i> I: 11 days (range 1 - 28 days) II: 94 days (range 33 - 180 days) III: 235 days (range 180 - 365 days)</p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Unknown (no baseline table given)</p>	<p>underwent operation at the time of their corresponding study subgroups. Neither nasal dissection nor gingivoperiosteoplasty was carried out for any patient.</p> <p>Palatoplasty: Pushback procedure at 18 months of age in all patients. All surgeries were carried out by the same surgeon (V.S.)</p>		<p>P-value < 0.001</p> <p>T1 versus T3 NAM -13.25 (2.17) Control -12.80 (2.09) P-value 0.52 (NS)</p> <p>T2 versus T3 NAM -1.85 (0.71) Control -13.20 (1.77) P-value <0.001</p> <p>ICW T1 versus T2 NAM -0.20 (0.77) Control 0.20 (0.41) P-value 0.06 (NS)</p> <p>T1 versus T3 NAM -0.50 (0.69) Control -3.70 (0.87) P-value <0.001</p> <p>T2 versus T3 NAM -0.30 (0.47) Control -3.90 (0.79) P-value <0.001</p> <p>PAW T1 versus T2 NAM 1.05 (1.32) Control 0.90 (0.31) P-value 0.63 (NS)</p> <p>T1 versus T3 NAM 4.20 (1.32) Control 3.90 (0.31)</p>	
--	--	---	--	--	---	--

						<p>P-value 0.93 (NS)</p> <p>T2 versus T3 NAM 3.15 (0.49) Control 3.00 (0.00) P-value 0.16 (NS)</p> <p>Subgroup II: ISD T1 versus T2 NAM -7.45 (1.28) Control 0.45 (0.51) P-value <0.001</p> <p>T1 versus T3 NAM -12.25 (2.54) Control -12.45 (1.64)P-value 0.65 (NS)</p> <p>T2 versus T3 NAM -4.80 (1.58) Control -12.90 (1.50)P-value <0.001</p> <p>ICW T1 versus T2 NAM -0.15 (0.37) Control 0.20 (0.41) P-value 0.009</p> <p>T1 versus T3 NAM -0.65 (0.67) Control -2.95 (0.83) P-value <0.001</p> <p>T2 versus T3</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>NAM -0.50 (0.51) Control -3.15 (0.67) P-value <0.001</p> <p>PAW T1 versus T2 NAM 0.75 (0.97) Control 0.85 (1.04) P-value 0.93 (NS)</p> <p>T1 versus T3 NAM 3.00 (1.26) Control 3.35 (1.09) P-value 0.36 (NS)</p> <p>T2 versus T3 NAM 2.25 (0.44) Control 2.50 (0.69) P-value 0.16 (NS)</p> <p>Subgroup III:</p> <p>ISD T1 versus T2 NAM -6.35 (1.31) Control 0.40 (0.50) P-value <0.001</p> <p>T1 versus T3 NAM -11.55 (1.91) Control -11.95 (1.60) P-value 0.57</p> <p>T2 versus T3 NAM -5.20 (1.61) Control -12.35 (1.34)</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						P-value <0.001 ICW T1 versus T2 NAM -0.15 (0.37) Control 0.25 (0.44) P-value 0.005 T1 versus T3 NAM -1.35 (0.59) Control -2.65 (0.75) P-value <0.001 T2 versus T3 NAM -1.20 (0.41) Control -2.90 (0.72) P-value <0.001 PAW T1 versus T2 NAM 1.50 (0.61) Control 1.65 (0.81) P-value 0.50 T1 versus T3 NAM 3.25 (1.02) Control 2.85 (0.88) P-value 0.28 T2 versus T3 NAM 1.75 (0.72) Control 1.20 (0.41) P-value 0.007	
--	--	--	--	--	--	---	--

Notes:

- 1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures.**

2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors ((potential) confounders).
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls.
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders.

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ² (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? ⁵ (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶ (unlikely/likely/unclear)
Liang (2016)	Date of admission	Likely (randomization process was not blinded)	Likely (participants were not blinded)	Likely (care providers were not blinded)	Unlikely (outcome assessors were blinded)	Unlikely (the results of the predefined outcomes were reported)	Unlikely (no loss to follow-up reported in the study)	Unlikely (participants included in the analysis were also included in the trial)
Shetty (2017)	Not described	Likely (randomization process was not blinded)	Likely (participants were not blinded)	Likely (care providers were not blinded)	Unlikely (outcome assessors were blinded)	Unlikely (the results of the predefined outcomes were reported)	Unlikely (no loss to follow-up reported in the study)	Unlikely (participants included in the analysis were also included in the trial)

1. Randomisation: generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
2. Allocation concealment: refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
3. Blinding: neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Results of all predefined outcome measures should be reported; if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.
5. If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.
6. Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1993-aug. 2017 Engels	<p>1 cleft lip/ (13642)</p> <p>2 Cleft Palate/ (19053)</p> <p>3 ((gnatho* or cheilo* or palato) adj10 schisis).ti,ab. (12)</p> <p>4 ((Alveolar adj3 cleft*) or (Orofacial adj3 cleft*) or (cleft adj3 lip*) or (cleft adj3 palate*) or (cleft adj3 maxilla*) or (oral adj3 cleft) or (unilateral adj3 cleft) or (bilateral adj3 cleft) or (complete unilateral adj3 cleft) or (complete bilateral adj3 cleft) or alveolus).ti,ab,kf. (23545)</p> <p>5 1 or 2 or 3 or 4 (29530)</p> <p>6 (Effectiveness of pre-surgical infant orthopedic treatment for cleft lip and palate patients: a systematic review and meta-analysis).m_titl. (1)</p> <p>7 Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious?.m_titl. (1)</p> <p>8 (Presurgical orthopaedic nasoalveolar molding in cleft lip and palate infants: a comparative evaluation of cases done with and without nasal stents).m_titl. (1)</p> <p>9 6 or 7 or 8 (3)</p> <p>10 5 and 9 (3)</p> <p>11 ((nasoalveolar adj3 mo*) or ("nasal alveolar" adj3 mo*) or (alveolar adj3 mo*) or ((naso-alveolar or "naso alveolar") adj3 mo*) or NAM or ((infant* or neonatal or early) adj3 ortho*) or ((preoperative* or pre-operative*) adj3 ortho*) or ((presurgical or pre-surgical) adj3 ortho*).ti,ab,kf. (9617)</p> <p>12 5 and 11 (759)</p> <p>13 limit 12 to (english language and yr="1993-current") (518)</p> <p>14 9 and 13 (3)</p> <p>15 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (339014)</p> <p>16 13 and 15 (16)</p> <p>17 ((clinical adj3 pathway) or (clinical adj3 pathways) or (practice adj3 parameter) or (practice adj3 parameters)).ti,ab,kw. or algorithms/ or care pathway.ti,ab,kw. or care pathways.ti,ab,kw. or clinical protocols/ or Consensus/ or Consensus Development Conference.pt. or Consensus Development Conference, NIH.pt. or Consensus Development Conferences as Topic/ or Consensus Development Conferences, NIH as Topic/ or critical pathway/ or guidance.ti,ab. or guideline*.ti. or guidelines as topic/ or practice guidelines as topic/ or Health Planning Guidelines/ or practice guideline/ (533506)</p> <p>18 13 and 17 (16)</p> <p>19 16 or 18 (31)</p> <p>20 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1765581)</p> <p>21 13 and 20 (70)</p> <p>22 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ or comparative study.pt. or comparative.ti. (4422433)</p> <p>23 13 and 22 (208)</p> <p>24 21 not 19 (58) – 55 uniek</p> <p>25 23 not (21 or 19) (151) – 150 uniek</p>	479
Embase (Elsevier)	<p>((('cleft lip'/exp/mj OR 'cleft palate'/exp/mj OR (((gnatho* OR cheilo* OR palato) NEAR/10 schisis):ab,ti) OR ((alveolar NEAR/3 cleft*):ab,ti) OR ((orofacial NEAR/3 cleft*):ab,ti) OR ((cleft NEAR/3 lip*):ab,ti) OR ((cleft NEAR/3 palate*):ab,ti) OR ((cleft NEAR/3 maxilla*):ab,ti) OR ((oral NEAR/3 cleft):ab,ti) OR alveolus:ab,ti))</p> <p>AND ('nasoalveolar molding'/exp OR (((nasoalveolar NEAR/3 mo*):ti,ab) OR (('nasal alveolar' NEAR/3 mo*):ti,ab) OR ((alveolar NEAR/3 mo*):ti,ab) OR (((('naso alveolar' OR 'naso alveolar') NEAR/3 mo*):ti,ab) OR nam:ti,ab OR (((infant* OR neonatal OR early) NEAR/3 ortho*):ti,ab) OR (((preoperative* OR 'pre operative*') NEAR/3 ortho*):ti,ab) OR (((presurgical OR 'pre surgical') NEAR/3 ortho*):ti,ab)))</p> <p>AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (1993-2017)/py)</p> <p>('meta analysis'/exp OR 'meta analysis' OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/exp OR 'systematic review') OR ('practice guideline'/exp OR ((clinical NEAR/3 pathway*):ti,ab) OR ((practice NEAR/3</p>	

parameter*):ti,ab) OR 'care pathway*':ti,ab OR guidance:ti,ab OR guideline*':ti)))) (38) – 27 uniek	
(('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) (125) – 87 uniek	
AND 'major clinical study'/de NOT 'conference abstract':it (154) – 129 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Abbott (2012)	Systematic review of observational studies
Abu-Rub (2005)	Retrospective study
Adachi (2013)	Intervention does not meet inclusion criteria
Adali (2012)	Retrospective study
Alajmi (2013)	Retrospective study
Alam (2013)	Retrospective study
Allareddy (2015)	Intervention does not meet inclusion criteria
Ball (1995)	Retrospective study
Barillas (2009)	Retrospective study
Barnwell (2011)	Not available
Bartzela (2010)	Intervention does not meet inclusion criteria
Bennun (2009)	Observational study
Berkowitz (1996)	Intervention does not meet inclusion criteria
Berkowitz (1999)	Retrospective study
Berkowitz (2004)	Intervention does not meet inclusion criteria
Berkowitz (2016)	Retrospective study
Bongaarts (2004)	Intervention does not meet inclusion criteria
Bongaarts (2006)	Intervention does not meet inclusion criteria
Bongaarts (2008)	Intervention does not meet inclusion criteria
Bongaarts (2009)	Intervention does not meet inclusion criteria
Broder (2016)	Observational study
Ceron-Zapata (2016)	Observational study
Chan (2003)	Intervention does not meet inclusion criteria
Chang (2010)	Retrospective study
Chang (2014)	Comparison does not meet inclusion criteria
Chen (2015)	Retrospective study
Cho (2001)	Intervention does not meet inclusion criteria
Cho (2006)	Retrospective study
Chou (2013)	Intervention does not meet inclusion criteria
Clark (2011)	Retrospective study
Dec (2013)	Intervention does not meet inclusion criteria
Dec (2013)	Descriptive study
Durwald (2007)	Intervention does not meet inclusion criteria
Ezzat (2007)	Comparison does not meet inclusion criteria
Flinn (2006)	Intervention does not meet inclusion criteria
Fuchigami (2014)	Intervention does not meet inclusion criteria
Furukawa (2011)	Poster
Garfinkle(2011)	Retrospective study
Grabowski (2006)	Retrospective study
Hak (2012)	Intervention does not meet inclusion criteria
Haque (2015)	Intervention does not meet inclusion criteria
Heidbuchel (1998)	Intervention does not meet inclusion criteria
van der Heijden (2013)	Pre-post comparison
Hosseini (2017)	Comparison does not meet inclusion criteria
Hsieh (2012)	Retrospective study
Jorge (2016)	Retrospective study
Kajii (2013)	Retrospective study

Karling (1993)	Retrospective study
Kecik (2009)	Pre- post comparison
Koh (2013)	Intervention does not meet inclusion criteria
Konst (1999)	Intervention does not meet inclusion criteria
Konst (2000)	Intervention does not meet inclusion criteria
Konst (2003)	Intervention does not meet inclusion criteria
Konst (2003)	Intervention does not meet inclusion criteria
Konst (2003)	Intervention does not meet inclusion criteria
Konst (2004)	Intervention does not meet inclusion criteria
Koya (2016)	Pre- post comparison
Kozelj (1999)	Intervention does not meet inclusion criteria
Kozelj (2000)	Intervention does not meet inclusion criteria
Kozelj (2007)	Retrospective study
Larson (1993)	Pre- post comparison
Laverde (2016)	Pre- post comparison
Lee (2008)	Retrospective study
Liao (2012)	Retrospective study
Liao (2014)	Retrospective study
Liou (2004)	Pre- post comparison
Liou (2007)	Pre- post comparison
Lohmander (2004)	Comparison does not meet inclusion criteria
Manosudprasit (2014)	Narrative review
Masarei (2007)	Intervention does not meet inclusion criteria
Maul (1999)	Retrospective study
Mazaheri (1993)	Pre- post comparison
Miliard (1999)	Retrospective study
Millard (1998)	Retrospective study
Mishima (1998)	Intervention does not meet inclusion criteria
Mishima (2003)	Intervention does not meet inclusion criteria
Mishra (2010)	Methods and results not well described
Molsted (1993)	Retrospective study
Molsted (1993)	Retrospective study
Monasterio (2013)	Retrospective study
Monasterio (2013)	Retrospective study
Murthy (2009)	Retrospective study
Murthy (2013)	Narrative review
Muzaffar (2001)	Retrospective study
Nakamura(2009)	Retrospective study
Natsume (1998)	Letter to the editor
Nazarian (2011)	Retrospective study
Noverraz (2015)	Intervention does not meet inclusion criteria
Noverraz (2015)	Intervention does not meet inclusion criteria
Pai (2005)	Pre- post comparison
Papadopoulos (2012)	Intervention does not meet inclusion criteria
Papay (1994)	Descriptive study
Patel (2012)	Case report
Patel (2015)	Retrospective study
Pfeifer (2002)	Retrospective study
Prahl (2001)	Intervention does not meet inclusion criteria
Prahl (2003)	Intervention does not meet inclusion criteria
Prahl (2005)	Intervention does not meet inclusion criteria
Prahl (2006)	Intervention does not meet inclusion criteria
Prahl (2008)	Intervention does not meet inclusion criteria
Prasad (2000)	Retrospective study
Punga (2013)	Observational study
Ritschl (2015)	Incorrect comparison
Roberts-Harry (1996)	Intervention does not meet inclusion criteria
Ross (1994)	Retrospective study
Ruiz-Escolano (2016)	Pre-post comparison
Russell (2011)	Retrospective study

Russell (2015)	Intervention does not meet inclusion criteria
Sabarinath (2010)	Pre-post comparison
Santiago (1998)	Retrospective study
Sasaki (2012)	Comparison does not meet inclusion criteria
Semb (2005)	Intervention does not meet inclusion criteria
Severens (1998)	Intervention does not meet inclusion criteria
Shay (2015)	Retrospective study
Shetty (2012)	Comparison does not meet inclusion criteria
Shetty (2016)	Comparison does not meet inclusion criteria
Singh (2005)	Pre-post comparison
Singh (2005)	Comparison does not meet inclusion criteria
Sischo (2015)	Intervention does not meet inclusion criteria
Sischo (2016)	Observational study
Spengler (2006)	Pre-post comparison
Spolyar (2015)	Retrospective study
Sulaiman (2013)	Intervention does not meet inclusion criteria
Suri (2012)	Retrospective study
Tan (2015)	Retrospective study
Tang (2016)	Pre- post comparison
Tollefson (2007)	Descriptive study
Urbanova (2016)	Intervention does not meet inclusion criteria
Uzel (2011)	Retrospective study
Wakami (2011)	Retrospective study
Yu (2013)	Did not present data on the effect size or association for the outcomes of interest
Zuhaib (2016)	Pre-post comparison