

Health Technology Assessment (HTA)

**Är en- eller tvåstegsoperation att  
föredra vid rekonstruktion av gommen  
för läpp-käk-gomspalt?**

**[Is there a difference in outcome between closing the  
palate in one or two stages?]**

## **ÄR EN- ELLER TVÅSTEGSOPERATION ATT FÖREDRA VID REKONSTRUKTION AV GOMMEN FÖR LÄPP-KÄK-GOMSPALT?**

**HTA Syd**  
Region Skåne

### **Sakkunniggrupp**

Måns Cornefjord, doktorand, ST-läkare, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö.

Henrik Guné, ST-läkare, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö (del av projekt)

Anna-Paulina Wiedel, odontologie dr, övertandläkare, sektion käkkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö (del av projekt)

Kristina Klintö, docent, logoped, adjungerad lektor, ÖNH logopedi, Skånes universitetssjukhus, Malmö (del av projekt)

Henry Svensson, docent, adjungerad professor 2002-2020, överläkare, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Magnus Becker, docent, överläkare, universitetslektor, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö (medicinskt ansvarig)

För fullständig projektorganisation, se Appendix A

Citera denna rapport enligt följande:

HTA Syd. Är en- eller tvåstegsoperation att föredra vid rekonstruktion av gommen för läpp-käk-gomspalt? [Is there a difference in outcome between closing the palate in one or two stages?]. Lund: Region Skåne 2022: 89 s. [hämtad dag-mån-år]

HTA Syd: Rapport [2022-3]  
ISBN: 978-91-987657-0-0

**Publiceringsdatum:** 2022-03-21

# Innehållsförteckning

<b>Sammanfattning</b> .....	<b>5</b>
<b>English short summary</b> .....	<b>7</b>
<b>Rapportens innehåll</b> .....	<b>9</b>
<b>Förkortningar</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Bakgrund</b> .....	<b>11</b>
1.1 Om läpp-käk-gomspalt – LKG.....	11
1.2 Kirurgisk behandling vid LKG.....	12
1.3 Enstegs- eller tvåstegsoperation av gomspalten? .....	12
1.4 Evidensläget utifrån ansiktstillväxt och tal? .....	13
1.5 Överväganden avseende organisation, ekonomi och etik .....	14
<b>2 Metoder och material</b> .....	<b>16</b>
2.1 Frågeställning .....	16
2.2 PICO och avgränsningar.....	16
2.3 Principer för HTA-analys.....	18
2.4 Litteratursökning .....	19
2.5 Etiska aspekter .....	19
2.6 Organisation, praxisundersökning och hälsoekonomi .....	20
2.6.1 Organisation .....	20
2.6.2 Hälsoekonomi.....	20
2.6.3 Praxisundersökning och kostnader för spaltoperationer .....	20
<b>3 Resultat; samlad bedömning av klinisk evidens</b> .....	<b>21</b>
3.1 Litteratursökning och urvalsprocess.....	21
3.2 Beskrivning av inkluderade artiklar.....	22
3.2.1 Originalartiklar.....	23
3.2.2 Systematiska översikter.....	28
3.3 Resultat från inkluderade artiklar .....	28
3.3.1 Utfallsmått O1: ansiktstillväxt.....	28
3.3.2 Utfallsmått O2: talförmåga.....	29
3.3.3 Utfallsmått O3: hörsel .....	30
3.3.4 Utfallsmått O4: fistlar .....	30
3.3.5 Utfallsmått O5: andra komplikationer relaterade till kirurgi.....	30
3.3.6 Utfallsmått O6: hälsorelaterad livskvalitet .....	31
3.3.7 Utfallsmått O7: resursnyttjande på sjukhus och andra stödinsatser .....	31
3.3.8 Resultat för dikotoma utfall .....	32
3.4 Evidensgradering.....	33
<b>4 Sammanställning av kunskapsläget</b> .....	<b>34</b>
<b>5 Riktlinjer och rekommendationer</b> .....	<b>35</b>
<b>6 Organisatoriska aspekter</b> .....	<b>35</b>
6.1 LKG-centra .....	35
6.2 Interdisciplinära team.....	36
6.3 Infrastruktur .....	36

6.4	Nuläge vid Skånes universitetssjukhus .....	37
6.5	Kvalitetsregister .....	37
<b>7</b>	<b>Hälsoekonomiska aspekter</b> .....	<b>37</b>
7.1	Publicerade studier .....	37
7.2	Kostnader för spaltrelaterade operationer .....	38
7.3	Enstegscentra jämfört med tvåstegscentra .....	39
<b>8</b>	<b>Identifierade kunskapsluckor</b> .....	<b>41</b>
<b>9</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>42</b>
9.1	Kliniska aspekter .....	42
9.2	Etiska aspekter .....	44
9.3	Organisation, praxis och hälsoekonomi .....	46
<b>10</b>	<b>Referenser</b> .....	<b>48</b>
	Appendix A: Projektorganisation .....	51
	Appendix B: Sökstrategier och databaser .....	53
	Appendix C: Inkluderade artiklar .....	57
	Appendix D: Exkluderade artiklar .....	60
	Appendix E: Tabellerad sammanfattning av inkluderade studier .....	80
	Appendix F: Praxisundersökning .....	83
	Appendix G: Sakkunniggruppens kommentarer .....	88

# Sammanfattning

I världen föds omkring två av tusen barn med någon variant av läpp-käk-gomspalt (LKG). Tillståndet innebär en ofullständig förslutning av läppen, käken och/eller gommen. För att minimera riskerna för allvarliga följdverkningar tillhandahålls i vårt land en interdisciplinär och multimodal behandlingsstrategi. En central del av behandlingsstrategin är de plastikkirurgiska åtgärderna. En samsyn föreligger kring övergripande behandlingsmål. För att nå dessa mål används olika tillvägagångssätt att försluta gomspalten. Det finns två principiella möjligheter; det kan göras som ett en- eller tvåstegsförfarande. Syftet med föreliggande rapport är att besvara frågan om vilket förfarande som är att föredra ur ett medicinskt perspektiv, samt belysa etiska, organisatoriska och hälsoekonomiska aspekter. Rapportens sammanfattade slutsatser är att det i den tillgängliga internationella vetenskapliga litteraturen inte föreligger några entydiga bevis för att en- eller tvåstegsoperation av gommen skulle vara att föredra framför den andra vad det gäller det medicinska utfallet vid LKG.

Avseende enkelsidig LKG utan samsjuklighet (tilläggsdiagnos) har följande framkommit för de olika utfallsmåtten vid graderingen av den vetenskapliga tillförlitligheten (GRADE) i det sammanlagda vetenskapliga underlaget:

- För de två centrala utfallsmåtten ansiktstillväxt och talförmåga föreligger inte någon säkerställd skillnad mellan behandlingsmetoderna (begränsad tillförlitlighet ⊕⊕).
- För utfallsmåttet postoperativ fistelförekomst (kvarstående förbindelse mellan mun- och näshåla) föreligger inte någon säkerställd skillnad mellan behandlingsmetoderna (måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕).
- För utfallsmåttet andra kirurgiskt relaterade komplikationer är det vetenskapliga underlaget otillräckligt (⊕).
- För effektmåtten hörsel och hälsorelaterad livskvalitet finns inga studier av tillräcklig kvalitet för att möjliggöra en bedömning inom ramen för denna rapports PICO och avgränsningar.

I frånvaron av evidens att endera metoden är medicinskt överlägsen får etiska, organisatoriska och hälsoekonomiska aspekterna en relativt större betydelse.

- Den etiska analysen talar för att det kan föreligga ett mindre intrång i barnets och vårdnadshavarens integritet och autonomi samt en minskad undanträngningseffekt vid enstegsoperation jämfört med tvåstegsoperation. Analysen uppmärksammar även att kirurgernas

och verksamhetens erfarenhet och vana av de olika operationsmetoderna kan styra behandlingen även när metoderna är medicinskt likvärdiga.

- Den organisatoriska analysen talar för att hela den interdisciplinära organisationen påverkas av olika operationsmetoder. Data indikerar att det krävs fler operations- och vårdtillfällen vid användning av tvåstegsoperation jämfört med enstegsoperation upp till 5 års ålder.
- Praxisundersökningen indikerade att den totala vårdkostnaden per barn för spaltrelaterade operationsvårdtillfällen före 5 årsålder var högre vid tvåstegscentra (144 000 kr) jämfört med vid enstegscentra (107 000 kr).

Rapporten identifierar ett antal kunskapsluckor;

Det saknas tillräckligt med studier av barn med dubbelsidig LKG-spalt och barn med isolerad gomspalt, för att möjliggöra en vetenskaplig evidensbedömning gällande varje relevant utfall av enstegsoperation jämfört med tvåstegsoperation av gommen. Detsamma gäller studier med barn med LKG och samsjuklighet. Vidare saknas långtidsresultat från kontrollerade studier för de båda metoderna.

Vissa utfallsmått, hörsel och hälsorelaterad livskvalitet, har inte kunnat bedömas i rapporten.

Det saknas tillika inom LKG-behandling, såväl nationellt som internationellt, tydliga och vedertagna patientrapporterade utfallsmått (PRO), som definierar minsta kliniskt väsentliga skillnader (MCID) mellan mätvärden för olika effektmått såsom exempelvis för ansiktstillväxt och talförmåga.

# English short summary

Globally approximately two per one thousand infants are born with variants of cleft lip and palate (CLP). This is caused by an incomplete closure of the lip, plate or jaw during fetal life. To minimize the consequences of CLP, an interdisciplinary and multimodal treatment strategy is offered.

Plastic and reconstructive surgery plays a pivotal role in this setting. A national consensus exists regarding the overall treatment objectives. However, different methods are used to achieve these objectives. One principal difference is whether the reconstructive repair is performed in one or two stages.

The aim of this report was to investigate whether there is a difference in outcomes and elucidate on ethical, organizational and health economical aspects of either approach.

In summary, current international scientific literature shows no unambiguous evidence that one- or two stage repair is clinically superior to the other related to medical outcomes for CLP. For children with unilateral CLP without comorbidities the following could be concluded based on the evidence and GRADE for the specific outcomes:

- For facial growth and speech, no consistent advantage for either of the two strategies (Low certainty  $\oplus\oplus$ ).
- For prevalence of postoperative fistula, no indistinguishable between the two treatment strategies (moderate certainty  $\oplus\oplus\oplus$ ).
- For the outcome other surgically related outcomes no prediction for possible difference can be made (very low certainty  $\oplus$ ).
- For the outcomes hearing and Health related quality of life, no science of sufficient pre-specified level (used PICO and limitations) was identified.

The relative importance of the ethical, organizational and health economic considerations increases in the absence of solid and unequivocal clinical evidence for one or the other surgical strategy.

- The ethical analyses indicate a potentially lesser infringement on autonomy and integrity on the child and the caregiver as well as a decreased risk of displacement effects and anesthesia related complications with one stage compared to two stage surgical repair. Furthermore, the experience of the surgeon and the surgical team can dictate treatment policies also when the treatment options are equally effective and efficient.

- The interdisciplinary organizational setting is influenced by different surgical strategies. Data from the Swedish National CLP Registry on 5-year-old children indicate that utilizing the two stage procedure requires more surgical and in-hospital resource compared to the one stage approach.
- Data indicates that the total cost per child for cleft-related surgical care before the age of 5 was higher at two-step centres (SEK 144,000) compared with one-step centres (SEK 107,000).

Notably, due to an absence of high-quality evidence for the children with bilateral CLP with and without comorbidities all relevant outcomes are not addressed. Moreover, there is a lack, both nationally and internationally, of validated patient reported outcomes (PRO) to define minimally clinically important differences (MCID) for outcomes such as facial growth and speech.



# Rapportens innehåll

- Frågeställning, PICO och avgränsningar
- Metodbeskrivning
  - Litteratursökning
  - Sonderande litteratursökning
  - Uttömmande litteratursökning
- Flödesschema
- Relevansbedömning
- Kvalitetsgranskning
- Tabelldata
  - Sammanvägning av resultat
  - Metaanalys
  - Narrativ analys
  - Metasyntes
- Evidensgradering
- Diskussion
- Sammanfattning med slutsatser
- Hälsoekonomi
- Praxisundersökning
- Organisation
- Etik
- Pågående studier
- Exkluderade studier
- Sakkunniggrupp
- Extern granskning
- Kunskapsluckor
- Jävsdeklarationer

# Förkortningar

Förkortning	Uttyds	Förklaring/ svensk motsvarighet
BCLP	Bilateral Cleft Lip and Palate	Bilateral (dubbelsidig) läpp- käk- och gomspalt, BLKG
CP	Cleft Palate	Gomspalt
KPP	Kostnad per patient	
LKG	Läpp-käk- och gomspalt	
HRQoL	Health-Related Quality of Life	Hälsorelaterad livskvalitet
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation	
PCC	Percent Consonants Correct	Procent (andel) korrekta konsonanter
PRO	Patient-Reported Outcomes	Patientrapporterade effektmått
RCT	Randomised Controlled Trial	Randomiserad kontrollerad studie
Non-RCT	Non-Randomised Controlled Trial	Icke randomiserad kontrollerad studie, icke-RCT
MCID	Minimally Clinically Important Difference	Minsta kliniskt relevanta skillnad
SMER	Statens medicinsk-etiska råd	
SKR	Sveriges Kommuner och Regioner	
Sus	Skånes universitetssjukvård	
UCLP	Unilateral Cleft Lip and Palate	Unilateral (enkelsidig) läpp- käk- och gomspalt, ULKG
VO	Verksamhetsområde	
VPC	Velopharyngeal Competency	Velofarynxfunktion
VPI	Velopharyngeal Insufficiency	Velofarynxinsufficiens

# 1 Bakgrund

## 1.1 Om läpp-käk-gomspalt – LKG

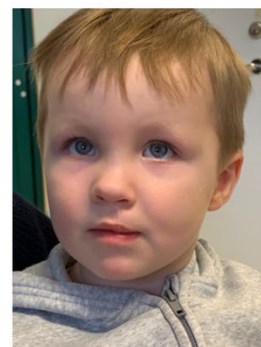
Olika former av läpp-käk-gomspalt (LKG) är globalt en av de vanligaste medfödda avvikelserna med en förekomst på cirka 2 på 1000 levande födda barn.



3 månader gammalt barn med ensidig läpp-käk-gomspalt.



Den opererade läppen vid hemgång påföljande dag.



Barnet vid 3 års ålder.



Barnet vid 12 månaders ålder inför operation av gomspalten.



Hela gomspalten sluten efter ett enstegsförfarande.

Samtliga bilder publicerade med tillstånd från vårdnadshavare och barn.

*Bilder: Magnus Becker*

Antalet nya fall i Sverige är cirka 180 per år och omkring 35 av barnen föds i Södra sjukvårdsregionen. Incidensen har varit stabil under den tidsrymd som bakåt kan överblickas och någon förändring framöver förväntas inte.

Obehandlad LKG bedöms ha en stor svårighetsgrad utifrån att spalten påverkar flera centrala funktioner för utveckling och i vardagen. Exempelvis försvårar spalten amning, utveckling av tal och försämrar den inre örontrumpetens funktion vilket kan leda till inflammation som påverkar hörseln. Till det kommer det sociala stigma som finns kring annorlunda utseende. Även vid spalt i läppen kan talfunktionen påverkas menligt. Spalten i överkäken påverkar menligt bittet med funktionella problem

som följd både vad det gäller intag av föda och talfunktion. I gångna tider lämnades dessa barn ”åt sitt öde”, men med ett modernt interdisciplinärt omhändertagande är utsikten god för att barnen kan leva ett i stort sett helt normalt liv.

Det interdisciplinära omhändertagandet omfattar insatser inom ämnesområdena rekonstruktiv plastikkirurgi, käkkirurgi, öron-näsa-hals inklusive foniatry och logopedi samt bild- och funktionsmedicin. Därtill kommer insatser inom kunskapsområdena barnmedicin, omvårdnad och psykosocialt omhändertagande. En undergrupp till LKG utgörs av barnen med spalt enbart i gommen. De funktionella problemen beträffande tal och hörsel är de samma men den utseendemässiga aspekten är mera gynnsam. Eftersom föreliggande HTA-genomlysning gäller operation av gomspalten är båda grupperna inkluderade.

## 1.2 Kirurgisk behandling vid LKG

Avseende operation av läppspalt och käkspalt är expertisen samstämmig. Läppspalten opereras vid 3-6 månaders ålder. Käkspalten opereras med bentransplantation när mjölkänderna ersätts av de permanenta tänderna i spaltområdet vid 8-10 års ålder. Men när det gäller operation av gomspalt skiljer sig åsikterna åt. En operation vid 6-12 månaders ålder av hela gomspalten, enstegsoperation, har som ovan nämnts ansetts gynna talutvecklingen. Enstegsoperation kan dock ha den nackdelen att tillväxten av överkäken, varav hårda gommen är en del, hämmas. Detta kan leda till en ogynnsam bettsituation präglad av underbett och konkav ansiktsprofil när ansiktsskelettet väl är färdigutvecklat vid cirka 19 års ålder. Att något senarelägga slutningen av hårda gommen framstår därmed som ett alternativ.

Tekniker att sluta hela gommen går tillbaka till 1861 (Langenbeck). Gillies & Fry presenterade redan 1921 en operationsstrategi i två steg där enbart bara den bakre mjuka gommen skulle slutas tidigt och den främre hårda skulle hållas öppen för senare åtgärd. Tanken var att slutningen av mjuka gommen kan trygga en acceptabel talutveckling samtidigt som överkakens tillväxt framåt hämmas i mindre grad. Baksidan av myntet är att en kvarvarande spalt i hårda gommen kan hämma talutvecklingen på grund av luftläckage till näsan med öppet nasalt tal och sekundära uttalsavvikelser som följd. I faktaruta 1 beskrivs grundprinciperna för de olika kirurgiska angreppssätten för slutning av gomspalten.

## 1.3 Enstegs- eller tvåstegsoperation av gomspalten?

I ett globalt perspektiv inkluderande utvecklingsländer dominerar enstegsoperation beträffande gommen men i Sverige är bilden delad. Operationer på grund av LKG utförs vid de plastikkirurgiska

enheterna vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, Akademiska sjukhuset i Uppsala, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm, Universitetssjukhuset i Linköping, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och i Sus Malmö. Eftersom det rör sig om färre än 50 fall per år och enhet är endast en à två kirurger involverade per enhet. Då det rör sig om komplicerad kirurgi har dessa kirurger genomgående en gedigen utbildning inom högspecialiserad rekonstruktiv plastikkirurgi. Vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg har tvåstegsoperation tillämpats stadigvarande under lång tid, medan vid Universitetssjukhuset i Linköping och Skånes universitetssjukhus har på motsvarande sätt enstegsoperation tillämpats stadigvarande under lång tid.

Några rekommendationer från myndigheter och sakkunnigorganisationer föreligger inte. Någon nationell multicenterstudie har inte genomförts men ett nationellt kvalitetsregister finns sedan 1999. För barn födda 2009 och framåt sker kontinuerlig registrering. Till registret ([lkg-registret.se](http://lkg-registret.se)) rapporterar enheterna samtliga operationer som utförs. Registret innehåller också uppföljningsdata bl.a. beträffande ansiktstillväxt och tal. Anslutningsgraden för LKG-registret är 100 %, dvs. samtliga sex LKG-centra i Sverige är anslutna. Täckningsgraden, dvs. hur stor del av barnen/ungdomarna med LKG i Sverige som är registrerade LKG-registret, är cirka 95 %. Genomsnittlig rapporteringsgrad för genomförda kirurgiska interventioner, tand- och bettstatus, samt talets utveckling vid 5 års ålder är över 90 %. På sikt förväntas registret ge värdefull information om flera olika aspekter på LKG-vården.

## 1.4 Evidensläget utifrån ansiktstillväxt och tal?

En iakttagelse är att tvåstegsoperation beträffande gommen rönt ökat intresse under senare år. I ett svenskt perspektiv har exempelvis enheten vid Karolinska universitetssjukhuset i närtid gått över från enstegsoperation till tvåstegsoperation. I ett europeiskt perspektiv finns också exempel på en sådan förändring (Spataru & Mark, 2014). Också enheten vid Skånes universitetssjukhus är öppen för förändringar av den operativa strategin förutsatt att saklig grund för detta finns. Med engagemang av hårda gommen utförs cirka 20 enstegsoperationer årligen vid Sus. Med tvåstegsoperation av gomspalten blir antalet operationer således cirka 40. Med detta som bakgrund är en HTA-genomlysning angelägen med den kliniskt fokuserade frågan: Har enstegsoperation av gommen vid LKG fördelar jämfört med tvåstegsoperation av gommen? Med fördelar tänker man främst på ansiktstillväxten, som är grundidén med tvåstegsoperation, med möjlig gynnsam bettrelation och ansiktsprofil. En möjlig sådan fördel får dock vägas gentemot potentiella nackdelar avseende andra utfallsmått och främst gäller det talet. I faktaruta nr. 2 beskrivs grundläggande principer för ansiktstillväxt (2a) respektive talutveckling (2b).

## 1.5 Överväganden avseende organisation, ekonomi och etik

Att gå från enstegsoperation till tvåstegsoperation kan få andra följder vilka tillika kräver beaktande ur ett holistiskt perspektiv. Tvåstegsoperation innebär per definition en ytterligare operation i tidig ålder. Upprepade narkoser i tidig ålder kan menligt påverka barnets förmågor att ta in, bearbeta, lagra och ta fram information senare under uppväxten (Glatz et al. 2017, Davila et al. 2021, Rossel-Perry et al. 2021). En ytterligare operation tar också sjukvårdens begränsade ekonomiska och personella resurser i anspråk. Här kommer riksdagens beslutade värdegrund in i bilden vars etiska principer beträffande prioritering baserar sig på människovärdet, behov och solidaritet samt kostnadseffektivitet. Organisatoriskt sett förutsätts t.ex. möjligheten till ytterligare ett vårdtillfälle inom barnsjukvården.

Tvåstegsoperation av gommen innebär dock inte nödvändigtvis ett ytterligare operationstillfälle och vårdtillfälle, förutsatt att slutningen av mjuka gommen sker i samband med läppoperationen vid 3-6 månaders ålder. Preliminära data från det nationella kvalitetsregistret antyder emellertid att operations- och vårdtillfällena upp till 5 års ålder är flera vid enheterna i landet som tillämpar tvåstegsoperation i jämförelse med de enheter som tillämpar enstegsoperation. Antalet operationer upp till 5 års ålder är således en väsentlig parameter.

### Faktaruta 1. Kirurgiska huvudprinciper vid genomgående LKG-spalt

**Enstegsoperation av gommen i 1-årsåldern** Läpp-spalten har slutits vid 3-6 månaders ålder. Vid smal spalt i gommen kan det räcka att särgöra spaltränderna för att sy ihop de respektive lagren: slemhinnan mot näsan, mjuka gommens muskulatur och slemhinnan mot munnen.



Vid bred spalt i gommen görs också avlastande snitt längs tandlisten på ömse sidor. Genom att frigöra gomslemhinnan från underliggande ben i hårda gommen kan de båda halvorna föras mot medellinjen och sys ihop. Friläggningen kan skada gommens tillväxtzoner och därmed hämma överkåkens tillväxt. Sårytorna som uppkommer läker genom ärrbildning, vilket även det kan vara en nackdel med avseende på överkåkens tillväxt.



Bilden ovan visar snittföringen vid en av typoperationerna. Än mer vittgående friläggningar har föreslagits, till exempel för att uppnå en förlängning av gommen bakåt. Det ligger inte inom ramen för denna faktaruta att illustrera alla dessa varianter, men ju större friläggningar av gommen desto större risk för tillväxthämning av överkåken över tid.

**Tvåstegsoperation av gommen** Spalten i mjuka gommen sluts i samband med läppoperationen vid 3-4 månaders ålder. Flera olika operationsmetoder har beskrivits. Gemensamt är att lösa mjuka gommen från hårda gommens bakkant varefter mjuka gommens lager (slemhinnan mot näsan, muskulaturen och slemhinnan mot munnen) sys ihop medan spalten i hårda gommen lämnas för senare åtgärd. Den kvarvarande spalten brukar benämnas restspalt.



Muskelkontakten i mjuka gommen leder ofta till att spalten i hårda gommen smalnar av. Vid 2-3 års ålder kan den då slutas med ett mindre ingrepp. Även här finns flera operationsmetoder beskrivna som kan tillämpas beroende på vilken form restspalten kommit att få.



Sammanfattningsvis är tvåstegsoperationens bärande idé att sluta gommen med så liten påverkan av tillväxtzonerna och med en så liten ärrbildning som möjligt. Härigenom skulle tillväxthämningen av överkåken kunna begränsas.

**Slutning av käkspalten vid genomgående LKG-spalt** Oavsett en- eller tvåstegsoperation av gommen sluts spalten i tandlisten, käkspalten, med en bentransplantation när mjölkänderna ersätts av de permanenta tänderna i spaltområdet. Detta sker vid 8-10 års ålder.

*Schematiska bilder tecknade av Henry Svensson*

## 2 Metoder och material

### 2.1 Frågeställning

Har enstegsoperation av gommen vid LKG totalt sett fördelar jämfört med tvåstegsoperation av gommen? Övriga frågeställningar i rapporten avser aspekter på etik, organisation och hälsoekonomi.

### 2.2 PICO och avgränsningar

Tabell 1. Beskrivning av studiens PICO<sup>1</sup>

PICO	
P	P1 <sub>a</sub> Enkelsidig LKG utan tilläggsdiagnoser (samsjuklighet) P1 <sub>b</sub> Enkelsidig LKG med tilläggsdiagnoser P2 <sub>a</sub> Isolerad gomspalt (hårda och mjuka gommen) utan tilläggsdiagnoser P2 <sub>b</sub> Isolerad gomspalt (hårda och mjuka gommen) med tilläggsdiagnoser P3 <sub>a</sub> Dubbelsidig LKG utan tilläggsdiagnoser P3 <sub>b</sub> Dubbelsidig LKG med tilläggsdiagnoser
I	Enstegsoperation av gommen
C	Tvästegsoperation av gommen (slutning av mjuka gommen före hårda gommen)
O	O1 Ansiktstillväxt, se faktaruta 2a O2 Talförmåga, se faktaruta 2b O3 Hörsel O4 Förekomst av fistel O5 Andra komplikationer relaterade till kirurgi O6 Hälsorelaterad livskvalitet O7 <sub>a</sub> Nyttjande av sjukhusresurser (kirurgi, avdelningsvård, mottagningsbesök med mera) O7 <sub>b</sub> Nyttjande av andra stödinsatser (sjukskrivning av vårdnadshavare etc.)

<sup>1</sup> PICO står på engelska för P=Patients/Population, I=Intervention, C=Comparison, O=Outcome (sv utfallsmått)



Tabell 2.

<b>Avgränsningar</b>	
Godkända studiedesigner	Kontrollerade studier; RCT eller icke-RCT av högst medelhög risk för bias, för syntesarbetet. Systematiska översikter tillika av max medelhög risk för bias.
Ålder, kön etc	Könsoberoende, operativ behandling ska vara inledd före två års ålder, två-stegsoperation ska vara genomförd senast vid fem års ålder.
Antal patienter	≥25 patienter i varje arm vid RCT eller icke-RCT (för att ingå i rapportens vetenskapliga tillförlitlighetsanalys).
Uppföljningstid	O1-O4, O7 ≥5 år, O5-O6 ingen tidsbegränsning. Om samma patient rapporteras för samma effektmått men vid olika tillfällen väljs den med längst uppföljning.
Bortfall	≥30% bortfall vid uppföljning leder till exklusion av studien.
Publikationsdatum	Efter 1970 för originallitteratur, efter 2005 för systematiska översikter.
Språk	Nordiska språk, engelska, tyska, franska för originaldata, nordiska språk eller engelska för HTA-rapporter.
Grå litteratur	Endast HTA-rapporter för denna publikationsform.

*Faktaruta 2. Utfallsmåtten ansiktstillväxt (2a) respektive talutveckling (2b)*

**2a, ansiktstillväxten** pågår från födseln till sena tonåren. Det är väldokumenterat att ärr efter kirurgiska korrekationer av spalten samt spalten i sig påverkar ansiktstillväxten och orsakar reducerad tillväxt av överkäken både framåt och på bredden. Detta kan resultera i olika felställningar av käkarna och tänderna. Ett korsbett innebär t.ex. en smal gom där överkåkens kindtänder biter innanför underkåkens kindtänder. Ett underbett innebär att överkäken är kortare än underkåken. Avvikelsena behöver oftast käkortopedisk och tandreglerande behandling under uppväxten. Underbett kan dessutom behöva käkkirurgisk korrektion i sena tonåren.

Ansiktstillväxten kan bedömas via olika mätningar och skattningar relaterade till ansiktsskelettet respektive tändernas positioner. På röntgenbilder i profil kan ansiktstillväxten bedömas med hjälp av mätningar av vinklar och avstånd inom och mellan käkarnas ben samt deras förhållande till skallbasen. De vanligaste använda måtten är vinkeln mellan över- och underkåkens främre benytter samt vinkeln mellan överkåksbenets främre yta mot skallbasplanet. Den kliniska betydelsen av vinklarnas förändringar får dock bedömas individuellt och sättas i relation till ansiktets utformning i övrigt och även tändernas positioner.

Ansiktstillväxten kan även bedömas utifrån tändernas positioner med hjälp av bettavgutningar i plast eller gips av överkäken och underkåken och tillsammans därmed av bettet. Bettet kan grupperas utifrån hur mycket bettet avviker från det normala. De två mest använda grupperingsindexen vid LKG analyserar bettet i alla tre rumsliga dimensioner och är indelade i grupperna 1-5. Grupp 1 har minst avvikande bett och minst eller inget behandlingsbehov. Grupp 5 har mest avvikande bett och därmed störst och mest komplicerat behandlingsbehov. Varje ökning i indexgrupp ger ökat behandlingsbehov och oftast längre och mer komplicerad behandling.

Det finns även en ofta använd klassificering där varje enskild tand bedöms i relation till motstående tandbåges tand i framåt-bakåt-led och i sidled d.v.s. i två dimensioner. Om tanden står rätt får den

värdet 0. Om överkäkstanden står längre framför underkäkstanden och utan kontakt får den värdet +1. Överkäkstandskär mot underkäkstandskär ("kant-i-kant") innebär värdet -1. Om överkäkstanden står lite innanför underkäkstanden blir värdet -2 och om den står mycket innanför blir värdet -3. Genom summering av värdena får man ett index som kan gälla antingen hela tandbågsrelationen eller delar därav. Ett stort negativt värde innebär som regel ett stort och komplicerat behandlingsbehov.

**2b, talutveckling** börjar redan när barnet är nyfött. En förutsättning för normal talutveckling är god hörsel. En annan förutsättning är välfungerande velofarynxfunktion, dvs en god förmåga att sluta passagen mellan mun- och näshåla med hjälp av mjuka gommen (velum) och svalgväggarna (farynx). Nedsatt velofarynxfunktion kan ge ökad nasal klang, s.k. hypernasalitet, hörbart nasalt luftläckage och trycksvag artikulation. För att kompensera för nedsatt velofarynxfunktion kan konsonantproduktionen flyttas till ett ställe bakom munhålan, t.ex. till stämbandsnivå. Sker luftläckaget genom en fistel (dvs en onaturlig kommunikation mellan två hålrum, i detta fall mellan mun- och näshåla) eller en restspalt i gommen eller tandlisten, kan konsonanter som normalt produceras i den främre delen av munhålan, t.ex. t och d, flyttas till ett ställe i bakre delen av munhålan, och realiseras som t.ex. k och g. Dessa artikulatoriska avvikelser kan kvarstå efter att läckaget mellan mun- och näshåla har åtgärdats kirurgiskt. Då kan det krävas logopedisk behandling för att komma till rätta med problemet.

Velofarynxfunktion är ett mått på den uppfattade tillstängningen av velofarynx under tal, och innebär en övergripande bedömning av hypernasalitet, hörbart nasalt luftläckage och tryckstyrka i artikulationen. Velofarynxfunktion kan skattas på en skala med skalstegen tillräcklig, marginellt otillräcklig och otillräcklig, och hypernasalitet kan skattas med skalstegen ingen, lätt, måttlig och kraftig. Otillräcklig velofarynxfunktion går i regel inte att förbättra med logopedisk behandling. Barn med otillräcklig velofarynxfunktion som efter utredning bedöms vara hjälpta av sekundär talförbättrande kirurgi erbjuds sådan. Procent korrekta konsonanter är ett mått där avdrag ges när ett artikulationsställe och/eller artikulationssätt byts ut mot ett annat. Procent korrekta konsonanter beräknas utifrån fonetiska transkriptioner (ljudenlig skrift) av konsonanter, som är särskilt känsliga för talavvikelser vid LKG, i ett ordtest utvecklat för bedömning av tal vid LKG. I LKG-registret anses 5-åringar med resultat som ligger maximalt -2 standardavvikelser under medelvärdet i normdata hos barn utan LKG ha åldersadekvat artikulation. Även hörbart nasalt luftläckage och trycksvag artikulation kan transkriberas fonetiskt. Skattningar av hypernasalitet i kombination med fonetiska transkriptioner har inom forskning använts för att beräkna ett sammansatt mått för velofarynxfunktionen, som omfattar delmåten hypernasalitet, hörbart nasalt luftläckage, trycksvag artikulation och talavvikelser bakom velofarynx.

## 2.3 Principer för HTA-analys

Rapportarbetet har följt HTA-metodik med utgångspunkt i SBU:s handbok (SBU 2017) och SBU:s metodbok (SBU 2020), Cochrane:s Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Cochrane Collaboration 2019) samt PRISMA-riktlinjerna (Moher et al. 2009, Page et al. 2020). En lokal modifiering (i excelformat) av den befintliga relevans-bedömningsmallen i SBU:s handbok (2014) användes som hjälpmedel, se appendix F. För bedömning av tillförlitligheten i det sammanvägda vetenskapliga underlaget gjordes en evidensgradering av effektmått enligt GRADE (Schünemann et al. 2013). Systematiska översiktsartiklar bedömdes med hjälp av ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews).

I alla beslutssteg i processen deltog minst två av projektets sakkunniga, oberoende av varandra. Eventuella meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande.

I syntesarbetet inkluderades endast kontrollerade originalstudier (RCT:er och icke-RCT:er), med låg eller måttlig risk för bias (systematiskt fel) (SBU 2020).

## 2.4 Litteratursökning

Sökstrategierna utformades av informationsspecialister på HTA Syd i samråd med projektets sakkunniggrupp och HTA-handledare. De systematiska litteratursökningarna utfördes under februari 2020 i databaserna Medline (via Ovid), Embase (via Ovid) och Cochrane Library. Fullständiga sökstrategier finns redovisade i appendix B. Baserat på granskning av titel och abstrakt gjorde två gruppmedlemmar, oberoende av varandra, ett första urval av artiklar som uppfyllde PICO:t. För detta ändamål användes sållningsverktyget Rayyan (<https://www.rayyan.ai>). Sakkunniggruppen relevansbedömde och kvalitetsgranskade återstående artiklar, först med hjälp av titel/abstrakt och i nästa steg bedömdes artiklarna i fulltext.

Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i databaserna Clinical Trials (U.S. National Library of Medicine) och International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO) vid flera tillfällen under projekttiden, senast 2022-02-11. Vidare gjordes sökningar efter HTA-rapporter på relevanta webbsajter, för detaljer se Appendix B. Kompletterande sökningar gjordes i Google Scholar och i referenslistor till relevanta artiklar.

Litteratursökningarna uppdaterades 2021-11-02 för att fånga upp artiklar som publicerats under projekttiden.

Inkluderade respektive exkluderade artiklar återfinns i appendix C och D.

## 2.5 Etiska aspekter

I rapportens diskussionsdel problematiseras översiktligt de generiska etiska aspekterna kring Att göra gott, Rättvisa, Autonomi och Fysisk/psykisk integritet. Vidare förs en diskussion kring LKG-specifika etiska aspekter för följande tre dilemman, Risk/nytta, Att inte skada och Undanträngningseffekter.

Den svenska prioriteringsplattformen består av tre hierarkiskt ordnade etiska principer: människovärdes-, behovs- och solidaritetsprinciperna, samt även av kostnadseffektivitetsprincipen. Vägledning för dessa principer har inhämtats från Hälso- och sjukvårdslagen (SFS 2017:30), Statens medicin-etiska råd (SMER), Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (Sandman 2014,

SBU 2014), Vårdens svåra val (Statens offentliga utredningar, SOU 1995:5) samt Regeringens proposition 1996/97:60.

Ovanstående har projektgruppen haft som grund till den etiska diskussionen och detta har reflekterats mot gruppens samlade kliniska erfarenhet.

Ulrik Kihlbom, medicinsk etiker, (se appendix A, projektorganisation) har konsulterats.

## **2.6 Organisation, praxisundersökning och hälsoekonomi**

### **2.6.1 Organisation**

Utifrån sakkunniggruppens samlade erfarenhet finns i resultatavsnitten en översiktlig beskrivning av LKG-patienternas väg genom den multidisciplinära högspecialiserade vården och det aktuella organisatoriska läget vid Sus. Detta analyseras och problematiseras i rapportens diskussionsavsnitt ur såväl ett nationellt som ett regionalt perspektiv.

### **2.6.2 Hälsoekonomi**

I resultatavsnittet om hälsoekonomiska aspekter redovisas studier som inkluderar information om resurs-utnyttjande kopplad till en- och tvåstegsoperation av gommen vid LKG. Sammanställningen diskuterar utifrån metod, resultat och slutsatser.

### **2.6.3 Praxisundersökning och kostnader för spaltoperationer**

Praxisundersökningen utgår från data som är registrerade i det nationella LKG-registret. Dessa data publiceras i LKG-registrets årsrapporter.

I registret registreras operativa åtgärder som utförs vid de olika LKG-centra samt uppföljningsdata om talutveckling och ansiktstillväxt. Det är också möjligt att registrera postoperativa insatser som ges på hemorten, exempelvis besök hos logoped och audionom, men täckningsgraden för dessa insatser är relativt låg.

Informationen om antal barn födda med LKG, antal utförda operationer och andel barn med sekundär gomkirurgi upp till 5 års ålder som presenteras i rapporten är hämtad från 2020-års LKG-rapport. Eftersom den aktuella patientgruppen är liten redovisas informationen i LKG-registrets årsrapport inte per årskull, utan för antal barn födda per rullande 5-årsintervall; barn födda 2009–2013, 2010–2014

samt 2011–2015. I HTA-rapportens huvudtext fokuseras på barn födda med enkelsidig LKG under 5-årsperioden 2010–2015 och som därmed är gamla nog att kunna följas upp till och med 5 års ålder. Grundinformation för barn födda med enkelsidig LKG under de två tidigare 5-årsintervallen redovisas i appendix F.

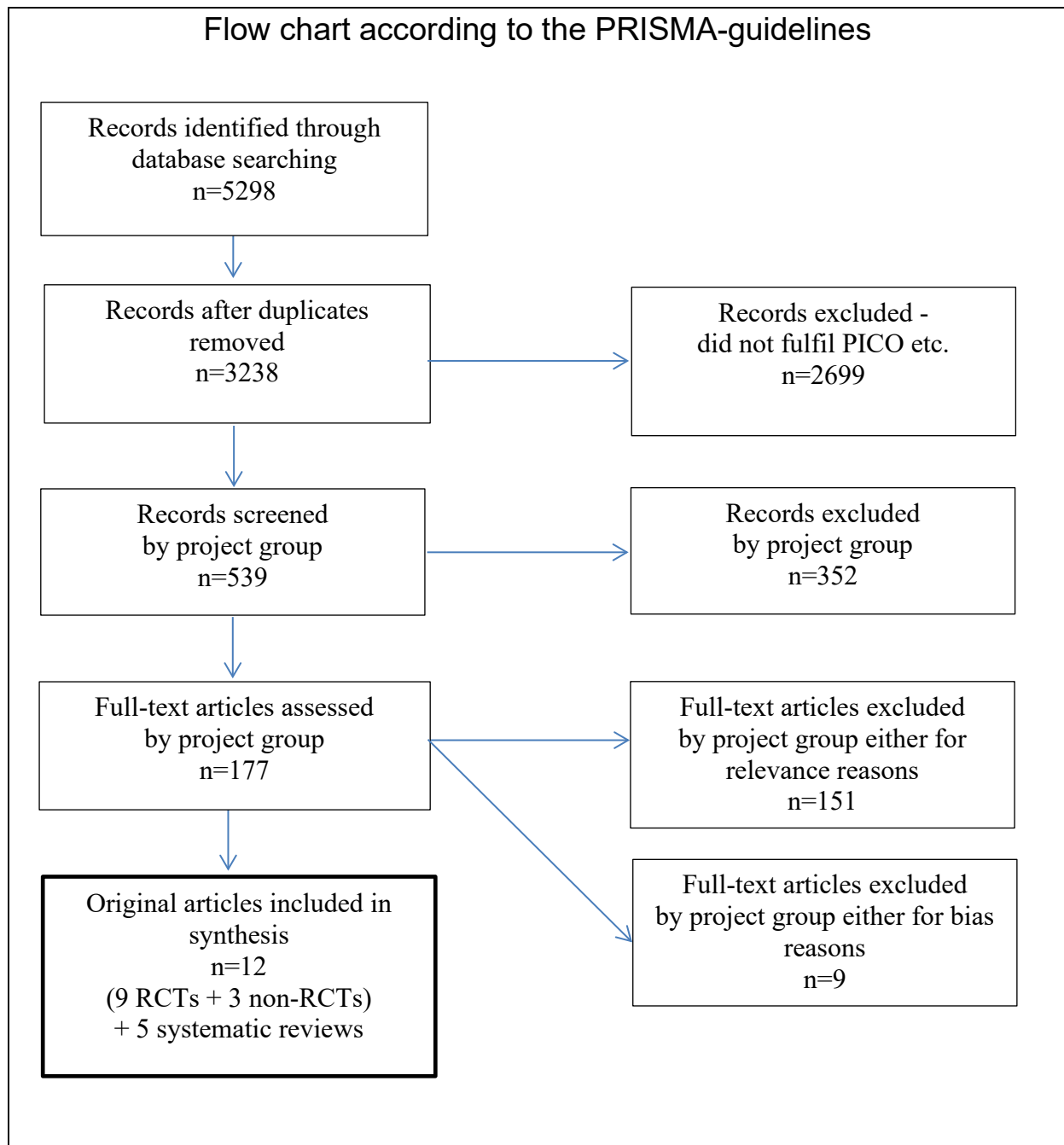
Information om kostnader för operationsvårdtillfällen för barn födda med enkelsidig LKG hämtades från databasen Kostnad Per Patient (KPP-databasen) som administreras av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR). Baserat på uppgifter om vårdkostnader för enskilda operationsvårdtillfällen för barn som opererats för enkelsidig LKG beräknades en genomsnittlig vårdkostnad för ett operationstillfälle som ägt rum före 5 års ålder för barn födda i de rullande 5-årsperioderna. Denna information, tillsammans med information från LKG-registrets årsrapport om genomsnittligt antal spaltrelaterade operationer före 5 års ålder, användes för att beräkna den totala kostnaden för de operationer de aktuella barnen genomgår före 5 års ålder. Detaljerad beskrivning av datamaterial och beräkningsmetoder återfinns i appendix F.

## 3 Resultat; samlad bedömning av klinisk evidens

### 3.1 Litteratursökning och urvalsprocess

I sökningarna identifierades totalt 5 298 artiklar, /2 192 från Medline (Ovid), 2713 från Embase (Ovid) samt 393 från Cochrane Library) varav 3 238 unika artiklar återstod efter dubblettkontroll. Efter borttagning av uppenbart irrelevanta artiklar återstod 539 som gick vidare till sakkunniggruppen för en första relevansbedömning baserad på titel och abstract. I detta moment gallrades 352 artiklar bort. Det kvarstod då 177 artiklar som sakkunniggruppen relevansbedömde med hjälp av fulltexter. 160 av dessa gallrades bort på relevansnivå eller vid kvalitetsgranskning. Av de 160 bedömdes 17 ha låg eller medelhög ”risk of bias”, 9 RCT:er (varav 7 från studien Scandcleft) och 3 icke-RCT:er. Därtill inkluderades 5 av de totalt 13 identifierade systematiska översikterna.

Inkluderade respektive exkluderade artiklar redovisas i appendix C & D. Inga relevanta pågående studier har identifierats.



*Figur 1 Flödesschema enligt PRISMA-riktlinjerna.*

## 3.2 Beskrivning av inkluderade artiklar

Syntes och graderad sammanvägning enligt GRADE (avsnitt 4.5) baseras på följande tolv originalstudier i ämnet.

Dessa tolv originalstudier som uppnådde medel- eller låg risk för bias vid granskningen bestod av tre stycken RCT:er varav en, Scandleft-projektet, har publicerat olika aspekter på sitt resultat i ett antal olika vetenskapliga arbeten. Sju av dessa har redovisat resultat relevanta för föreliggande rapport.

Ytterligare två RCT:er med medelhög risk för bias har identifierats. Sammanfattande data finns tabellerad i appendix F.

Tre vetenskapliga arbeten med icke randomiserad kontrollerad design och som hade som högst medelhög risk för bias har ingått i syntes- och analysarbetet, för detaljer, se tabell 2.

Samtliga studier är publicerade under en tidsperiod om 30 år, mellan 1990 och 2020. Studierna härstammar från Nordeuropa, Asien och Sydamerika. Totalt uppgår antalet studerade patienter till 1 339 stycken. Det finns välkända stora studier såsom Eurocleft och Americleft. Dessa studier har inte kunnat tas med då de inte uppfyller aktuellt PICO och/eller avgränsningar.

Nedan sammanfattningar av de inkluderade tolv studierna är översatta från engelska och formulerade på svenska av projektgruppen. Sammanfattningarna innehåller så gott som endast dataredovisning som har bärighet för föreliggande rapportens kliniskt fokuserade fråga, PICO och avgränsningar. Således har effektestimat för andra utfallsmått än de här aktuella utelämnats.

## 3.2.1 Originalartiklar

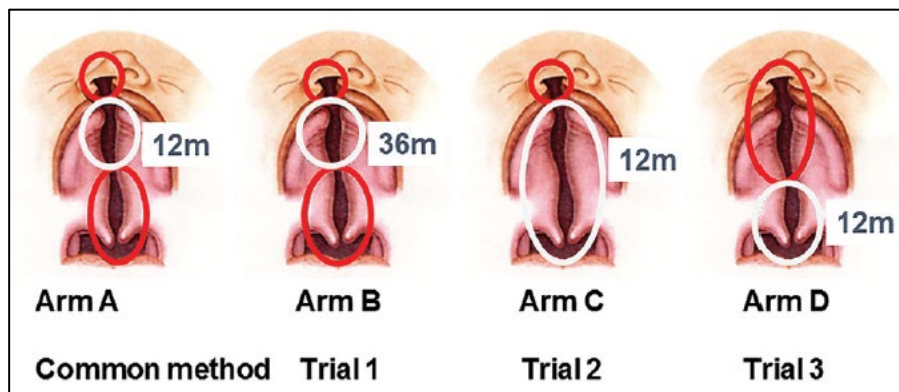
### 3.2.1.1 RCT:er baserade på Scandcleft-projektet

#### **Semb et al. 2017<sup>2</sup>**

Artikeln beskriver Scandcleft-projektets allmänna upplägg och bakgrund. Studien kan ses som tre separata multicenterstudier där tre olika interventionsarmar (armar B-D) jämförs med en jämförelsearm (arm A) som är gemensam för alla studier. I figur 2 visas de olika kirurgiska metoderna för respektive arm och i tabell 3 dess inbördes tidsintervaller mellan operationerna. De armar som faller inom aktuell rapportens PICO är arm A och arm C, vilka jämfördes i studie nummer 2. 448 barn med enkelsidig LKG-spalt utan tilläggsdiagnoser inkluderades i en öppen RCT. Studien genomfördes av tio behandlingscentra; tre i Sverige, två i Danmark, ett i Finland, två i Norge och två i Storbritannien. Primära effektmått var tal och ansiktstillväxt/tandutveckling vid fem års ålder. Sekundära effektmått var bla hörsel, symptomgivande fistlar, perioperativa komplikationer. Alla bedömare av utfall var blindade för behandlingsmetoden, dock inte de opererande kirurgerna.

---

<sup>2</sup> Denna originalartikel har i föreliggande rapport inte ingått i det regelrätta syntesarbetet. För att underlätta för rapportläsaren har projektgruppen ändå valt att låta artikeln ingå under rubriken "originalartiklar" då den avhandlar det vetenskapliga protokollet för hela Scandcleft-studien.



Figur 2. De olika kirurgiska metoderna för respektive arm i Scandcleft studien (Semb et al., 2017)

Tabell 3. Inbördes tidsintervaller mellan operationerna i Scandcleft-projektet.

Scandcleft-projektets operativa upplägg	Läpp	Hårda gommen	Mjuka gommen	En- eller två-stegsoperation
Kontrollintervention (A), gemensam för alla studierna.	3 - 4 mån	12 mån	3 - 4 mån	Två-steg
Studie #1: interventions-arm (B)	3 - 4 mån	36 mån	3 - 4 mån	Två-steg
Studie #2: interventions-arm (C)	3 - 4 mån	12 mån		En-steg
Studie #3: interventions-arm (D)	3 - 4 mån		12 mån	Omvänd två-stegsoperation

### Heliövaara et al. 2017, medelhög risk för bias

Studien är en del av Scandcleft-projektet och utvärderar ansiktstillväxten vid fem års ålder. Detta gjordes genom bedömningar av 5 year old index på bettavgutningar från 418 av de i Scandcleft inkluderade 448 barnen. Bedömningarna gjordes av 16 blindade ortodontister. Man såg inga signifikanta skillnader i utfallen mellan de olika behandlingsgrupperna, och drog slutsatsen att man utifrån detta inte kan konkludera att någon av de kirurgiska behandlingsmetoderna skulle ge bättre resultat än övriga. Man spekulerar kring att kirurgens erfarenhet av de olika metoderna kan påverka resultatet vad gäller ansiktstillväxten.

### Lohmander et al. 2017, medelhög risk för bias

Studien är del av Scandcleft och utvärderar talet vid fem års ålder. Detta gjordes genom perceptuell talanalys av ljud- och videoinspelningar från 391 av Scandcleft-projektets 448 patienter, och primära utfallsmått var velofarynxfunktion (VPC) och hypernasalitet. Bedömningarna gjordes av logopedier som var blindade för den kirurgiska behandlingen. Även antalet symptomgivande fistlar mättes. Man såg inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller de primära utfallsmåtten. Författarnas



konklusion blev att man inte ser några skillnader tydande på en fördel för endera operationsmetoden vad gäller utfallsmåttet tal. Antalet fistlar skiljde sig inte mellan rapportens behandlingsgrupper. Vidare diskuterar man om den opererande kirurgens erfarenhet av de olika metoderna kan påverka resultatet, och att effekterna av logopedisk behandling behöver dokumenteras och utvärderas standardiserat.

#### **Willadsen et al. 2017, medelhög risk för bias**

Denna delstudie i Scandleft-projektet utvärderar effektmåttet tal vid fem års ålder hos 391 av de i Scandleft inkluderade 448 patienterna. Talet utvärderades genom perceptuella talbedömningar av konsonantuttal. Bedömarna var logopedier och blindade för den kirurgiska behandlingsmetoden. Man mätte även antalet symptomgivande fistlar. Man såg inga signifikanta skillnader mellan grupperna. För rapportens relevanta behandlingsarmar blev författarnas slutsats att det uppnåddes likvärdiga resultat.

#### **Rautio et al. 2017, medelhög risk för bias**

Denna delstudie i Scandleft-projektet redovisar de kirurgiska resultaten i form av perioperativ blödning, infektion, symptomatiska fistlar och anesthesiologiska komplikationer. Scandleft-studiens samtliga 448 barn inkluderades. Vad gäller fistelbildning var uppföljningstiden fem år, det framgår inte i studien vem bedömaren var. Inga signifikanta skillnader i fistelfrekvens identifierades. Man såg signifikant fler luftvägskomplikationer i tvåstegsgruppen än i enstegsgruppen. För övriga utfallsmått förelåg inga signifikanta skillnader mellan de för denna rapport relevanta behandlingsgrupperna. Slutsatsen blev att fler luftvägskomplikationer verkar uppstå vid tidig slutning av mjuka gommen och att resultaten verkar påverkas negativt när opererande kirurg inte är van vid operationsmetoden, men att det på det stora hela inte föreligger några större skillnader mellan operationsmetoderna när respektive metod utförs av en van kirurg.

#### **Lundeborg-Hammarström et al. 2019, medelhög risk för bias**

Detta var en subgruppsanalys av Scandlefts studie 2 (armarna A och C) där man undersökt talet vid fem års ålder. 112 barn inkluderades. Talet utvärderades avseende velofarynxfunktion och konsonantuttal. Man mätte även antalet fistlar. Tröskelvärden för hörsel och frekvens av sekundär talförbättrande kirurgi bedömdes också, men för det förstnämnda hade man ett stort bortfall och det sistnämnda ingår inte i aktuell rapportens PICO. Signifikanta skillnader förelåg vid jämförelse av specifika centra, men inga signifikanta skillnader sågs mellan de två behandlingsregimerna. Man konkluderade att talresultaten överlag var suboptimala, men att inga skillnader sågs mellan de två behandlingsarmarna och att operation av gommen i ett eller två steg inte påverkar utfallsmåttet tal vid fem års ålder.

### **Karsten et al. 2020, medelhög risk för bias**

I denna studie, som är en del av Scandcleft, gjordes en uppföljning av ansiktstillväxten vid åtta års ålder. 428 av Scandclefts totalt 448 inkluderade barn ingick i denna uppföljning där ansiktstillväxten mättes med modifierat Huddart och Bodenham-index på bettavgjutningar. Bedömningarna gjordes av fyra blindade ortodontister. Inga statistiskt signifikanta skillnader i ansiktstillväxt uppmättes. Författarna drar slutsatsen att inga skillnader sågs mellan de olika behandlingsmetoderna vad gäller bettrelationerna som mått på ansiktstillväxten vid åtta års ålder.

### **Küseler et al. 2020, medelhög risk för bias**

I denna delstudie i Scandcleft-projektet gjordes en uppföljning av ansiktstillväxten vid åtta års ålder med cefalometrisk mätning av överkäken. Totalt inkluderades mätningar på 401 av de 448 patienter som inkluderats i Scandcleft-studien. Mätningarna gjordes av en blindad observatör. Man såg inga signifikanta skillnader mellan grupperna och slutsatsen blev att val av operationsmetod och ålder vid operation inte verkar påverka överkåkens tillväxt.

## **3.2.1.2 Övriga RCT:er**

### **Pereira et al. 2018, medelhög risk för bias**

En randomiserad klinisk studie från Brasilien som berör ansiktstillväxt och fistelbildning. 32 patienter med enkelsidig LKG-spalt opererades med ett två-stegsförfarande gällande gommen vid 11 respektive 39 månaders ålder. 30 patienter opererades med ett en-stegsförfarande vid 12 månaders ålder. Uppföljning ägde rum vid 55-57 månaders ålder. Ansiktstillväxten utvärderades av blindade bedömare genom 5-year-old-index på bettavgjutningar. Hur man bedömde förekomst av fistel framgår ej. Man noterade att patienterna i tvåstegsgruppen hade ett signifikant bättre 5-year-old-index än patienterna i enstegsgruppen. Skillnaden beträffande fistlar var inte statistiskt signifikant. Man konstaterar att trots att tvåstegsförfarandet för gomslutningen gav bättre resultat gällande ansiktstillväxten ur ett bettrelationsperspektiv så behöver andra behandlingsprotokoll undersökas och fynden bekräftas av andra forskare. Även samhällets kostnader för ”nya” behandlingskoncept bör beaktas.

### **Reddy et al. 2018, medelhög risk för bias**

Denna studie är en randomiserad klinisk studie från Indien där utfallsmåtten är tal och fistelbildning. 100 barn med enkelsidig LKG-spalt inkluderades i studien och randomiserades till gomslutning i ett eller två steg. Enstegsförfarandet innebar operation vid 12-13 månaders ålder medan tvåstegsförfarandet innebar operation vid 12-13 respektive 24-25 månaders ålder. Fistelförekomst utvärderades genom klinisk undersökning av opererande kirurg vid tre års ålder. Fanns då inga tecken

till fistel frågade man vårdnadshavarna om patienten hade problem med vätskeläckage genom näsan, och om detta var fallet använde man en sond för att bekräfta förekomsten av fistel. Vad gäller talet bedömdes eventuell hypernasalitet genom perceptuell talbedömning av två blindade logopedier. Man såg inga signifikanta skillnader mellan grupperna vad gäller fistelfrekvens. Tillika förelåg inga signifikanta skillnader vid den perceptuella talbedömningen. Man konkluderar att fistelfrekvensen och utfallet av perceptuell talbedömning är desamma.

### 3.2.1.3 Andra studietyper (icke-RCT:er)

#### **Jakobsson och Pontén, 1990, medelhög risk för bias**

I en svensk retrospektiv kohortstudie inkluderades 237 patienter med genomgående LKG-spalt alternativt isolerad gomspalt. 128 hade opererats med enstegsslutning av gommen och 109 med tvåstegsslutning. Tvåstegsförfarandet justerades under inklusionsperioden. En journalgenomgång gjordes avseende kirurgiska komplikationer och fistelfrekvens. Någon hypotesprövande signifikanstestning utfördes ej, man noterar en numerisk fördel för tvåstegsgruppen vad gällde fistelfrekvens och behov av blodtransfusion. Författarna konkluderade att man baserat på resultaten inte kan fastslå vilket förfarande som är bäst, att behov av bl.a. transfusion inte ska styra vilket förfarande som används samt att en helhetsbild krävs.

#### **Vedung, 1995, låg risk för bias**

Retrospektiv kontrollerad studie från Uppsala avseende talförbättrande velofarynxlambåplastiker, vilket inte ingår i aktuell rapportens PICO. Man har dock även utvärderat antalet fistlar vid sex års ålder. Enstegsförfarande tillämpades 1962 - 1976, tvåstegsförfarande 1977 - 1986. I enstegsgruppen utfördes gomslutningen vid 2 år. I tvåstegsgruppen sjönk operationsåldrarna från 1,5 + 5 år 1978 till 0,5 + 2 år 1985. 548 patienter fanns tillgängliga, 520 kvarstod efter exklusionskriterier, 328 i enstegsgruppen och 192 i tvåstegsgruppen. Såväl enkelsidig LKG-spalt, dubbelsidig LKG-spalt som isolerad gomspalt inkluderades och fördelningen var relativt jämn i de båda behandlingsgrupperna. Kön fördelningen avvek något inom grupperna. Fistelfrekvensen mättes som antal opererade fistlar vid sex års ålder. Man såg signifikant fler fistlar i enstegsgruppen vid enkelsidig LKG-spalt, och samtidigt fler i tvåstegsgruppen vid isolerad gomspalt. De slutsatser som dras berör inte fistelfrekvensen utan endast förekomsten av velofarynxlambåplastik.

#### **Mikoya et al. 2015, låg risk för bias**

I en japansk, prospektiv, singelcenter, icke-randomiserad kontrollerad studie (icke-RCT) jämfördes en- och tvåstegsoperation vid behandling av enkelsidig LKG-spalt. 81 patienter inkluderades mellan åren 1995 och 2006, 13 av dessa exkluderades. Av de kvarvarande 68 patienterna opererades 31 med

tvåstegsoperation och 37 med enstegsoperation. Tandavtryck togs vid fem års ålder och tandlistens förhållanden utvärderades med hjälp av 5-year-old-index av fyra bedömare samt Huddart och Bodenham-index av två bedömare. Bedömarna var blindade för den kirurgiska behandlingen. Primärt effektmått var skillnader i tandlistens förhållanden. Inga signifikanta skillnader i medelresultaten för 5-year-old-index sågs mellan grupperna. Man såg att tvåstegsgruppen hade bättre resultat för molarernas (kindtändernas) relationer än enstegsgruppen, mätt med Huddart och Bodenham-index. Slutsatsen som drogs är att sidledstillväxten var bättre i tvåstegsgruppen, men att ingen skillnad sågs vad gäller tillväxten i längsled.

### **3.2.2 Systematiska översikter**

Fem av samtliga identifierade systematiska översikterna befanns vara både relevanta och ha låg risk för bias enligt ROBIS (se appendix F för tabellerad sammantagen bedömning, tabell 4, avsnitt 3.3.8 för dikotomiserade resultat). Studierna är publicerade under perioden 2014-2019, fyra kommer från Västeuropa och Nordamerika och den femte från Sydamerika.

För effektmåttet ansiktstillväxt, mätt cefalometriskt, kunde varken Kappen et al. (2018) eller Salgado et al. (2019) identifiera signifikanta skillnader. För effektmåttet postoperativ fistelförekomst (mätt som alla fistlar) kunde inga skillnader säkerställas (Hardwicke et al. 2014 och Tache et al. 2019), i Stein et al. (2019) systematiska översikt förelåg en signifikant skillnad till förmån för enstegsoperationen.

## **3.3 Resultat från inkluderade artiklar**

Nedan följer en sammanfattning av de studier som inkluderats avseende de specifika utfallsmåtten och fynden i dessa. Ingen metaanalys har gått att genomföra, bakgrunden till detta beskrivs för respektive utfallsmått. Analysen avser patientgruppen med enkelsidig LKG-spalt utan tilläggsdiagnoser (P1a), i de fall då inget annat anges. Detta då den stora majoriteten av studierna endast berör denna patientgrupp.

### **3.3.1 Utfallsmått O1: ansiktstillväxt**

Efter kvalitetsgranskning kvarstod fem studier. Man använde olika metoder för att mäta ansiktstillväxt; cefalometrisk mätning (Küseler et al. 2020), (modifierat) Huddart-Bodenham-index (Karsten et al. 2020, Mikoya et al. 2015) och 5-year old index (Heliövaara et al. 2017, Mikoya et al. 2015, Pereira et al. 2018). Tre studier var RCT:er inom Scandleft-projektet (Küseler et al. 2020, Karsten et al. 2020, Heliövaara et al. 2017) och avser samma patientmaterial, en är en fristående RCT-studie (Pereira et al. 2018), och en är en jämförande kohortstudie (Mikoya et al. 2015). I samtliga publikationer presenteras medelvärden/medianer, spridnings- och antal patienter i de olika grupperna. I

några av studierna presenterar man distributioner, ibland som faktiska tal och ibland som procentandelar. En sammanvägd bedömning av studierna, där man slår samman samtliga patienter opererade i ett respektive två steg, skulle kunna identifiera en statistiskt säkerställd skillnad genom ett större n-tal i bägge grupperna. Detta medför dock flera olika svårigheter. För det första presenteras inga individdata, och endast några av studierna presenterar distributioner (exempelvis antal patienter som uppnår respektive resultat i Huddart-Bodenham-index på en skala 1-5). Detta gör att det inte är möjligt att veta hur många patienter som uppnådde ett visst resultat i flera av studierna. För det andra finns samma patienter med i flera olika studier i Scandleft-projektet (Küseler et al. 2020, Karsten et al. 2020, Heliövaara et al. 2017), och man skulle därför behöva inkludera varje patient endast en gång med en sammanslagen bedömning av de olika mätmetoderna för varje patient, vilket inte är möjligt då data presenteras på grupp-nivå. För det tredje mäts utfallsmåttet ansiktstillväxt med flera olika metoder i de inkluderade studierna, och det är inte möjligt att jämföra ett resultat uppmätt med en viss metod med ett uppmätt med en annan metod. Slutligen föreligger ett problem vad gäller minimal clinical important difference (MCID), alltså hur stor en uppmätt skillnad mellan grupperna behöver vara för att räknas som kliniskt relevant. Även om man hypotetiskt skulle jämföra de inkluderade patienternas resultat med tillväxten hos barn utan spalt finns det ingen vedertagen gräns för när man ska se tillväxten som ”bra”. Sammantaget gör detta att det inte går att applicera metaanalysmetodik på detta material. I stället illustreras studiernas resultat var för sig i tabell 4, avsnitt 3.3.8. Där går att utläsa att man i Pereira:s RCT från 2018 såg en fördel för tvåstegsgruppen vad gäller ansiktstillväxten, I Mikoya:s icke-RCT från 2015 såg man att ansiktstillväxten mätt sidledes talade för tvåstegsoperationen, medan längsledestillväxten kunde inte påvisa något samband mellan operationsstrategierna. De andra tre studierna påvisade inga skillnader mellan grupperna. Slutsatsen blir, att vid en narrativ sammanvägning av studierna, inte föreligger några entydiga skillnader mellan operationsmetoderna vad gäller ansiktstillväxt.

### **3.3.2 Utfallsmått O2: talförmåga**

Vad gäller talförmåga återstod fyra studier efter kvalitetsgranskning. Två var RCT-studier från Scandleft-projektet (Willadsen et al. 2017, Lohmander et al. 2017), en var en subgruppsanalys på Scandleft-materialet (Lundeborg-Hammarström et al. 2020) och en var en fristående RCT-studie (Reddy et al. 2018). Samtliga studier använder sig av perceptuell talanalys, men de inkluderade dimensionerna av denna analys skiljer sig något. Följande mått används: velofarynxfunktion (Lohmander et al. 2017, Lundeborg-Hammarström et al. 2020), hypernasalitet (Lohmander et al. 2017, Reddy et al. 2018), konsonantuttal (Willadsen et al. 2017, Lundeborg-Hammarström et al. 2020). I några av studierna mäter man nasalt luftläckage med nasometer, vilket vi dock bedömer är ett utfallsmått som är underlägset perceptuell talanalys, med avseende på klinisk relevans. Då Scandleft-studierna utgår från samma patientpopulation finns ingen möjlighet att slå samman studierna till en

större metaanalys för att öka n-talet, då detta skulle innebära att varje patient räknas mer än en gång. Reddy et al. (2018) berör ett annat material, men data presenteras endast på gruppnivå. Det blir således inte möjligt att slå samman resultaten i de olika studierna för att öka n-talet, vilket skulle krävas för att möjliggöra en metaanalys. Man ser signifikant fler ”retracted oral errors”, vilket är en del av analysen av konsonantuttal, i Willadsen et al. (2017) men inga andra skillnader mellan grupperna i någon av de inkluderade studierna (tabell 4). Slutsatsen blir att det inte föreligger några övergripande signifikanta skillnader mellan enstegs- och tvåstegsförfarande i de olika studierna vad gäller talförmågan

### **3.3.3 Utfallsmått O3: hörsel**

Inga studier faller inom rapportens PICO och begränsningar avseende utfallsmåttet hörsel, det finns alltså inga tillgängliga studier för att möjliggöra en bedömning av detta utfallsmått.

### **3.3.4 Utfallsmått O4: fistlar**

Vad gäller fistelfrekvens inkluderas åtta studier. Tre är RCT:er som ingår i Scandleft-projektet Lohmander et al. 2017, Rautio et al. 2017 och Willadsen et al. 2017. Lundeborg-Hammarström et al. 2020 är en subgruppsanalys på Scandleft-materialet. Reddy et al. (2018) och Pereira et al. (2018) är fristående RCT-studier. De två svenska studierna Vedung (1995) samt Jakobsson och Pontén (1990) är icke-RCT:er, den sistnämnda utan statistiska analyser. Metoderna för att mäta fistelfrekvens varierar, i fyra studier rapporterar man antalet opererade fistlar, i tre alla upptäckta fistlar och i en har man inte definierat hur man mätt fistelfrekvensen. Samma problem vad gäller en eventuell metaanalys föreligger för detta utfallsmått som för övriga utfallsmått. En stor del av patienterna är inkluderade i flera studier, nämligen Scandleft-studierna. De varierande metoderna för att rapportera fistelfrekvensen gör det också omöjligt att genomföra en tillförlitlig matematisk sammanvägning. Av dessa anledningar rapporteras fynden för respektive studie för sig i tabell 4, avsnitt 3.3.8. Majoriteten av studierna visar inga skillnader mellan de två operationsstrategierna. I Vedung (1995) ser man dock en fördel för tvåstegsgruppen bland patienter med enkelsidig LKG-spalt, och för enstegsgruppen bland patienter med isolerad gomspalt. Slutsatsen som dras är att det inte kan påstås föreligga några tydliga skillnader mellan de två operationsstrategierna i stort. Nämnas bör är att Vedung (1995) och Jakobsson och Pontén (1990) är de enda två studierna (inkluderat alla utfallsmått) som inkluderat patienter från någon annan patientgrupp än enkelsidig LKG-spalt.

### **3.3.5 Utfallsmått O5: andra komplikationer relaterade till kirurgi**

Två studier som rapporterar andra komplikationer relaterade till kirurgi har inkluderats. Rautio et al. (2017) är en RCT som rapporterar perioperativ blödning, infektioner och anestesikomplikationer

(inklusive luftvägskomplikationer som man redovisar separat) och som är en del av Scandleft-projektet. Pontén och Jakobsson (1990) rapporterar infektioner, blödningsvolym och behov av blodtransfusion i sin kontrollerade, dock utan statistisk analys. Mätningen av blödningsvolymen är inte välbeskriven, ej heller rapporteras data på individnivå. Sammantaget omintetgör detta en sammanvägning av resultaten för detta effektmått. Anestesikomplikationer rapporteras endast i Rautios studie och man ser signifikant fler luftvägskomplikationer för patienterna opererade i två seanser. Dock ser man inga skillnader vad gäller övriga anesthesiologiska komplikationer. Postoperativa infektioner rapporteras i bägge studierna, men redovisningen i Jakobsson och Ponténs studie är otydlig vilket gör att det inte är möjligt att göra en sammanvägd analys. Resultaten redovisas för respektive studie i tabell 4 Slutsatsen blir att man i endast en studie ser signifikant fler luftvägskomplikationer för tvåstegsgruppen, men att man i övrigt inte ser några skillnader mellan grupperna.

### **3.3.6 Utfallsmått O6: hälsorelaterad livskvalitet**

Inga studier faller inom rapportens PICO och begränsningar avseende utfallsmåttet hälsorelaterad livskvalitet, det finns alltså inga studier tillgängliga för att möjliggöra en bedömning av detta utfallsmått.

### **3.3.7 Utfallsmått O7: resursnyttjande på sjukhus och andra stödinsatser**

Generellt föreligger inte några tyngre hälsoekonomiska utfallsmått, såsom cost/benefit-analys eller motsvarande, rapporterade i det befintliga publicerade materialet. För resultat avseende detta effektmått hänvisas till avsnitt 5 i rapporten.

### 3.3.8 Resultat för dikotoma utfall

Tabell 4

Dikotomiserad utfallstabell för aktuella effektmått redovisat per studie					
Studier med original data och systematiska översikter, huvudsaklig pat-kategori P1a		lakttagen skillnad talande för ensteg ("I")	Signifikant skillnad mellan grupperna?	lakttagen skillnad talande för tvåsteg ("C")	Använda måttstock(ar) för effektmåttet
<b>O1; ansiktstillväxt (se faktaruta 2a)</b>					
Karsten et al., 2020	Originaldata, S-cleft		nej		HB-index
Heliövaara et al., 2017	Originaldata, S-cleft		nej		5 year old index
Kuseler et al., 2020	Originaldata, S-cleft		nej		cefalometrisk mätning
Mikoya et al., 2015	Originaldata		nej		HB-index och 5 year old index, längsledstillväxt
Mikoya et al., 2015	Originaldata		ja	ja	HB-index och 5 year old index, sidledstillväxt
Pereira et al., 2018	Originaldata		ja	ja	5 year old index
Kappen et al., 2018	Systematisk översikt		nej		cefalometrisk mätning
Salgado et al., 2019	Systematisk översikt		nej		cefalometrisk mätning
<b>O2; talförmåga (se faktaruta 2b)</b>					
Lundborg-H. et al., 2020	Originaldata, S-cleft		nej		percept. talanalys, velof.funktion, konsonantuttal
Willadsen et al., 2017	Originaldata, S-cleft		nej		percept. talanalys, konsonantuttal
Lohmander et al., 2017	Originaldata, S-cleft		nej		percept. talanalys, hypernasalitet, velofarynxfunktion
Reddy et al., 2018	Originaldata		nej		percept. talanalys, hypernasalitet
<b>O3; hörsel</b>					
Inga studier					
<b>O4; fistelförekomst</b>					
Lundborg-H. et al., 2020	Originaldata, S-cleft		nej		opererade fistlar
Lohmander et al., 2017	Originaldata, S-cleft		nej		opererade fistlar
Rautio et al., 2017	Originaldata, S-cleft		nej		opererade fistlar
Jacob. & Pont. et al., 1990	Originaldata, S-cleft		nej		alla fistlar
Willadsen et al., 2017	Originaldata, S-cleft		nej		opererade fistlar
Reddy et al., 2018	Originaldata		nej		alla fistlar
Pereira et al., 2018	Originaldata		nej		ej angivet
Vedung 1995 (för P1a)	Originaldata		ja	ja	alla fistlar
Vedung 1995 (för P2a)	Originaldata	ja	ja		alla fistlar
Hardwicke et al., 2014	Systematisk översikt		nej		alla fistlar
Tache et al., 2019	Systematisk översikt		nej		alla fistlar
Stein et al., 2019	Systematisk översikt	ja	ja		alla fistlar
<b>O5; andra kompl. relaterade till kirurgi</b>					
Rautio et al., 2017	Originaldata, S-cleft	ja	ja		luftvägskomplikationer
Rautio et al., 2017	Originaldata, S-cleft		nej		total blödningsvolym, infektion
Jacob. & Pont. et al., 1990	Originaldata		nej		transfusionsbehov, infektion, blödning
<b>O6; HQoL</b>					
Inga studier					

I ett försök att översiktligt åskådliggöra resultaten från de ingående artiklarna har resultaten dikotomiserats och grupperats utifrån effektmått. Om en studie fann en signifikant skillnad mellan PICO:ts "I" och "C" för ett effektmått så markerades mittkolumnen med ett grönt ja, om inte med ett rött nej. Vid eventuell fördel mot "I" eller "C" så markerades det med ett grönt ja och placerades till vänster om mittkolumnen för "I" eller till höger för "C".



## 3.4 Evidensgradering

Evidensgradering av den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda resultatet har gjorts enligt GRADE:

Tabell 5a.

Bedömning av vetenskaplig tillförlitlighet enl GRADE										
Patkategori: P1a; enkelsidig gomsplatt utan tilläggsdiagnos		Utfallsmått: ansiktstillväxt, O1			Totalt antal studier: 3 st; ScandCleft studien* (RCT), Periera 2018 (RCT) och Mikoya (icke-RCT)			Totalt antal pat: 149+62+68=279 st		
GRADE domäner:	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad	
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning		
<b>Konsensus</b>		-1 p	0	0	0	-1 p	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Begränsad (⊕⊕) tillförlitlighet mellan "I" vs "C" avseende "O1" för "P1a".									
Kommentarer för sänkande/höjande faktorer	Avdrag gjorts med 1 poäng i domänerna kvalitet och publikationssnedvridning pga: samtliga ingående studier hade ej mer än medelhög kvalitet och kom från få forskargrupper, inga höjande faktorer identifierade.									
Sammanfattande medicinsk slutsats och GRADE-nivå	Den utvärderade vetenskapen talar för att det inte föreligger någon säkerställd skillnad mellan behandlingsmetoderna för utfallsmåttet ansiktstillväxt. Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad (⊕⊕).									
Patkategori: P1a; enkelsidig gomsplatt utan tilläggsdiagnos		Utfallsmått: talförmåga, O2			Totalt antal studier: 2 st; ScandCleft studien* (RCT) och Reddy 2018 (RCT)			Totalt antal pat: 112+100=212 st		
GRADE domäner:	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad	
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning		
<b>Konsensus</b>		-1 p	0	0	0	-1 p	0	0	0	⊕⊕ begränsad
GRADE slutsats utifrån PICO	Begränsad (⊕⊕) tillförlitlighet mellan "I" vs "C" avseende "O2" för "P1a".									
Kommentarer för sänkande/höjande faktorer	Avdrag gjorts med ett i domänerna kvalitet och publikationssnedvridning pga: samtliga ingående studier hade ej mer än medelhög kvalitet och kom från få forskargrupper, inga höjande faktorer identifierade.									
Sammanfattande medicinsk slutsats och GRADE-nivå	Den utvärderade vetenskapen talar för att det inte föreligger någon säkerställd skillnad mellan behandlingsmetoderna för utfallsmåttet talförmåga. Den vetenskapliga tillförlitligheten för detta är begränsad (⊕⊕).									
Patkategori: P1a; enkelsidig gomsplatt utan tilläggsdiagnos		Utfallsmått: hörsel, O3			Totalt antal studier: inga studier			Totalt antal pat: 0 st		
GRADE slutsats utifrån PICO	Ej bedömbart, inga studier identifierade inom PICO:s begränsningar, Willadsen et al 2017 från ScandCleft rapporter detta utfallsmått, pga högt bortfall föll publikationen bort pga alltför högt bortfall.									

Redovisning och motivering och det sammanvägda underlaget för den vetenskapliga tillförlitligheten enligt GRADE för utfallsmåtten ansiktstillväxt, talförmåga och hörsel samt den sammanfattande medicinska slutsatsen.\*Scandcleft-projektet redovisar ansiktstillväxt i 3 studier: Karsten 2020, Kuseler 2020 och Heliovaara 2018. Endast den av dessa studier som redovisar flest patienter har använts vid GRADE värderingen. ° Scandcleft redovisar talförmåga i tre studier: Lundborg-Hammarström 2020, Willadsen 2017 och Lohmander 2017. Endast den av dessa studier som redovisar flest patienter har använts vid GRADE värderingen.

Tabell 5b.

Bedömning av vetenskaplig tillförlitlighet enl GRADE - fortsättning									
<b>Patkategori:</b> P1a; enkelsidig gomsplatt utan tilläggsdiagnos	<b>Utfallsmått:</b> fistelbildning O4			<b>Totalt antal studier:</b> 5 st; ScandCleft studien <sup>^</sup> (RCT), Reddy 2020 (RCT), Pereira 2018 (RCT), Jacobsson Ponten 1990 (iRCT), Vedung 1995 (iRCT)			<b>Totalt antal pat:</b> 151+100+62+114 (P1a)+210 (p1a)=637 st		
GRADE domäner:	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
<b>Konsensus</b>	-1 p	0	0	0	0	0	0	0	⊕⊕⊕ måttlig
GRADE slutsats utifrån PICO	Måttlig (⊕⊕⊕) tillförlitlighet mellan "I" vs "C" avseende "O4" för "P1a".								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag gjorts med 1 i kvalitets domänen pga att den genomgående sammanfattande kvalitets bedömningen var medelgod, för övriga domäner uppvägs tillkortakommanden med att antalet studier, forskargrupper och patienter är fler, utfallsvariabeln är mer robust. Inga höjande faktorer identifierade.								
Sammanfattande medicinsk slutsats och GRADE-nivå	Det föreligger inte någon säkerställd skillnad mellan behandlingsmetoderna avseende posteoperativ fistelförekomst. Den vetenskapliga tillförlitligheten detta är måttlig (⊕⊕⊕).								
<b>Patkategori:</b> P1a; enkelsidig gomsplatt utan tilläggsdiagnos	<b>Utfallsmått:</b> andra komplikationer relaterade till kirurgi, O5			<b>Totalt antal studier:</b> 2 st; ScandCleft studien** (RCT) och Jacobsson Ponten 1990 (iRCT)			<b>Totalt antal pat:</b> 151+114 (P1a)=265 st		
GRADE domäner:	Sänkande faktorer					Höjande faktorer			Total evidensgrad
	Kvalitet	Samstämighet & överensstämmelse	Överförbarhet & relevans	Precision i data	Publikations snedvridning	Effektstorlek	Dos-respons samband	Effektunderskattning	
<b>Konsensus</b>	-1 p	-1 p	0	0	-1 p	0	0	0	⊕ otillräcklig
GRADE slutsats utifrån PICO	⊕⊕äcklig (⊕) tillförlitlighet mellan "I" vs "C" avseende "O5" för "P1a".								
Kommentarer för sänkade/höjande faktorer	Avdrag har gjorts pga få studier, olika utfallsmått, låg samstämighet, inga höjande faktorer identifierade. Den sammanvägda vetenskapliga tillförlitligheten är otillräcklig (⊕).								
Sammanfattande medicinsk slutsats och GRADE-nivå	Det är inte möjligt uttala sig om eventuella skillnader mellan behandlingsmetoderna för utfallet andra kirurgiska komplikationer.								
<b>Patkategori:</b> P1a; enkelsidig gomsplatt utan tilläggsdiagnos	<b>Utfallsmått:</b> hälsorelaterad livskvalitet, O6			<b>Totalt antal studier:</b> inga studier			<b>Totalt antal pat:</b> 0 st		
GRADE slutsats utifrån PICO	Ej bedömbart, inga studier identifierade inom PICO:s begränsingar.								

Evidensgradering enligt GRADE av den vetenskapliga tillförlitligheten för det sammanvägda vetenskapliga resultatet för utfallsmåtten fistelbildning, andra komplikationer relaterade till kirurgi och hälsorelaterad livskvalitet samt den sammanfattande medicinska slutsatsen. <sup>^</sup> Scandcleft-projektet redovisar effektmåttet fistelbildning i fyra studier: Lohmander 2017, Lundborg-Hammarström 2020, Willadsen 2017 och Rautio 2017. Endast den av dessa studier som redovisar flest patienter har använts vid GRADE värderingen. <sup>\*\*</sup> Scandcleft redovisar för andra komplikationer relaterade till kirurgi i en studie, Rautio 2017.

## 4 Sammanställning av kunskapsläget

Den utvärderade vetenskapen som redovisas i rapporten påvisar att det inte föreligger någon säkerställd skillnad för de undersökta och utvärderingsbara effektmåtten mellan de två olika

behandlingsmetoderna avseende enkelsidig LKG utan samsjuklighet. Detta innebär att ingen av metoderna är att föredra framför den andra.

Detta baseras på ovan resultatredovisning från originaldata vars sammanvägda vetenskapliga tillförlitlighet utvärderats med GRADE, detta är sammanfattat i tabell 4 och 5. I korthet kan detta sammanfattas per effektmått enligt följande: Den utvärderade vetenskapen talar för att det inte föreligger någon säkerställd skillnad mellan behandlingsmetoderna för de två centrala utfallsmåtten ansiktstillväxt och talförmåga. Den vetenskapliga tillförlitligheten för dessa är begränsad ( $\oplus\oplus$ ). Det föreligger inte någon säkerställd skillnad mellan behandlingsmetoderna avseende postoperativ fistelförekomst. Den funna vetenskapliga tillförlitligheten detta är måttlig ( $\oplus\oplus\oplus$ ). För utfallsmåttet andra kirurgiskt relaterade komplikationer är det vetenskapliga underlaget otillräckligt ( $\oplus$ ). Det är således inte möjligt att uttala sig om eventuella skillnader mellan behandlingsmetoderna ur detta perspektiv. För effektmåtten hörsel och hälsorelaterad livskvalitet finns inga studier av tillräcklig kvalitet för att möjliggöra en bedömning inom ramen för denna rapport PICO och avgränsningar.

Resultaten från de systematiska översikterna som haft tillräckligt låg risk för snedvridning har reflekterats mot aktuella resultat från originalstudierna. Vidare diskuteras om det kan, eller bör, föreligga andra aspekter än de medicinska som kan ligga till grund för val av operationsstrategi. Se nedan diskussion.

## 5 Riktlinjer och rekommendationer

Inga rekommendationer föreligger som uppfyller den kliniskt fokuserade frågan.

## 6 Organisatoriska aspekter

### 6.1 LKG-centra

I Sverige föds omkring 180 barn med någon typ av LKG-spalt per år. De får sin behandling vid landets sex centra för LKG-vård. LKG-enheterna vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå och Universitetssjukhuset i Linköping är något mindre än de vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, Karolinska universitetssjukhuset i Stockholm, Sahlgrenska universitetssjukhuset i Göteborg och Sus Malmö. Vid varje centrum sköts patienterna tills de är vuxna, d.v.s. vid 20 års ålder. Det innebär att det i genomsnitt finns cirka 600 patienter vid varje centrum i olika stadier av behandling.

## 6.2 Interdisciplinära team

I LKG-teamen ingår flera yrkesgrupper representerande olika specialiteter. Inte minst i det initiala omhändertagandet spelar plastikkirurger, ortodontister, logopedier och öronläkare avgörande roller men även av barnmedicinare, psykologer/kuratorer och LKG-koordinatorer har viktiga uppgifter. Något senare kommer bl.a. röntgenologer och käkkirurger in i bilden.

Vid samtliga centra hålls LKG-konferenser regelbundet under patientens uppväxt. Tidpunkterna kan variera något mellan olika centra, men konferenser vid 5, 7, 10, 13, 16 och 19 års ålder kan sägas utgöra en riktlinje. Vid dessa konferenser möter teammedlemmarna patienten och man dokumenterar utfall av genomförd behandling. Man lägger också upp den framtida behandlingen i samråd med patienten och i tillämpliga fall anhöriga.

## 6.3 Infrastruktur

Landets LKG-team arbetar under olika infrastrukturella och organisatoriska förutsättningar. Det har inom ramen för detta HTA-projekt inte varit möjligt att i närmre detalj kartlägga detta. En beskrivning av förhållandena vid Sus kan dock illustrera de infrastrukturella och organisatoriska utmaningar som landets LKG-team i varierande grad kan uppleva och stå inför över tid.

För den primära kirurgin vid Skånes universitetssjukhus avseende läpp, gom och käke ansvarar verksamhetsområdet specialiserad kirurgi och dess plastikkirurgiska sektion. För den operativa resursen ansvarar verksamhetsområdet intensiv- och perioperativ vård (IPV). För omvårdnaden ansvarar verksamhetsområdet barnmedicin. Tidiga insatser tillkommer också från logopedin, organisatoriskt tillhörande öron-näsa-hals, och tandregleringen, organisatoriskt tillhörande käkkirurgi, båda inom verksamhetsområdet specialiserad kirurgi. Lite senare tillkommer insatser inom foniatrik, organisatoriskt tillhörande öron-näsa-hals, samt röntgenologin tillhörande verksamhetsområdet bild och funktion. Käkkirurgiska insatser ligger i de sena tonåren och åren närmast därefter.

Cirka 80% av spalterna med engagemang av läppen diagnosticeras i samband med ultraljudsundersökningar under graviditeten. Omhändertagandet sträcker sig således från fosterstadiet till 20 års ålder. Insatserna från yrkesgrupperna representerande olika specialiteter och organisationsstrukturer kan variera från patient till patient och vid olika åldrar. Kirurgin är centraliserad till universitetssjukhusen, men diagnostik och behandling av talavvikelser, bettavvikelser och öronbesvär sker ofta på andra vårdnivåer, dock med stöd från det regionala LKG-teamet.

## 6.4 Nuläge vid Skånes universitetssjukhus

Vid Sus Malmö sluts gomspalten med en enstegsoperation vid cirka 12 månaders ålder och så har skett alltsedan starten för LKG kirurgin 1952. En ändring av den strategin till en tvåstegsoperation leder troligen till följdverkningar för resursfördelningen inom sjukhusets organisatoriskt olika enheter, framför allt för de enheter som hanterar barnen under de första fem levnadsåren. Även en liten förändring av begynnelsevillkoren skulle dock kunna få följdverkningar för resursfördelningen inom olika enheter även i ett vidare och längre perspektiv. Sådana följdverkningar är naturligt nog svåra att förutse (Katerndahl, 2009).

## 6.5 Kvalitetsregister

Då randomiserade studier är svåra, tidskrävande och dyra att genomföra har det utvecklats ett kvalitetsregister som startade regionalt och utan ekonomiskt stöd 1999. 2009 beslöts att alla som behandlar LKG patienter i Sverige ska delta. Sedan 2013 är det ett officiellt kvalitetsregister i Sverige med centralt finansiellt stöd. Idag är cirka 5000 patienter registrerade och under de 2 senaste åren har resultat när det gäller antal operationer för bett och tal redovisats för patienter vid 5 och 10 års ålder, [www.lkg-registret.se](http://www.lkg-registret.se).

# 7 Hälsöekonomiska aspekter

## 7.1 Publicerade studier

Resursanvändning, exempelvis mätt som operationstid, vård dagar eller vårdbesök har betydelse för bedömning av kostnadseffektivitet mellan olika behandlingsalternativen. Litteratursökningen identifierade inga ekonomiska utvärderingar som jämför aktuella operationsmetoder för personer med läpp-käk gomspalt (LKG). I rapportens litteratursökning identifierades däremot fyra studier som inkluderade resursanvändning relaterad till olika operationsmetoder för personer med LKG.

Två studier (Jacobsson och Pontén, 1990 samt Rautio et al. 2017) inkluderade operationstid och vårdtid som sekundära utfallsmått i analyserna. Den beskrivande studien från 1990, som omfattade 237 barn, rapporterade kortare operationstid och vårdtid per vårdtillfälle för tvåstegsmetoden. Däremot var den totala operationstiden och vårdtiden längre per barn med tvåstegsmetoden än för enstegsmetoden, dvs summan av vårdtillfällen tills barnet var färdigbehandlat i denna sekvens av behandlingen.

Tvåstegsmetoden kan genomföras med olika turordning för den hårda och mjuka gommen. Rautio et al. (2017) rapporterade i en RCT-studie med 443 barn kortare operationstid för en enstegsoperation och omvänd tvåstegsoperation (operation av först hårda gommen och därefter mjuka gommen) jämfört med en tvåstegsoperation där den hårda gommen opererades 12 månader efter den mjuka. Resultaten visade inga signifikanta skillnader i vårdtid mellan de olika operationsstrategierna, men författarna betonade att det var stor variation mellan de olika operationscentra vilket de menar primärt förklaras av skillnader i praxis.

Studierna av Willadsen et al. (2017) och Lundborg Hammarström et al. (2020) har båda besök hos logoped som sekundärt utfallsmått. I RCT-studien med 448 barn av Willadsen et al. (2017) framkom att det inte förelåg någon skillnad i antal logopedbesök när tvåstegsmetoden jämfördes med enstegsmetoden. Lundborg Hammarström et al. (2020) redovisade i sin RCT-studie med 151 barn fler antal besök hos logoped upp till fem år ålder för tvåstegsmetoden jämfört med enstegsmetoden vid tre olika operationscentra. Resultaten var motsägelsefulla och pekade i olika riktning vid olika centra.

Genomgången indikerar att total operationstid och vårdtid är numeriskt något kortare för enstegsmetoden än för tvåstegsmetoden. Studierna om logopedbesök rapporterade motsägelsefulla resultat och i vissa fall var studiedesignen bristfällig. Utfallet avseende resursanvändning i randomiserade studier, som utgjorde tre av de granskade studierna, styrs delvis av studieprotokollets utformning och nationella förhållanden. Det kan begränsa överförbarheten av resultaten till klinisk praxis.

## **7.2 Kostnader för spaltrelaterade operationer**

I LKG-registret finns 140 barn med enkelsidig LKG som är födda 2011-2015 (Tabell 6). I genomsnitt gjorde dessa barn 2,6 spaltrelaterade operationer före 5 års ålder, med en variation från två i Linköping till 3,2 i Uppsala-Örebro. Strax under 20 procent av det totala antalet barn genomgick någon form av sekundär gomkirurgi före fem års ålder. Jämfört med de tidigare rullande 5-årsintervall (2009-2013 respektive 2010-2014) observerades inga genomgående skillnader för de olika centra. Noterbart var dock att i Stockholm var andelen barn med sekundär gomkirurgi lägre för perioderna 2010-2014 och 2011-2015 jämfört med perioden 2009-2013. Vidare observerades för Uppsala-Örebro en viss ökning av andel barn med sekundär gomkirurgi över de tre tidsperioderna (se Appendix F).

Tabell 6.

Tidsperiod 2011-2015	Riket	Malmö	Linköping	Göteborg	Stockholm	Uppsala-Örebro	Umeå
Antal barn med enkelsidig LKG.	140	20	19	33	26	31	11
Genomsnittligt antal operationstillfällen före 5 års ålder per barn.	2,6	2,1	2,0	2,8	2,4	3,2	2,6
Andel (%) barn som genomgått sekundär gomkirurgi före 5 år ålder.	17,9	10,0	0,0	30,3	23,1	22,6	0,0

*Barn med enkelsidig LKG födda 2011-2015. I riket och per LKG-centra (plastikkirurgiska universitetskliniker i sex sjukvårdsregioner, LKG-registrets årsrapport, 2020).*

Den totala vårdkostnaden per barn för spaltrelaterade operationsvårdtillfällen före 5 års ålder skattades till 138 000 kronor i riket, men en variation från 104 000 kronor i Linköping till 154 000 kronor i Uppsala-Örebro (Tabell 7). Linköping och Göteborg hade lägst (52 000 kronor) mediankostnad för ett enskilt operationsvårdtillfälle medan Stockholm hade högst kostnad (63 000 kronor).

Tabell 7.

Kostnader (SEK) för ett barn fött under tidsperiod 2011-2015	Riket	Malmö	Linköping	Göteborg	Stockholm	Uppsala-Örebro	Umeå
Vårdkostnad för spaltrelaterade operationer före 5 års ålder per barn.	138 000	122 000	104 000	146 000	152 000	154 000	112 000
<b>Kostnadsunderlag för ovan beräkning</b>							
Mediankostnad (p25; p75) för en spaltrelaterad operation före 5 års ålder	53 000 (44 000; 68 000)	58 000 (51 000; 69 000)	52 000 (44 000; 56 000)	52 000 (40 000; 71 000)	63 000 (51 000; 79 000)	48 000 (42 000; 58 000)	43 000 (38 000; 105 000)

*Vårdkostnad för spaltrelaterade operationstillfällen hos barn med enkelsidig LKG födda 2011-2015. I riket och per LKG-centra. Beräkningar inom projektet utifrån information från KPP-databasen och LKG-registrets årsrapport för 2020. Beräkning baserad på mediankostnad för operationsvårdtillfällen, se tabell F3 För ytterligare deskriptiv statistik. Percentil 25: första kvartilen, p75: tredje kvartilen, SD: standardavvikelse. Avrundade siffror till jämt 1000-tal.*

## 7.3 Enstegscentra jämfört med tvåstegscentra

I tabell 8 presenteras genomsnittligt antal operationstillfällen för barn med enkelsidig LKG fördelade mellan LKG-centra där enstegsmetoden (Malmö och Linköping) respektive tvåstegsmetoden (Göteborg och Uppsala) är den dominerade operationsstrategin. Vid enstegscentra gjordes i genomsnitt två operationer per barn före 5 års ålder. Motsvarande antal operationer vid tvåstegscentra var tre. Den totala vårdkostnaden per barn för spaltrelaterade operationsvårdtillfällen före fem årsålder var drygt en tredjedel högre vid tvåstegscentra (144 000 kr) jämfört med vid enstegscentra (107 000 kr) (Tabell 9).

Förhållandet i både antal operationer och kostnaderna mellan enstegs- och tvåstegscentra var detsamma också för tidsperioderna 2009-2013, 2010-2014 och 2011-2015 (appendix F).

Tabell 8.

Tidsperiod 2011-2015	Enstegscentra	Tvåstegscentra
Antal barn med enkelsidig LKG	39	64
Genomsnittligt antal operationstillfällen före 5 års ålder per barn.	2,0	3,0
<i>Barn med enkelsidig LKG födda 2011-2015 samt genomsnittligt antal operationsvårdstillfällen. Enstegscentra (Malmö och Linköping) och tvåstegscentra (Göteborg och Uppsala). Beräkningar inom projektet baserade på information i LKG-registrets årsrapport för 2020.</i>		

Tabell 9.

Kostnader för ett barn fött under tidsperiod 2011-2015	Enstegscentra	Tvåstegscentra
Vårdkostnad för spaltrelaterade operationer före 5 års ålder per barn.	107 000	144 000
<b>Kostnadsunderlag för ovan beräkning</b>		
Mediankostnad (p25; p75) för en spaltrelaterad operation före 5 års ålder.	52 000 (46 000; 60 000)	48 000 (39 000; 59 000)
<i>Vårdkostnad (SEK) för spaltrelaterade operationstillfällen hos barn med enkelsidig LKG födda 2011-2015. Enstegscentra (Malmö och Linköping) och tvåstegscentra (Göteborg och Uppsala). Beräkningar inom projektet utifrån information från KPP-databasen och LKG-registrets årsrapport för 2020. Beräkning baserad på mediankostnad för operationsvårdstillfällen, se tabell F4 för ytterligare deskriptiv statistik. Percentil 25: första kvartilen, p75: tredje kvartilen, SD: standardavvikelse. Avrundade siffror till jämt 1000-tal.</i>		



## 8 Identifierade kunskapsluckor

Projektgruppen har under framtagandet av rapporten identifierat följande kunskapsluckor. Den första är att det saknas tillräckligt med vederhäftiga vetenskapliga resultat som med rimlig säkerhet skulle kunna ligga till grund för de flesta av de i PICO:t definierade patient-kategorierna samt ett par av utfallsmåtten.

Den enda patientkategori som denna rapport med viss säkerhet kan uttala sig om är den med enkelsidig LKG utan samsjuklighet. För övriga patientkategorier är det inte möjligt att uttala sig. Förvisso är patientkategorin enkelsidig LKG utan samsjuklighet en relativt stor andel, omkring 35% (Nationella kvalitetsregistret för läpp-käk-gomspalt, 2020), men andelen är likväl begränsad totalt sett. Tolkningsen av en extrapolering mellan patientgrupperna bör göras med försiktighet. Specifika behov och förutsättningar för andra LKG-varianter behöver studeras och utvärderas på ett adekvat sätt för att säkerställa en god behandling.

Utifrån de i PICO:t definierade centrala utfallsmåtten hörsel (O4) och hälsorelaterad livskvalitet (O6) har vi inte kunnat identifiera vetenskapliga resultat av godtagbar kvalitet och som ligger inom ramen för rapportens avgränsningar. Den huvudsakliga orsaken till detta är ett alltför högt bortfall vid uppföljningen.

Den andra grundläggande problemet i kunskapsläget för spaltrelaterad behandling är avsaknad av långtidsresultat för båda metoderna. Denna rapport inkluderar studier med upp till minst 5 års uppföljning. Även om det finns icke-jämförande kohortstudier så finns det inga jämförande studier med uppföljning upp till vuxen ålder som kan inkluderas utifrån aktuellt PICO. Ett resultat vid 5-8 års ålder kan inte med säkerhet prediktera den skelettala ansiktstillväxten fram till 19 års ålder (Pegelow et al., 2021). Detta torde även gälla effektmåttet talförmåga. Behovet av sekundära kirurgiska åtgärder avseende talförmåga och ansiktstillväxt kan inte säkert bedömas.

Den tredje identifierade kunskapsluckan, som är av mer principiell karaktär, indikerar att behandlingen av LKG, såväl nationellt som internationellt, saknar tydliga och vedertagna patientrapporterade utfall (PRO). Vidare saknas definierade minsta kliniskt väsentliga skillnader (MCID) mellan mätvärden för olika effektmått, såsom exempelvis för ansiktstillväxt och talförmåga. Rent konkret: vid en uppmätt statistiskt säkerställd skillnad, exempelvis hur stor/liten en vinkel eller sträcka på ett cefalogram, så föreligger inte någon uppnådd koncensus inom professionen för hur stor/liten skillnaden ska vara för att den ska vara kliniskt relevant.

Sakkunniggruppen är väl medveten om de svårigheter som är behäftade med att såväl ta fram som att standardisera och validera MCID och PRO. Trots detta måste det betraktas som en kunskapslucka och som sådan vara essentiell att fylla för barnen med LKG. För närvarande pågår ett arbete inom professionen tillsammans med barn och vårdnadshavare (Stiernmann 2019, de Blacam 2021) för att fylla kunskapsluckan.

## 9 Diskussion

### 9.1 Kliniska aspekter

Socialstyrelsen har fastställt kriterierna för bedömning av svårighetsgrad (Broqvist et al. 2017). Översiktligt består domänerna: a) aktuellt hälsotillstånd (fysiska/psykiska symptom/funktionsnedsättningar, praktiska konsekvenser/aktivitetsbegränsning, sociala konsekvenser/delaktighetsinskränkning och frekvens) samt: b) framtida ohälsa (varaktighet, risk vid utebliven åtgärd, risk för förtidig död och livslängdspåverkan). Bedömningen utgår ifrån att inte någon åtgärd sätts in.

Projektgruppens sakkunniga bedömer att LKG har en sammanvägd svårighetsgrad som är mycket stor vilket därmed implicerar påtaglig risk för lidande.

En central del i den interdisciplinära behandlingen är den plastikkirurgiska förslutningen av förekommande spalter. SBU definierade 2013 att det förelåg en kunskapslucka kring vilken metod; en- eller tvåstegsoperation som var att föredra vid rekonstruktion av gommen för utfallsmåttet talförmåga. Det övergripande målet för den aktuella rapporten var att besvara den frågan i ett vidare perspektiv genom att inkludera fler effektmått. Den tillgängliga vetenskapliga litteraturen har systematiskt och med en internationellt vedertagen metod utvärderats för att finna vederhäftiga svar.

Det vetenskapliga underlaget är alltför otydligt för att kunna ge definitiva och entydiga svar. Det starkaste vetenskapliga underlaget finns avseende postoperativ fistelförekomst dvs kvarstående förbindelse mellan munhåla och näshåla. Tillförlitligheten är bedömd till måttlig, dvs nivå tre ( $\oplus\oplus\oplus$ , tabell 5, avsnitt 3.4) på den fyrgradiga GRADE-skalan för vetenskaplig tillförlitlighet. Resultaten från de enskilda studierna pekar mot att det inte föreligger någon skillnad mellan de två rekonstruktiva strategierna. I två, Hardwicke et al. (2014) och Tache et al. (2019), av de tre medtagna systematiska översikterna finner man detsamma (tabell 4). I den tredje systematiska översikten (Stein et al. 2019) finner man ett lägre antal fistlar vid enstegsoperation. Den har haft ett större antal originalstudier att utgå ifrån än vad denna aktuella rapport har haft. Orsaken till detta är huvudsakligen att de haft en mer inkluderande policy i förhållande till denna rapporters PICO-avgränsningar (studiedesign, bortfall).

För studier med originaldata (se tabell 4 avsnitt 3.3.8) avseende övriga utfallsmått (ansiktstillväxt, talförmåga,) är det vetenskapliga underlaget svagare ( $\oplus\oplus$ , begränsad tillförlitlighet). Även här visar endast enstaka studier visar en fördel för endera av operationsmetoderna. De utvärderade systematiska översikterna kunde inte heller identifiera någon skillnad mellan en- respektive tvåstegsoperation avseende ansiktstillväxt. Rörande talförmåga och komplikationer relaterade till kirurgi saknas systematiska översikter. För originalstudier rörande utfallet andra komplikationer relaterade till kirurgi är tillförlitligheten otillräcklig ( $\oplus$ ).

Underlag för att uttala sig om hörsel och aspekter relaterade till livskvalitet saknas i det närmaste helt. Projektgruppen har inte kunnat identifiera relevanta studier med tillräckligt låg risk för systematiskt fel.

Frånvaron av entydiga och tydliga svar kan tolkas på minst ett flertal olika sätt; a) att ingen sann skillnad i föreligger efter uppföljningstid, eller b) att skillnaden är så liten att den i praktiken är av underordnad betydelse, dvs att den understiger brytpunkten för MCID, eller c) att metodologiska tillkorta-kommande gör att en eventuell skillnad inte detekteras.

Det är således inte möjligt att besvara projektets kliniska frågeställning utifrån ett strikt evidensbaserat perspektiv, därvid blir de andra aspekterna blir än viktigare. Aspekterna kring etik, organisation och hälsoekonomi diskuteras nedan.

Till rapportens styrkor hör att en uttömmande litteratursökning har utförts, vilket gör det osannolikt att relevanta studier inte identifierats som skulle kunna ha ändrat rapportens slutsatser. Vidare finns i sakkunniggruppen representanter från flera olika yrkeskategorier relevanta inom behandling av LKG: plastikkirurgi, ortodonti och logopedi. Inga studier publicerade av medlemmarna i sakkunniggruppen har inkluderats, vilket minskar risken för bias.

Till svagheter hör det vida spann av mått som i litteraturen har använts för att bedöma samma utfall, framför allt vad gäller ansiktstillväxt och tal (avsnitt 9, sid 41). Detta gör det svårt att jämföra studierna, vilket ytterligare försvåras av det faktum att det för de flesta av utfallsmåtten inte föreligger någon klar definition av den minsta kliniskt relevanta skillnaden (MCID). Detta problem hade dock blivit än mer påtagligt om studierna hade påvisat mätbara skillnader mellan behandlingsgrupperna. Vidare föreligger en svaghet kring det faktum att den patientgrupp som studerats mest är barn med enkelsidig LKG-spalt utan tilläggsdiagnoser. För barn med andra spalttyper med eller utan annan samsjuklighet blir det därmed än svårare att dra några säkra slutsatser.

Tillförlitligheten av vissa data i det nationella registret kan vara osäkra och bör tolkas med försiktighet, till exempel vid ändring av operationsmetodik. Denna osäkerhet kan till exempel gälla antalet operationer och vårdtillfällen upp till 5 års ålder.

Slutligen finns det en svaghet vad gäller den hälsoekonomiska analysen där tillgängliga data inte är helt tillförlitliga och endast kan presenteras på grupp nivå. Detta illustreras av den diskrepans som finns mellan data hämtade från olika källor.

## 9.2 Etiska aspekter

Grunden för den evidensbaserade medicinen är säkerställd kunskap på grupp nivå, dock strävar modern behandling mot ett holistiskt synsätt gentemot den enskilde patienten.

Ett generiskt etiskt dilemma, som per se alltid föreligger inom den kliniska medicinen, är att det som är statistiskt säkerställt på grupp nivå de facto inte självklart gäller på individ nivå. Detta gäller naturligtvis även i LKG sammanhang. Ofta måste terapeuten (tillsammans med vårdnadshavare) fatta svåra etiska beslut rörande det enskilda barnet med LKG som är en individ med specifika behov/förutsättningar och inte en patientgrupp med vissa gemensamma nämnare.

Vi har inte identifierat några LKG-specifika problem kring de tre hierarkiskt ordnade etiska principer i prioriterings plattformen (människovärdes-, behovs- och solidaritetsprinciperna), inte heller kring att göra gott, rättvisa eller kostnadseffektivitetsprincipen.

Ett välkänt dilemma, som alltid föreligger vid behandling av icke myndiga patienter, är patientens rätt till självbestämmande – autonomi. Det kan med fog hävdas att LKG-barnet inte själv kan ha ett eget självbestämmande, men att man i detta sammanhang betraktas barnet och vårdnadshavare som en enhet med autonomi gentemot sjukvården. Detta till skillnad från en ungdom som förvisso är omyndig formellt sätt, men är bedömd att ha kapacitet att fatta självständiga beslut, såsom exempelvis frågan kring p-piller.

I LKG kontexten kan man dock förutsätta att vårdnadshavarna har barnets bästa som ledstjärna. Man kan anta att barnen med spalt diagnos önskar en bra och säker behandling, men att den specifika behandlingen (i detta sammanhang: operativt ingrepp i en- eller tvåsteg) beslutas i samråd mellan terapeuten och vårdnadshavare.

Detta är i sig inte utmärkande för LKG. Samma resonemang kan föras exempelvis vid benbrott hos en icke beslutsfäbig minderårig. En bra och säker behandling önskas av patienten, men det exakta sätt som den frakturläkande terapin planeras är frukten av diskussionen mellan ställföreträdaren för patienten och terapeuten.

På ett liknande sätt kan resonemanget föras kring dilemmat psykiskt/fysiskt integritetsintrång i samband med spaltbehandling, förutsatt att det är en fördel att opereras så få gånger som möjligt, givet att total operationstid och anestesidjup är mindre vid enstegsoperation jämfört med tvåstegsoperation.

Eftersom vårdnadshavare och terapeut beslutar kring behandlingen utan att barnet kommer till tals på grund av sin låga ålder, blir följden att en operation innebär ett både fysiskt och psykiskt integritetsintrång som barnet inte ges möjlighet att välja bort. Emellertid får man även här anta att både barnet, föräldrarna och vårdgivaren vill uppnå ett så bra resultat som möjligt och att målet är att göra det som är bäst för barnet.

I föreliggande rapport har det inte kunnat påvisas någon distinkt fördel för någondera av de operativa strategierna. Således blir diskussionen rörande etiska dilemman om risk/nytta och att inte skada med avseende på operationsstrategi irrelevant då man inte kan se någon genomgående skillnad för något av effektmåten. Inget av de utfallsmått som redovisas i flera studier, ansiktstillväxt, talutveckling eller komplikationen postoperativ fistelbildning uppvisar någon skillnad mellan metoderna. Dock finns det ett antal effektmått som är ofullständigt genomlysta i rapporten såsom hälsorelaterad livskvalitet, potentiell framtida kognitiv påverkan som en följd av upprepad anestesi, sjukvårdshabituering för patienten vid ökad sjukvårdskonsumtion samt en risk för ökad stress och oro hos vårdnadshavare vid tvåstegs- jämfört med enstegsoperation.

Detta torde mana professionen att beakta den etiskt välunderbyggda försiktighetsprincipen.

Då sjukvårdens resurser är ändliga och att rapporten inte kan säkerställa någon evidens för någon statistiskt säkerställd skillnad mellan en- och tvåstegsterapi riskerar det generiska dilemman kring potentiella undanträngningseffekter utvecklas till ett specifikt etiskt dilemma. Den totala tiden (preoperativ förberedelse, operationstid och postoperativ avveckling och övervakning) vid två-stegs förfarande överstiger motsvarande tid vid en-stegs operation. Om det inte (i nuläget) kan identifieras någon övergripande fördel med tvåstegsoperationen bör det i konsekvensens namn vara en större risk att andra likvärdigt behövande patienter riskerar att bli undanträngda i de fall då den operativa LKG-behandlingen utförs i två steg.

Detta resonemang kan appliceras även på de tidigare diskussionerna kring autonomi och integritetsintrång. Om ingen tydlig medicinsk fördel för endera operationsstrategin kan ses ter det sig rimligt att argumentera för att en enstegsoperation innebär ett mindre integritetsintrång och brott mot autonomiprincipen än två operationer.

Det kan även föreligga ett etiskt dilemma kring operatörens "komfortzon" avseende val av operativ strategi. Det skulle kunna finnas en risk att kirurgen förordar och väljer den operativa strategi som vederbörande känner sig trygg med och inte den som är mest till gagn för patienten. Detta resonemang gäller oberoende om kirurgen är mest förtrogen med den ena eller andra strategin. Vidare bör man poängtera att detta inte är ett specifikt LKG-problem utan är applicerbart för de allra flesta kirurgiska behandlingar där det finns flera vägar att uppnå det uppsatta målet. Inte heller innebär det nödvändigtvis ett sämre utfall för patienterna på individnivå, då kirurgen sannolikt uppnår bästa

resultat med en operationsmetod som han/hon är väl förtrogen och bekväm med. Vid tydliga kliniskt relevanta skillnader på gruppnivå mellan olika operationsvarianter för samma sjukdom är det situationen en annan.

Sammanfattningsvis kan rapporten inte ge något stöd att operationsresultatet på gruppnivå blir bättre vid ett- alternativt två-stegsoperation. Sakkunniggruppen har belyst hur en likvärdig behandling kan potentiellt vara tveksam om den har andra konsekvenser till följd. Autonomiprincipen, undanträngningseffekter och hälsoekonomiska aspekter är några av de delar som diskuterats. I en modern behandlingskontext där den enskilde patienten alltid ska bedömas individuellt, är det av yttersta vikt att modern behandling tar alla aspekter i beaktande – inte minst de etiska. Detta blir om möjligt än viktigare i fall som detta, där det inte finns någon säkerställd medicinsk fördel för endera behandlingsmetoden.

## 9.3 Organisation, praxis och hälsoekonomi

Utifrån aggregerade uppgifter i LKG-registrets årsrapport och kostnadsuppgifter i KPP-databasen beräknade denna HTA-rapport en högre kostnad för spaltrelaterade operationer före 5 års ålder med tvåstegsmetoden än med enstegsmetoden. Mediankostnaden per operationstillfälle var något högre vid enstegscentra (Malmö och Linköping) än vid tvåstegscentra (Göteborg och Uppsala-Örebro). Den totala vårdkostnaden för ett barns spaltrelaterade operationer upp till 5 års ålder blev dock högre för tvåstegscentra pga. ett högre antal operationer per barn (144 000 versus 107 000 kronor)

Beräkningarna som presenteras i rapporten bör tolkas med försiktighet. När vi har jämfört enstegsmetoden med tvåstegsmetoden har vi utgått ifrån de centra som stadigvarande tillämpat respektive metod. Vi inkluderade operationsvårdstillfällena från KPP-databasen från 2009-2019 för att beräkna kostnader för operationer under barnens första 5 levnadsår. För denna period har vi inte haft information om utveckling av operationsmetoder eller organisationsförändringar (exempelvis erfarna kirurger som slutar och nya som ska introduceras) vid de olika centra, faktorer som kan påverka både antal operationer och kostnaderna för desamma.

Det finns också svagheter i kostnadsanalysen. Vi hade ingen möjlighet att direkt länka kostnader och antal operationer till en enskild individ. Det betyder att den studiepopulation som vi använt för att beräkna en enhetskostnad för ett operationsvårdstillfälle kan skilja sig från studiepopulationen vi använt för information om genomsnittligt antal operationer. Exempelvis är utlandsfödda barn och barn med tilläggsdiagnos exkluderade i beräkningen av genomsnittligt antal operationer som presenteras i årsrapporten från LKG-registret men de troligtvis finns med i KPP-databasen. Detta skulle kunna

betyda att kostnaden som tillskrivs operationerna skattas för högt om det är mer resurskrävande att operera barn med tilläggsdiagnos/utrikes födda. Svagheter relaterade själva till KPP-databasen är att vi inte har information om täckningsgraden för aktuella operationer samt osäkerhet i inrapporterade kostnadsdata från regionerna. Förutom skillnader i faktiskt resursförbrukning kan också regionernas olika principer för intern kostnadsfördelning påverka vilka kostnader som rapporteras.

Aktuell HTA-rapport redovisar kostnader för operationer upp till 5 års ålder för barn födda med enkelsidig LKG. Tidigare vetenskaplig litteratur om insatser för dessa barn har också haft ett snävt perspektiv så till vida att fokus har varit de initiala operativa ingreppen (Jacobsson och Pontén (1990), Rautio (2017)) och logopedbesök upp till 5 års ålder (Willadsen (2017), Lundborg Hammarström (2020)). Insatser före 5 års ålder utgör endast en liten del av det resursutnyttjande som är förenat med vård och omsorg av barn som föds med LKG. Dessa barn behöver insatser från hälso-och sjukvården från det att de är helt nyfödda upp till vuxen ålder. Utöver de tidiga operationerna av gom och käke kan det senare också krävas andra former av operationer (exempelvis bentransplantation av käkspalt och sekundär näs- och läppkonstruktion). Under uppväxten följs barnen regelbundet upp av multidisciplinära team som kan följa patienten ur olika perspektiv. Det kan exempelvis gälla olika former av tandreglering, talbehandling samt uppföljning av öron-och hörsel. För en fullständig jämförelse av kostnader för enstegs- och tvåstegsmetoden ur ett hälso-och sjukvårdsperspektiv bör också dessa kostnader inkluderas. Antas ett samhällsperspektiv blir också tiden som föräldrar avsätter för kontakter relaterade till vård och omsorg av barn och ungdomar med LKG en relevant kostnadspost.

Sammanfattningsvis ger HTA-rapporten visst stöd för en högre kostnad för spaltrelaterade operationer före 5 års ålder med tvåstegsmetoden än med enstegsmetoden. För en fullständig jämförelse av kostnaderna mellan de två olika metoderna behövs dock information om resursutnyttjande under hela behandlingsperioden, dvs upp till det att barnen är ca 20 år.

## 10 Referenser

- Broqvist M, Sandman L, Widenlou Nordmark A, & Edin U. Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvård [Elektronisk resurs] ett verktyg för rangordning. Linköping: Linköping University Electronic Press; 2017. Hämtad från: <https://liu.se/artikel/nationell-modell-for-opppa-prioriteringar>
- Davila AA, Holzmer SW, Kubiak J, & Martin MC. Anesthetic Exposure in Staged Versus Single-Stage Cleft Lip and Palate Repair: Can We Reduce Risk of Anesthesia-Induced Developmental Neurotoxicity? *J Craniofac Surg.* 2021;32:521-524. doi: 10.1097/SCS.00000000000007156.
- de Blacam C, Baylis AL, Kirschner RE, Smith SM, Sell D, Sie KCY, et al. Protocol for the development of a core outcome set for reporting outcomes of management of velopharyngeal dysfunction. *BMJ Open.* 2020;10:e036824. doi: 10.1136/bmjopen-2020-036824.
- Gillies HD & Fry WK. A new principle in the surgical treatment of "congenital cleft palate", and its mechanical counterpart. *Br Med J.* 1921;1:335-338. doi: 10.1136/bmj.1.3140.335.
- Glatz P, Sandin RH, Pedersen NL, Bonamy AK, Eriksson LI, & Granath F. Association of anesthesia and surgery during childhood with long-term academic performance. *JAMA Pediatr.* 2017;171:e163470.
- Hardwicke JT, Landinin G & Richard BM. Fistula incidence after primary cleft palate repair: A systematic review of the literature. *Plastic Recon Surg.* 2014;134:618e-627e. doi: 10.1097/PRS.0000000000000548.
- Heliövaara A, Küseler A, Skaare P, Shaw W, Mølsted K, Karsten A, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 6. Dental arch relationships in 5 year-olds. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017;51:52-57. doi: 10.1080/2000656X.2016.1221352.
- Jakobsson OP & Pontén B. Closure of the cleft palate in one or two stages: the surgical methods. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 1990;24:149-155. doi: 10.3109/02844319009004535.
- Karsten A, Marcusson A, Rizell S, Chalien MN, Heliövaara A, Küseler A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: occlusion in 8-year-olds according to the Modified Huddart and Bodenham index. *Eur J Orthod.* 2020;42:15-23. doi: 10.1093/ejo/cjz077
- Katerndahl, DA. Lessons from Jurassic Park: patients as complex adaptive systems. *J of Evaluation in Clin Practice.* 2009;15:755–760.
- KPP-databasen [<https://skr.se/skr/halsasjukvard/ekonomiavgifter/kostnadperpatientkpp.1076.html>]
- Küseler A, Mølsted K, Marcusson A, Heliövaara A, Karsten A, Bellardie H, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: maxillary growth at eight years of age. *Eur J Orthod.* 2020;42:24-29. doi: 10.1093/ejo/cjz078.
- Langenbeck B. von. Die Uranoplastik mittelst Ablosung des mucos-periostalen Gaumenerzuges. *Arch Klin Chir.* 1861;2:205, 85 s.
- Lohmander A, Persson C, Willadsen E, Lundeborg I, Alaluusua S, Aukner R, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 4. Speech outcomes in 5-year-olds - velopharyngeal competency and hypernasality. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017;51:27-37. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254645



Lundberg Hammarström I, Nyberg J, Alaluusua S, Rautio J, Neovius E, Berggren A, et al. Scandcleft Project Trial 2-Comparison of Speech Outcome in 1- and 2-Stage Palatal Closure in 5-Year-Olds With UCLP. *Cleft Palate Craniofac J*. 2020;57:458-469. doi: 10.1177/1055665619888316.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, & Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine* 2009;6: e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

Nationella kvalitetsregistret för läpp-käk-gomspalt. Årsrapport avseende data och aktiviteter 2020. [<https://rcsyd.se/lkg-registret/wp-content/uploads/sites/11/2021/09/Arssrapport-avseende-data-och-aktiviteter-2020.pdf>]

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2021;74:790-799. doi:10.1016/j.rec.2021.07.010. (Erratum in: *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021 Dec 23.)

Pegelow M, Rizell S, Karsten A, Mark H, Lilja J, Chalien MN, et al. Reliability and predictive validity of dental arch relationships using the 5-year-olds' index and the GOSLON yardstick to determine facial growth cleft palate. *Craniofac J*. 2021;58:619–627.

Pereira RMR, Siqueira N, Costa E, Vale DD, & Alonso N. Unilateral cleft lip and palate surgical protocols and facial growth outcomes. *J Craniofac Surg*. 2018;29:1562-1568. doi: 10.1097/SCS.0000000000004810.

Rautio J, Andersen M, Bolund S, Hukki J, Vindenes H, Davenport P, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 2. Surgical results. *J Plast Surg Hand Surg*. 2017;51:14-20. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254646.

Rossell-Perry P, Romero-Narvaez C, Rojas-Sandoval R, Gomez-Henao P, Delgado-Jimenez MP, Marca-Ticona R. Is the Use of Opioids Safe after Primary Cleft Palate Repair? A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9:e3355. doi:10.1097/GOX.0000000000003355.

Sandman L, Heintz E, Hultcrantz M, Jacobson S, Lintamo L, Levi R, et al. Etiska aspekter på åtgärder inom hälso- och sjukvården. En vägledning för att identifiera relevanta etiska frågor. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU), 2014.

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en handbok. Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 3 uppl. 2017.

SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2020. Tillgänglig via: <https://www.sbu.se/metodbok>.

SBU. Vetenskapliga kunskapsluckor. Tillgänglig via: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/kunskapsluckor>

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G and Oxman A (eds.). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group 2013. Tillgänglig via: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.

Spataru R, & Mark H. Changing strategy and implementation of a new treatment protocol for cleft palate surgery in "Maria Sklodowska Curie" (MSC) Children's Hospital, Bucharest, Romania. *J Plast Surg Hand Surg*. 2014;48:356-361. doi: 10.3109/2000656X.2014.893886.

Statens medicinsk-etiska råd. Etik: en introduktion. 2., omarb. uppl. Stockholm: Statens medicinsk-etiska råd (SMER); 1994.

Sveriges Kommuner och Regioner. Beskrivning av KPP-databasen 2014. Sveriges Kommuner och Landsting, 2016.

Tache A, & Mommaerts MY. On the Frequency of Oronasal Fistulation After Primary Cleft Palate Repair. *Cleft Palate Craniofac J.* 2019;56:1302-1313. doi: 10.1177/1055665619856243.

Willadsen E, Lohmander A, Persson C, Lundeborg I, Alaluusua S, Aukner R, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 5. Speech outcomes in 5-year-olds - consonant proficiency and errors. *J Plast Surg Hand Surg.* 2017;51:38-51. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254647.

# Appendix A: Projektorganisation

## Frågeställare

- Magnus Becker, överläkare, docent, VO specialiserad kirurgi, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö.
- Katarina Bexelius, verksamhetschef, VO specialiserad kirurgi
- Martin Öberg, sektionschef, sektion plastkirurgi

## Sakkunniggrupp

- Måns Cornefjord; doktorand, ST-läkare, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö, mans.cornefjord@skane.se
- Henrik Guné; ST-läkare, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö, henrik.gune@skane.se (del av projekt)
- Anna-Paulina Wiedel; odontologie doktor, övertandläkare, sektion käkkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö, anna-paulina.wiedel@skane.se (del av projekt)
- Kristina Klintö; docent, logoped, adjungerad lektor, ÖNH logopedi, Skånes universitetssjukhus, Malmö, kristina.klinto@skane.se (del av projekt)
- Henry Svensson; docent, adjungerad professor 2002-2020, överläkare, sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö. henry.svenssonarnberg@skane.se
- Magnus Becker; docent, överläkare, universitetslektor. sektion plastikkirurgi, Skånes universitetssjukhus, Malmö, magnus.becker@skane.se (medicinsk projektledare för rapporten)
- Laura Dines, vid projektdeltagandet ST-läkare (del av projekt)

## HTA Syd

- Jan Holst, överläkare, docent, jan.holst@skane.se (ansvarig för HTA-processen)
- Kristina Arnebrant, informationsspecialist, filosofie doktor, kristina.arnebrant@skane.se
- Ragnheidur Steingrimsdottir, informationsspecialist (del av projekt)
- Sofia Löfvendahl, hälsoekonom, doktor i medicinsk vetenskap, sofia.lofvendahl@skane.se
- Per Åkesson, överläkare, docent, VO infektionssjukdomar (del av projekt)

## Externa granskare<sup>3</sup>

- Hans Mark, överläkare, docent, Plastikkirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
- Sigurd Vitols, medicinskt sakkunnig, adjungerad professor, SBU

---

<sup>3</sup> HTA Syd anlitar, i likhet med SBU, externa granskare av sina rapporter. De externa granskarna ger värdefulla kommentarer och bidrar i hög grad till att förbättra rapporten. Det är dock inte säkert att alla ändrings- eller tilläggsförslag kan tillgodoses. I rapporten görs en sammanvägning av synpunkterna och HTA Syd ansvarar för slutresultatet. Det är därför inte säkert att de externa granskarna står bakom samtliga formuleringar eller slutsatser i rapporten.

## Metodstöd

- Ulrik Kihlbom, docent, universitetslektor vid Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Centrum för forsknings- & bioetik, Uppsala universitet.

## Intressekonflikter och jäv

Jävsdeklarationer för samtliga projektdeltagare finns tillgängliga på HTA Syd. Inga intressekonflikter finns rapporterade.

## Projektid

<b>Fas</b>	<b>Datum</b>
Projektnominering	2020-01-13
Projektstart:	2020-01-08
Avslutande litteratursökning	2021-11-03
Publiceringsdatum	2022-03-21

## Appendix B: Sökstrategier och databaser

Huvusökningarna utfördes 2020-02-04 i databaserna Medline (via Ovid), Embase (via Ovid) och Cochrande Library. Redovisad data är från 2022-02-14 men begränsad till 19700101-20211103 då den uppdaterade sökningen genomfördes.

**Database:** Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 14, 2022>. Siffrorna är från 20220214 men sökresultatet begränsas till 19700101-20211103 i sista sökfrågan.

#	Query	Results from 14 Feb 2022
1	(cleft and palate).mp.	28,206
2	cleft palate.mp.	25,955
3	1 or 2	28,206
4	(one phase or 1 phase or two phase or 2 phase).mp.	25,295
5	(single adj3 (stage or phase)).mp.	22,772
6	(dual adj3 (stage or phase)).mp.	2,711
7	(one stage or 1 stage or two stage or 2 stage).mp.	48,233
8	(first stage or first phase or second stage or second phase).mp.	48,378
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	137,593
10	(closure or repair).mp.	479,385
11	(palate or palatal).mp.	61,785
12	palatoplasty.mp.	1,241
13	10 and 11	5,368
14	12 or 13	6,006
15	(early or late or delayed or timing or first or primary or second or secondary).mp.	7,205,457
16	14 and 15	3,037
17	9 or 16	140,364
18	3 and 17	2,680
19	limit 18 to (case reports or congress or editorial or letter)	285
20	18 not 19	2,395
21	limit 20 to (cats or cattle or chick embryo or dogs or goats or guinea pigs or hamsters or horses or mice or rabbits or rats or sheep or swine)	128
22	20 not 21	2,267
23	limit 22 to yr="1970 -Current"	2,236
24	limit 23 to dt=19700101-20200203	1,910
25	limit 23 to dt=20200203-20210120	139
26	limit 23 to dt=20200203-20211103	281
27	<b>limit 22 to dt=19700101-20211103</b>	<b>2,192</b>

**Database:** Embase <1974 to 2022 February 11> Siffrorna är från 20220214 men sökresultatet begränsas till 19700101-20211102 i sista sökfrågan.

#	Query	Results from 14 Feb 2022
1	(cleft and palate).mp.	31,481
2	cleft palate.mp.	26,238
3	1 or 2	31,481
4	(one phase or 1 phase or two phase or 2 phase).mp.	31,026
5	(single adj3 (stage or phase)).mp.	31,980
6	(dual adj3 (stage or phase)).mp.	3,381
7	(one stage or 1 stage or two stage or 2 stage).mp.	61,762
8	(first stage or first phase or second stage or second phase).mp.	62,913
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	177,707
10	(closure or repair).mp.	660,688
11	(palate or palatal).mp.	66,167
12	palatoplasty.mp.	2,677
13	10 and 11	6,343
14	12 or 13	7,863
15	(early or late or delayed or timing or first or primary or second or secondary).mp.	9,229,537
16	14 and 15	4,049
17	9 or 16	181,434
18	3 and 17	3,471
19	18 not rat.mp.	3,437
20	limit 19 to (mouse or rat)	82
21	18 not 20	3,389
22	limit 21 to (conference abstract or editorial or letter)	580
23	21 not 22	2,809
24	limit 23 to yr="1970 -Current"	2,804
25	limit 23 to <b>dc=19700101-20211102</b>	<b>2,713</b>

Database: Cochrane Library. Siffrorna är från 20220214 men sökresultatet begränsas till jan 1970-dec 2021 i sista sökfrågan.

#	Query	Results from 14 Feb 2022
#1	cleft palate	998
#2	cleft palate	998
#3	MeSH descriptor: [Cleft Palate] explode all trees	332
#4	#1 OR #2 OR #3	998

#5	(one phase or 1 phase or two phase or 2 phase)	206977
#6	(single adj3 (stage or phase))	2889
#7	(dual adj3 (stage or phase))	232
#8	(one stage or 1 stage or two stage or 2 stage)	81946
#9	(first stage or first phase or second stage or second phase)	87361
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	267442
#11	(closure or repair)	30518
#12	(palate or palatal)	3304
#13	palatoplasty	148
#14	#11 AND #12	487
#15	#13 OR #14	573
#16	(early or late or delayed or timing or first or primary or second or secondary)	799135
#17	#15 AND #16	415
#18	#17 OR #10	267760
#19	#18 AND #4 with Cochrane Library publication date between <b>Jan 1970 and Dec 2021</b>	393

**Totalt 5298 träffar varav 3238 unika**

**HTA-rapporter söktes på följande HTA-siter:**

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

TLV

Kunnskapsenteret – Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjensten (FHI). Norge

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

INAHTA – International Network of Agencies for Health Technology Assessment

EUnetHTA – European Network for Health Technology Assessment

HTAi – Health Technology Assessment International

Epistemonikos – Database of the best Evidence-Based Health Care, Epistemonikos Foundation, Chile

NICE- National Institute for Health and Care Excellence, UK

CEBM- Centre for Evidence Based Medicine, University of Oxford, UK

CRD-Centre for Reviews and Dissemination, University of York, UK

Trip Database

Health Technology Assessment – Australian Government Department of Health

AHRQ – Agency for Healthcare and Quality, USA

Prospero

Därtill söktes Google och Google Scholar

**Följande sökord användes:**

cleft lip, cleft palate, orofacial cleft

respektive

läppspalt, gomspalt



## Appendix C: Inkluderade artiklar

Included studies (original articles)	Relevance and study quality
<p><b>Heliövaara 2017</b> (Scandcleft)</p> <p>Heliövaara A, Küseler A, Skaare P, Shaw W, Mølsted K, Karsten A, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 6. Dental arch relationships in 5 year-olds. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:52-57. doi: 10.1080/2000656X.2016.1221352.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p> <p>RCT</p>
<p><b>Jakobsson 1990</b></p> <p>Jakobsson OP &amp; Pontén B. Closure of the cleft palate in one or two stages: the surgical methods. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1990;24:149-55. doi: 10.3109/02844319009004535.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>
<p><b>Karsten 2020</b> (Scandcleft)</p> <p>Karsten A, Marcusson A, Rizell S, Chalien MN, Heliövaara A, Küseler A, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: occlusion in 8-year-olds according to the Modified Huddart and Bodenham index. Eur J Orthod. 2020;42:15-23. doi: 10.1093/ejo/cjz077.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>
<p><b>Küseler 2020</b> (Scandcleft)</p> <p>Küseler A, Mølsted K, Marcusson A, Heliövaara A, Karsten A, Bellardie H, et al. Scandcleft randomized trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: maxillary growth at eight years of age. Eur J Orthod. 2020;42:24-29. doi: 10.1093/ejo/cjz078.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>
<p><b>Lohmander 2017</b> (Scandcleft)</p> <p>Lohmander A, Persson C, Willadsen E, Lundeborg I, Alaluusua S, Aukner R, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 4. Speech outcomes in 5-year-olds - velopharyngeal competency and hypernasality. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:27-37. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254645.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>
<p><b>Lundeborg Hammarström 2020</b> (Scandcleft)</p> <p>Hammarström IL, Nyberg J, Alaluusua S, Rautio J, Neovius E, Berggren A, et al. Scandcleft Project Trial 2-Comparison of Speech Outcome in 1- and 2-Stage Palatal Closure in 5-Year-Olds With UCLP. Cleft Palate Craniofac J. 2020;57:458-469. doi: 10.1177/1055665619888316. PMID: 31746642.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>
<p><b>Pereira 2018</b></p> <p>Pereira RMR, Siqueira N, Costa E, Vale DD, &amp; Alonso N. Unilateral Cleft Lip and Palate Surgical Protocols and Facial Growth Outcomes. J Craniofac Surg. 2018;29:1562-1568. doi: 10.1097/SCS.00000000000004810. PMID: 30373095.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>
<p><b>Rautio 2017</b> (Scandcleft)</p> <p>Rautio J, Andersen M, Bolund S, Hukki J, Vindenes H, Davenport P, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>

palate: 2. Surgical results. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:14-20. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254646.	
<p><b>Semb 2017</b> (Scandcleft)</p> <p>Semb G, Enemark H, Friede H, Paulin G, Lilja J, Rautio J, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 1. Planning and management. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:2-13. doi: 10.1080/2000656X.2016.1263202.</p> <p>Erratum in: J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:158.</p>	<p>Relevant</p> <p>Protocol for Scandcleft</p> <p>Low risk of bias</p>
<p><b>Vedung 1995</b></p> <p>Vedung S. Pharyngeal flaps after one- and two-stage repair of the cleft palate: a 25-year review of 520 patients. Cleft Palate Craniofac J. 1995;32:206-215; doi: 10.1597/1545-1569_1995_032_0206_pfa oat_2.3.co_2.</p>	<p>Relevant</p> <p>Low risk of bias</p>
<p><b>Willadsen 2017</b> (Scandcleft)</p> <p>Willadsen E, Lohmander A, Persson C, Lundeborg I, Alaluusua S, Aukner R, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 5. Speech outcomes in 5-year-olds - consonant proficiency and errors. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:38-51. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254647.</p>	<p>Relevant</p> <p>Moderate risk of bias</p>

Included studies (systematic reviews)	Overall rating Comments
<p><b>Hardwicke et al. 2014</b></p> <p>Hardwicke JT, Landinin G &amp; Richard BM. Fistula incidence after primary cleft palate repair: A systematic review of the literature. Plastic Recon Surg. 2014;134:618e-627e.</p>	<p>Relevant</p> <p>Low risk of bias</p>
<p><b>Kappen et al. 2018</b></p> <p>Kappen IFPM, Yoder WR, Mink van der Molen AB, &amp; Breugem CC. Long-term craniofacial morphology in young adults treated for a non-syndromal UCLP: A systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71:504-517. doi: 10.1016/j.bjps.2017.12.007.</p>	<p>Relevant</p> <p>Low risk of bias</p>
<p><b>Salgado et al. 2019</b></p> <p>Salgado KR, Wendt AR, Fernandes Fagundes NC, Maia LC, Normando D, &amp; Leão PB. Early or delayed palatoplasty in complete unilateral cleft lip and palate patients? A systematic review of the effects on maxillary growth. J Craniomaxillofac Surg. 2019 Nov;47(11):1690-1698. doi: 10.1016/j.jcms.2019.06.017.</p>	<p>Relevant</p> <p>Low risk of bias</p>
<p><b>Stein et al. 2019</b></p>	<p>Relevant</p> <p>Low risk of bias</p>

<p>Stein MJ, Zhang Z, Fell M, Mercer N, &amp; Malic C. Determining postoperative outcomes after cleft palate repair: A systematic review and meta-analysis. <i>J Plast Reconstr Aesthet Surg.</i> 2019;72:85-91. doi: 10.1016/j.bjps.2018.08.019.</p>	
<p><b>Tache et al. 2019</b></p> <p>Tache A, &amp; Mommaerts MY. On the Frequency of Oronasal Fistulation After Primary Cleft Palate Repair. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2019;56:1302-1313. doi: 10.1177/1055665619856243.</p>	<p>Relevant Low risk of bias</p>

## Appendix D: Exkluderade artiklar

Excluded studies (original articles)	Motif for exclusion
<p><b>Agrawal 2009</b></p> <p>Agrawal K. Cleft palate repair and variations. Indian J Plast Surg. 2009;42 Suppl(Suppl):S102-109. doi: 10.4103/0970-0358.57197.</p>	<p>Relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Ahmed et al. 2015</b></p> <p>Ahmed MK, Maganzini AL, Marantz PR, &amp; Rousso JJ. Risk of persistent palatal fistula in patients with cleft palate. JAMA Facial Plast Surg. 2015;17:126-130. doi: 10.1001/jamafacial.2014.1436.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Ahti et al. 2020</b></p> <p>Ahti V, Alaluusua S, Rautio J, &amp; Saarikko A. Palatal re-repair with double-opposing Z-plasty in treatment of velopharyngeal insufficiency of patients with unilateral cleft lip and palate. J Craniofac Surg. 2020;31:2235-2239. doi: 10.1097/SCS.0000000000006681.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Akamatsu et al. 2004</b></p> <p>Akamatsu T, Tanino R, Osada M, &amp; Sakuma Y. Influences of different palatoplasties on palatal growth and speech development: comparison between Osada's two-stage palatoplasty and one-stage mucosal flap procedure. Tokai J Exp Clin Med. 2004;29:111-122.</p> <p>Doi saknas.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Alam et al. 2013</b></p> <p>Alam MK, Iida J, Sato Y, &amp; Kajii TS. Postnatal treatment factors affecting craniofacial morphology of unilateral cleft lip and palate (UCLP) patients in a Japanese population. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013;51:e205-210. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.10.001.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Aldaghir et al. 2019</b></p> <p>Aldaghir OM, AlQuisi AF, &amp; Aljumaily HA. Risk factors for fistula development following palatoplasty. J Craniofac Surg. 2019;30:e694-e696. doi: 10.1097/SCS.0000000000005635.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Andersson et al. 2008</b></p> <p>Andersson EM, Sandvik L, Semb G, &amp; Åbyholm F. Palatal fistulas after primary repair of clefts of the secondary palate. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2008;42:296-299. doi: 10.1080/02844310802299676.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Arshad et al. 2017</b></p> <p>Arshad AI, Alam MK, &amp; Khamis MF. Assessment of complete unilateral cleft lip and palate treatment outcome using EUROCRAN index and associated factors. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2017;100:91-95. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.06.025.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>

<p><b>Arshad et al. 2018</b></p> <p>Arshad AI, Alam MK, &amp; Khamis MF. Dentoalveolar cleft treatment outcome using modified uddart-Bodenham index and regression analysis of associated factors. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2018;55:682-687. doi: 10.1177/1055665618758278.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Asher-McDade et al. 1992</b></p> <p>Asher-McDade C, Brattström V, Dahl E, McWilliam J, Mølsted K, Plint DA, et al. A six-center international study of treatment outcome in patients with clefts of the lip and palate: Part 4. Assessment of nasolabial appearance. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 1992;29:409-412. doi: 10.1597/1545-1569_1992_029_0409_asciso_2.3.co_2</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Astrada &amp; Bennun 2020</b></p> <p>Astrada S, &amp; Bennun RD. Cleft palate repair: A study between two surgical procedures. <i>J Craniofac Surg.</i> 2020;31:2280-2284. doi: 10.1097/SCS.00000000000006814.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Baillie et al. 2020</b></p> <p>Baillie L, &amp; Sell D. Benchmarking speech, velopharyngeal function outcomes and surgical characteristics following the Sommerlad protocol and palate repair technique. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2020;57:1197-1215. doi: 10.1177/1055665620923925.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Bakri et al. 2014</b></p> <p>Bakri S, Rizell S, Lilja J, &amp; Mark H. Vertical maxillary growth after two different surgical protocols in unilateral cleft lip and palate patients. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2014;51:645-650. doi: 10.1597/13-122.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Bannister et al. 2017</b></p> <p>Bannister P, Lindberg N, Jeppesen K, Elfving-Little U, Semmingsen AM, Paganini A, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 3. Descriptive study of postoperative nursing care following first stage cleft closure. <i>J Plast Surg Hand Surg.</i> 2017;51:21-26. doi: 10.1080/2000656X.2016.1269776.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Carrara et al. 2016</b></p> <p>Carrara CF, Ambrosio EC, Mello BZ, Jorge PK, Soares S, Machado MA, et al. Three-dimensional evaluation of surgical techniques in neonates with orofacial cleft. <i>Ann Maxillofac Surg.</i> 2016;6:246-250. doi: 10.4103/2231-0746.200350.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Carroll et al. 2013</b></p> <p>Carroll DJ, Padgitt NR, Liu M, Lander TA, Tibesar RJ, &amp; Sidman JD. The effect of cleft palate repair technique on hearing outcomes in children. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2013;77:1518-1522. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.06.021.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Chanpeng et al. 2020</b></p>	<p>Not relevant</p>

Chanpeng, S., Khwanngern, K., Sonsuwan, N., & Sirimaharaj, W. Speech and hearing outcomes of the patients with cleft lip and palate: comparison between one-stage simultaneous and two-stage surgical repairs. J Med Assoc Thai. 2020;103:1171-1177.	Wrong publication type
<b>Chen et al. 2011</b> Chen Q, Zheng Q, Shi B, Yin H, Meng T, & Zheng GN. Study of relationship between clinical factors and velopharyngeal closure in cleft palate patients. J Res Med Sci. 2011;16:945-950. doi saknas.	Not relevant Wrong publication type
<b>Crowley et al. 2021</b> Crowley JS, Friesen TL, Gabriel RA, Hsieh S, Wacenske A, Deal D, et al. Speech and audiology outcomes after single-stage versus early 2-stage cleft palate repair. Ann Plast Surg. 2021;86(5S Suppl 3):S360-S366. doi: 10.1097/SAP.0000000000002747.	Not relevant Wrong PICO
<b>De Mey et al. 2002</b> De Mey A, Malevez C, Mansbach AL, & George M. Prise en charge des fentes labio-maxillo-palatines à l'hôpital des enfants Reine Fabiola de Bruxelles [Treatment of cleft lip and palate in the children's Hospital Reine Fabiola in Bruxelles]. Ann Chir Plast Esthet. 2002;47:134-137. French. doi: 10.1016/s0294-1260(02)00097-3.	Not relevant
<b>De Mey et al. 2009</b> De Mey A, Franck D, Cuylits N, Swennen G, Malevez C, & Lejour M. Early one-stage repair of complete unilateral cleft lip and palate. J Craniofac Surg. 2009;20 Suppl 2:1723172-8. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181b3ef71.	Not relevant Wrong PICO
<b>Deshpande et al. 2014</b> Deshpande GS, Campbell A, Jagtap R, Restrepo C, Dobie H, Keenan HT, et al. Early complications after cleft palate repair: a multivariate statistical analysis of 709 patients. J Craniofac Surg. 2014;25:1614-1618. doi: 10.1097/SCS.0000000000001113. PMID: 25148623.	Relevant High risk of bias
<b>Dissaux et al. 2016</b> Dissaux C, Grollemund B, Bodin F, Picard A, Vazquez MP, Morand B, et al. Evaluation of 5-year-old children with complete cleft lip and palate: Multicenter study. Part 2: Functional results. J Craniomaxillofac Surg. 2016;44:94-103. doi: 10.1016/j.jcms.2015.08.029.	Not relevant
<b>Eliason et al. 2020</b> Eliason MJ, Hadford S, Green L, & Reeves T. Incidence of fistula formation and velopharyngeal insufficiency in early versus standard cleft palate repair. J Craniofac Surg. 2020;31:980-982. doi: 10.1097/SCS.00000000000006307.	Not relevant Wrong publication type
<b>Emory 1997</b>	Not relevant

Emory RE Jr, Clay RP, Bite U, & Jackson IT. Fistula formation and repair after palatal closure: an institutional perspective. <i>Plast Reconstr Surg</i> . 1997 May;99(6):1535-8. PMID: 9145120.	Wrong PICO
<b>Farronato et al. 2014</b> Farronato G, Kairyte L, Giannini L, Galbiati G, & Maspero C. How various surgical protocols of the unilateral cleft lip and palate influence the facial growth and possible orthodontic problems? Which is the best timing of lip, palate and alveolus repair? literature review. <i>Stomatologija</i> . 2014;16(2):53-60. doi saknas.	Not relevant Wrong publication type
<b>Falzoni et al. 2022</b> Falzoni MMM, Ambrosio ECP, Jorge PK, Sforza C, de Menezes M, de Carvalho Carrara CF, et al. 3D morphometric evaluation of the dental arches in children with cleft lip and palate submitted to different surgical techniques. <i>Clin Oral Investig</i> . 2022;26:1975-1983. doi: 10.1007/s00784-021-04177-z.	Not relevant Wrong PICO
<b>Feragen et al. 2017</b> Feragen KB, Semb G, Heliövaara A, Lohmander A, Johannessen EC, Boysen BM, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 10. Parental perceptions of appearance and treatment outcomes in their 5-year-old child. <i>J Plast Surg Hand Surg</i> . 2017;51:81-87. doi: 10.1080/2000656X.2016.1254642.	Not relevant Wrong PICO
<b>Flinn et al. 2006</b> Flinn W, Long RE, Garattini G, & Semb G. A multicenter outcomes assessment of five-year-old patients with unilateral cleft lip and palate. <i>Cleft Palate Craniofac J</i> . 2006;43:253-258. doi: 10.1597/04-093.1.	Not relevant Wrong PICO
<b>Franz et al. 2001</b> Franz EP, Weihe S, und Eufinger H. Kombinationseingriffe in der primären Versorgung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten [Combined interventions in primary management of patients with lip-jaw-palatal clefts]. <i>Mund Kiefer Gesichtschir</i> . 2001;5:312-319. doi: 10.1007/s100060100330.	Not relevant Wrong PICO
<b>Friede et al. 1988</b> Friede H, Enocson L, & Lilja J. Features of maxillary arch and nasal cavity in infancy and their influence on deciduous occlusion in unilateral cleft lip and palate. <i>Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg</i> . 1988;22:69-75. doi: 10.3109/02844318809097937.	Not relevant Wrong PICO
<b>Friede et al. 2000</b> Friede H, Enocson L, Möller M, & Owman-Moll P. Maxillary dental arch and occlusion in repaired clefts of the secondary palate: influence of surgical closure with minimal denudation of bone. <i>Scand</i>	Not relevant

J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2000;34:213-218. doi: 10.1080/02844310050159783.	
<b>Fudalej et al. 2009</b> Fudalej P, Katsaros C, Bongaarts C, Dudkiewicz Z, & Kuijpers-Jagtman AM. Nasolabial esthetics in children with complete unilateral cleft lip and palate after 1- versus 3-stage treatment protocols. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:1661-6. doi: 10.1016/j.joms.2009.04.003.	Not relevant Wrong outcome
<b>Fudalej et al. 2009</b> Fudalej P, Hortis-Dzierzbicka M, Dudkiewicz Z, & Semb G. Dental arch relationship in children with complete unilateral cleft lip and palate following Warsaw (one-stage repair) and Oslo protocols. Cleft Palate Craniofac J. 2009;46:648-653. doi: 10.1597/09-010.1.	Not relevant Wrong outcome
<b>Fudalej et al. 2011</b> Fudalej P, Katsaros C, Bongaarts C, Dudkiewicz Z, & Kuijpers-Jagtman AM. Dental arch relationship in children with complete unilateral cleft lip and palate following one-stage and three-stage surgical protocols. Clin Oral Investig. 2011;15:503-510. doi: 10.1007/s00784-010-0420-z.	Not relevant
<b>Fudalej et al. 2015</b> Fudalej PS, Wegrodzka E, Semb G, & Hortis-Dzierzbicka M. One-stage (Warsaw) and two-stage (Oslo) repair of unilateral cleft lip and palate: Craniofacial outcomes. J Craniomaxillofac Surg. 2015;43:1224-1231. doi: 10.1016/j.jcms.2015.04.027.	Not relevant Wrong PICO
<b>Fudalej et al. 2019 (Slavcleft)</b> Fudalej PS, Urbanova W, Klimova I, Dubovska I, Brudnicki A, Polackova P, et al. The Slavcleft: A three-center study of the outcome of treatment of cleft lip and palate. Part 2: Dental arch relationships. J Craniomaxillofac Surg. 2019;47:1092-1095. doi: 10.1016/j.jcms.2019.03.023.	Not relevant Wrong PICO
<b>Funuyama et al. 2014</b> Funayama E, Yamamoto Y, Nishizawa N, Mikoya T, Okamoto T, Imai S, et al. Important points for primary cleft palate repair for speech derived from speech outcome after three different types of palatoplasty. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78:2127-1231. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.09.021.	Not relevant Wrong PICO
<b>Gaggl et al. 2003</b> Gaggl A, Schultes G, Feichtinger M, Santler G, Mossböck R, & Kärcher H. Differences in cephalometric and occlusal outcome of cleft palate patients regarding different surgical techniques. J Craniomaxillofac Surg. 2003;31:20-26. doi: 10.1016/s1010-5182(02)00142-7.	Not relevant



<p><b>Gaggl et al. 2003</b></p> <p>Gaggl A, Feichtinger M, Schultes G, Santler G, Pichlmaier M, Mossböck R, et al. Cephalometric and occlusal outcome in adults with unilateral cleft lip, palate, and alveolus after two different surgical techniques. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2003;40:249-255. doi: 10.1597/1545-1569_2003_040_0249_caooia_2.0.co_2.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Gongorjav et al. 2012</b></p> <p>Gongorjav NA, Luvsandorj D, Nyanrag P, Garidhuu A, &amp; Sarah EG. Cleft palate repair in Mongolia: Modified palatoplasty vs. conventional technique. <i>Ann Maxillofac Surg.</i> 2012;2:131-135. doi: 10.4103/2231-0746.101337</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Gosain, 2010</b></p> <p>Gosain AK. Discussion: two-stage palate repair with delayed hard palate closure is related to favorable maxillary growth in unilateral cleft lip and palate. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2010;125:1511-1513. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181d512d0.</p>	<p>Relevant Wrong publication type</p>
<p><b>Gundlach et al. 2013</b></p> <p>Gundlach KK, Bardach J, Filippow D, Stahl-de Castrillon F, &amp; Lenz JH. Two-stage palatoplasty, is it still a valuable treatment protocol for patients with a cleft of lip, alveolus, and palate? <i>J Craniomaxillofac Surg.</i> 2013;4:62-70. doi: 10.1016/j.jcms.2012.05.013.</p>	<p>Relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Gunther et al. 1998</b></p> <p>Gunther E, Wisser JR, Cohen MA, &amp; Brown AS. Palatoplasty: Furlow's double reversing Z-plasty versus intravelar veloplasty. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 1998;35:546-549. doi: 10.1597/1545-1569_1998_035_0546_pfsdrz_2.3.co_2.</p>	<p>Relevant Wrong publication type</p>
<p><b>Gustafsson et al. 2018</b></p> <p>Gustafsson C, Heliövaara A, Leikola J, &amp; Rautio J. Incidence of speech-correcting surgery in children with isolated cleft palate. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2018;55:1115-1121. doi: 10.1177/1055665618760889.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Gustafsson et al. 2020</b></p> <p>Gustafsson C, Vuola P, Leikola J, &amp; Heliövaara A. Pierre Robin Sequence: Incidence of speech-correcting surgeries and fistula formation. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2020;57:344-351. doi: 10.1177/1055665619874991.</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Hardin-Jones et al. 1993</b></p> <p>Hardin-Jones MA, Brown CK, Van Demark DR, &amp; Morris HL. Long-term speech results of cleft palate patients with primary palatoplasty. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 1993 Jan;30(1):55-63. doi: 10.1597/1545-1569_1993_030_0055_Itsroc_2.3.co_2.</p>	<p>Not relevant Wrong publication type</p>

<p><b>Hatch Pollard et al. 2021</b></p> <p>Pollard SH, Skirko JR, Dance D, Reinemer H, Yamashiro D, Lyon NF, et al. Oronasal fistula risk after palate repair. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2021;58:35-41. doi: 10.1177/1055665620931707.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Hathaway et al. 2011</b></p> <p>Hathaway R, Daskalogiannakis J, Mercado A, Russell K, Long RE Jr, Cohen M, et al. The Americleft study: an inter-center study of treatment outcomes for patients with unilateral cleft lip and palate part 2. Dental arch relationships. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2011;48:244-251. doi: 10.1597/09-181.1.</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Heliövaara &amp; Ranta, 1993a</b></p> <p>Heliövaara A, &amp; Ranta R. One-stage closure of isolated cleft palate with the Veau-Wardill-Kilner V to Y pushback procedure or the Cronin modification. III. Comparison of lateral craniofacial morphology. <i>Acta Odontol Scand.</i> 1993;51:313-321. doi: 10.3109/00016359309040582.</p>	<p>Relevant Wrong publication type</p>
<p><b>Heliövaara &amp; Ranta, 1993b</b></p> <p>Heliövaara A, and Ranta R. One-stage closure of isolated cleft palate with the Veau-Wardill-Kilner V-Y push-back method or the Cronin modification. Cephalometric comparison of nasopharynx. <i>Int J Oral Maxillofac Surg.</i> 1993;22:267-271. doi: 10.1016/s0901-5027(05)80513-2.</p>	<p>Not relevant Wrong outcome</p>
<p><b>Hellquist et al. 1978</b></p> <p>Hellquist R, Pontén B, &amp; Skoog T. The influence of cleft length and palatoplasty on the dental arch and the deciduous occlusion in cases of clefts of the secondary palate. <i>Scand J Plast Reconstr Surg.</i> 1978;12:45-54. doi: 10.3109/02844317809010479.</p>	<p>Not relevant Wrong PICO</p>
<p><b>Henriksson et al. 2005</b></p> <p>Henriksson TG, Hakelius M, Andlin-Sobocka A, Svanholm H, Low A, &amp; Skoog V. Intravelar veloplasty reinforced with palatopharyngeal muscle: a review of a 10-year consecutive series. <i>Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.</i> 2005;39:277-282. doi: 10.1080/02844310410004874.</p>	<p>Relevant Wrong publication type</p>
<p><b>Holland et al. 2007</b></p> <p>Holland S, Gabbay JS, Heller JB, O'Hara C, Hurwitz D, Ford MD, et al. Delayed closure of the hard palate leads to speech problems and deleterious maxillary growth. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2007;119:1302-1310. doi: 10.1097/01.prs.0000258518.81309.70</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Horswell &amp; Chou, 2020</b></p> <p>Horswell BB, &amp; Chou J. Does the children's hospital of Philadelphia modification improve the fistula rate in Furlow double-opposing Z-</p>	<p>Not relevant High risk of bias</p>

plasty? J Oral Maxillofac Surg. 2020;78:2043-2053. doi: 10.1016/j.joms.2019.08.018.	
<b>Hotz &amp; Gnoinski 1976</b> Hotz M, and Gnoinski W. Comprehensive care of cleft lip and palate children at Zürich university: a preliminary report. Am J Orthod. 1976;70:481-504. doi: 10.1016/0002-9416(76)90274-8.	Not relevant
<b>Hotz et al. 1978</b> Hotz MM, Gnoinski WM, Nussbaumer H, & Kistler E. Early maxillary orthopedics in CLP cases: guidelines for surgery. Cleft Palate J. 1978;15:405-411.	Not relevant
<b>Hotz 1979</b> Hotz M. Multidisziplinäre Betreuung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in Zürich [Multidisciplinary care of patients with cleft lips and cleft palates in Zürich]. Stomatol DDR. 1979;29:944-954.	Not relevant
<b>Hush et al. 2020</b> Hush SE, Brady C, Soldanska M, & Williams JK. Expanded analysis of a modified enhanced recovery protocol in cleft palatoplasty. Cleft Palate Craniofac J. 2020;57:1190-1196. doi: 10.1177/1055665620932000.	Not relevant Wrong PICO
<b>Härtel et al. 1994</b> Härtel J, Gundlach KK, & Ruickoldt K. Incidence of velopharyngoplasty following various techniques of palatoplasty. J Craniomaxillofac Surg. 1994;22:272-275. doi: 10.1016/s1010-5182(05)80075-7.	Not relevant
<b>Hotz &amp; Gnoinski 1976</b> Hotz M, and Gnoinski W. Comprehensive care of cleft lip and palate children at Zürich university: a preliminary report. Am J Orthod. 1976;70:481-504. doi: 10.1016/0002-9416(76)90274-8.	Not relevant
<b>Hotz et al. 1978</b> Hotz MM, Gnoinski WM, Nussbaumer H, & Kistler E. Early maxillary orthopedics in CLP cases: guidelines for surgery. Cleft Palate J. 1978;15:405-411.	Not relevant
<b>Hotz 1979</b> Hotz M. Multidisziplinäre Betreuung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten in Zürich [Multidisciplinary care of patients with cleft lips and cleft palates in Zürich]. Stomatol DDR. 1979;29:944-954.	Not relevant
<b>Inmanet al. 2005</b> Inman DS, Thomas P, Hodgkinson PD, & Reid CA. Oro-nasal fistula development and velopharyngeal insufficiency following primary cleft palate surgery--an audit of 148 children born between 1985 and	Relevant Wrong publication type

1997. Br J Plast Surg. 2005;58:1051-1054. doi: 10.1016/j.bjps.2005.05.019.	
<b>Ishii et al. 2016</b> Ishii T, Sakamoto T, Ishikawa M, Yasumura T, Miyazaki H, & Sueishi K. Relationship between orthodontic treatment plan and Goslon Yardstick Assessment in Japanese patients with unilateral cleft lip and palate: One-stage vs. two-stage palatoplasty. Bull Tokyo Dent Coll. 2016;57:159-168. doi: 10.2209/tdcpublication.2016-0700.	Not relevant
<b>Jena et al. 2006</b> Jena AK, Duggal R, Roychoudhury A, & Parkash H. Effects of timing and number of palate repair on maxillary growth in complete unilateral cleft lip and palate patients. J Clin Pediatr Dent. 2004;28:225-232. doi: 10.17796/jcpd.28.3.f55481481071302g.	Not relevant Wrong PICO
<b>Joos et al. 2006</b> Joos U, Wermker K, Kruse-Löesler B, & Kleinheinz J. Influence of treatment concept, velopharyngoplasty, gender and age on hypernasality in patients with cleft lip, alveolus and palate. J Craniomaxillofac Surg. 2006;34:472-477. doi: 10.1016/j.jcms.2006.07.858.	Not relevant
<b>Kaplan 1981</b> Kaplan EN. Cleft palate repair at three months? Ann Plast Surg. 1981;7:179-190. doi saknas.	Not relevant Wrong publication type
<b>Kappen et al. 2017</b> Kappen IFPM, Bittermann GKP, Schouten RM, Bittermann D, Ety E, Koole R, et al. Long-term mid-facial growth of patients with a unilateral complete cleft of lip, alveolus and palate treated by two-stage palatoplasty: cephalometric analysis. Clin Oral Investig. 2017 Jun;21(5):1801-1810. doi: 10.1007/s00784-016-1949-2.	Not relevant
<b>Kara et al. 2021</b> Kara M, Calis M, Kara I, Kulak Kayikci ME, Gunaydin RO, & Ozgur F. Comparison of speech outcomes using type 2b intravelar veloplasty or furrow double-opposing Z plasty for soft palate repair of patients with unilateral cleft lip and palate. J Craniomaxillofac Surg. 2021;49:215-222. doi: 10.1016/j.jcms.2021.01.003.	Not relevant
<b>Karsten et al. 2017 (Scandcleft)</b> Karsten A, Marcusson A, Hurmerinta K, Heliövaara A, Küseler A, Skaare P, et al. Scandcleft randomised trials of primary surgery for unilateral cleft lip and palate: 7. Occlusion in 5 year-olds according to the Huddart and Bodenham index. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:58-63. doi: 10.1080/2000656X.2016.1265529.	Relevant wrong PICO
<b>Klintö et al. 2014</b> Klintö K, Svensson H, Elander A, & Lohmander A. Speech and phonology in Swedish-speaking 3-year-olds with unilateral complete cleft lip and palate following different methods for primary palatal	Not relevant Wrong PICO

surgery. Cleft Palate Craniofac J. 2014;51:274-282. doi: 10.1597/12-299.	
<b>Klintö &amp; Lohmander, 2017</b> Klintö K, & Lohmander A. Phonology in Swedish-speaking 3-year-olds born with unilateral cleft lip and palate treated with palatal closure in one or two stages. J Plast Surg Hand Surg. 2017;51:112-117. doi: 10.1080/2000656X.2016.1194280.	Not relevant Wrong PICO
<b>Klintö et al. 2019</b> Klintö K, Brunnegård K, Havstam C, Appelqvist M, Hagberg E, Taleman AS, et al. Speech in 5-year-olds born with unilateral cleft lip and palate: a prospective Swedish intercenter study. J Plast Surg Hand Surg. 2019;53:309-315. doi: 10.1080/2000656X.2019.1615929.	Not relevant
<b>Klockars &amp; Rautio, 2012</b> Klockars T, & Rautio J. Early placement of ventilation tubes in cleft lip and palate patients: does palatal closure affect tube occlusion and short-term outcome? Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2012;76:1481-1484. doi: 10.1016/j.ijporl.2012.06.028.	Not relevant Wrong PICO
<b>Kontos et al. 2001</b> Kontos K, Friede H, Cintras H, Celso LB, & Lilja J. Maxillary development and dental occlusion in patients with unilateral cleft lip and palate after combined velar closure and lip-nose repair at different ages. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 2001;35:377-386. doi: 10.1080/028443101317149345.	Not relevant Wrong PICO
<b>Koželj et al. 2012 (Eurocleft)</b> Koželj V, Vegnuti M, Drevenšek M, Hortis-Dzierzbicka M, Gonzalez-Landa G, Hanstein S, et al. Palate dimensions in six-year-old children with unilateral cleft lip and palate: a six-center study on dental casts. Cleft Palate Craniofac J. 2012;49:672-82. doi: 10.1597/10-190. PMID: 21846258.	Relevant High risk of bias
<b>Kuijpers-Jagtman &amp; Long, 2000</b> Kuijpers-Jagtman, AM, & Long RE. The influence of surgery and orthopedic treatment on maxillofacial growth and maxillary arch development in patients treated for orofacial clefts. Cleft Palate Craniofac J. 2000;37:1-12. doi:10.1597/1545-1569_2000_037_0527_tiosao_2.0.co_2.	Relevant Wrong publication type
<b>Landheer et al. 2010</b> Landheer JA, Breugem CC, & van der Molen AB. Fistula incidence and predictors of fistula occurrence after cleft palate repair: two-stage closure versus one-stage closure. Cleft Palate Craniofac J. 2010;47:623-630. doi: 10.1597/09-069.	Not relevant Wrong PICO
<b>Larson et al. 1998</b>	Not relevant

Larson M, Hellquist R, & Jakobsson OP. Classification, recording, and cleft palate surgery at the Uppsala Cleft Palate Centre. <i>Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.</i> 1998;32:185-192. doi: 10.1080/02844319850158813.	Wrong PICO
<b>Larson et al. 1998</b> Larson M, Hellquist R, & Jakobsson OP. Morphology of isolated cleft palate in children, including Robin sequence, treated with one or two-stage operations. <i>Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.</i> 1998;32:193-201. doi: 10.1080/02844319850158822.	Not relevant Wrong PICO
<b>Liao 2010</b> Liao YF, Yang IY, Wang R, Yun C, & Huang CS. Two-stage palate repair with delayed hard palate closure is related to favorable maxillary growth in unilateral cleft lip and palate. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2010;125:1503-1510. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181d5132a.	Relevant Moderate risk of bias
<b>Lilja et al. 2006</b> Lilja J, Mars M, Elander A, Enocson L, Hagberg C, Worrell E, et al. Analysis of dental arch relationships in Swedish unilateral cleft lip and palate subjects: 20-year longitudinal consecutive series treated with delayed hard palate closure. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2006;43:606-611. doi: 10.1597/05-069.	Relevant Wrong publication type
<b>Logjes et al. 2021</b> Logjes RJH, Upton S, Mendelsohn BA, Badiie RK, Breugem CC, Hoffman WY, et al. Long-term speech outcomes of cleft palate repair in Robin sequence versus isolated cleft palate. <i>Plast Reconstr Surg Glob Open.</i> 2021;9:e3351. doi: 10.1097/GOX.0000000000003351. Erratum in: <i>Plast Reconstr Surg Glob Open.</i> 2021;9:e3583.	Not relevant
<b>Mani et al. 2010</b> Mani M, Morén S, Thorvardsson O, Jakobsson O, Skoog V, & Holmström M. Objective assessment of the nasal airway in unilateral cleft lip and palate--a long-term study. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2010;47:217-224. doi: 10.1597/09-057.1.	Not relevant Wrong outcome
<b>McCrary et al. 2020</b> McCrary H, Pollard SH, Torrecillas V, Khong L, Taylor HM, Meier J, et al. Increased risk of velopharyngeal insufficiency in patients undergoing staged palate repair. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2020;57:975-983. doi: 10.1177/1055665620913440.	Not relevant
<b>Mikoya et al. 2015</b> Mikoya T, Shibukawa T, Susami T, Sato Y, Tengan T, Katashima H, et al. Dental arch relationship outcomes in one- and two-stage palatoplasty for Japanese patients with complete unilateral cleft lip and palate. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2015;52:277-286. doi: 10.1597/13-285.	Not relevant Wrong PICO

<p><b>Mommaerts et al. 2003</b></p> <p>Mommaerts MY, Kablan F, Sheth S, &amp; Laster Z. Early maxillary growth in complete cleft lip, alveolus and palate patients following Widmaier-Perko's, or a modified Furlow's technique of soft palate repair. J Craniomaxillofac Surg. 2003;31:209-214. doi: 10.1016/s1010-5182(03)00042-8.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Moore et al. 1988</b></p> <p>Moore MD, Lawrence WT, Ptak JJ, &amp; Trier WC. Complications of primary palatoplasty: a twenty-one-year review. Cleft Palate J. 1988;25:156-162.</p>	<p>Relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Morén et al. 2013</b></p> <p>Morén S, Mani M, Lundberg K, &amp; Holmström M. Nasal symptoms and clinical findings in adult patients treated for unilateral cleft lip and palate. J Plast Surg Hand Surg. 2013;47:383-389. doi: 10.3109/2000656X.2013.771583.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong outcome</p>
<p><b>Morén et al. 2017</b></p> <p>Morén S, Mani M, Lilian S, Lindestad PÅ, &amp; Holmström M. Speech in adults treated for unilateral cleft lip and palate: Long-term follow-up after one- or two-stage palate repair. Cleft Palate Craniofac J. 2017;54:639-649. doi: 10.1597/15-037.</p>	<p>Relevant</p> <p>Wrong PICO, exkluderad vid kvalitetsgranskning, för stort bortfall</p>
<p><b>Morén et al. 2018</b></p> <p>Morén S, Lindestad PÅ, Holmström M, &amp; Mani M. Voice quality in adults treated for unilateral cleft lip and palate: Long-term follow-up after one- or two-stage palate repair. Cleft Palate Craniofac J. 2018;55:1103-1114. doi: 10.1177/1055665618764521</p>	<p>Relevant</p> <p>Wrong PICO, exkluderad vid kvalitetsgranskning, för stort bortfall</p>
<p><b>Morris et al. 2000</b></p> <p>Morris DO, Roberts-Harry D, &amp; Mars M. Dental arch relationships in Yorkshire children with unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J. 2000;37:453-462. doi: 10.1597/1545-1569_2000_037_0453_dariyc_2.0.co_2.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Mueller et al. 2012</b></p> <p>Mueller AA, Zschokke I, Brand S, Hockenjos C, Zeilhofer HF, &amp; Schwenzer-Zimmerer K. One-stage cleft repair outcome at age 6- to 18-years -- a comparison to the Eurocleft study data. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012;50(8):762-768. doi: 10.1016/j.bjoms.2012.02.002.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong study type</p>
<p><b>Mølsted 1993</b></p> <p>Mølsted K, Dahl E, Skovgaard LT, Asher-McDade C, Brattström V, McCance A, et al. A multicentre comparison of treatment regimens for unilateral cleft lip and palate using a multiple regression model. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg. 1993;27:277-284.</p>	<p>Not relevant</p> <p>(Eurocleft)</p>

<p><b>Morris et al. 2000</b></p> <p>Morris DO, Roberts-Harry D, &amp; Mars M. Dental arch relationships in Yorkshire children with unilateral cleft lip and palate. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2000;37:453-462. doi: 10.1597/1545-1569_2000_037_0453_dariyc_2.0.co_2.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Muraoka &amp; Nakai, 1998</b></p> <p>Muraoka M, &amp; Nakai Y. Our treatment of cleft lip and cleft palate, <i>Acta Oto-Laryngologica</i>, 118;:538:266-269. doi: 10.1080/00016489850183052</p>	<p>Relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Muzaffar et al. 2001</b></p> <p>Muzaffar AR, Byrd HS, Rohrich RJ, Johns DF, LeBlanc D, Beran SJ, et al. Incidence of cleft palate fistula: an institutional experience with two-stage palatal repair. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2001;108:1515-1518. doi: 10.1097/00006534-200111000-00011.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Nishio et al. 2010</b></p> <p>Nishio J, Yamanishi T, Kohara H, Hirano Y, Sako M, Adachi T, et al. Early two-stage palatoplasty using modified Furlow's veloplasty. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2010;47:73-81. doi: 10.1597/08-067.1.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO (intervention)</p>
<p><b>Nollet et al. 2005a</b></p> <p>Nollet PJ, Katsaros C, van 't Hof MA, Semb G, Shaw WC, &amp; Kuijpers-Jagtman AM. Treatment outcome after two-stage palatal closure in unilateral cleft lip and palate: a comparison with Eurocleft. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2005;42:512-6. doi: 10.1597/04-129.1.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Nandlal et al. 2000</b></p> <p>Nandlal, Utreja A, Tewari A, &amp; Chari PS. Effects of variation in the timing of palatal repair on sagittal craniofacial morphology in complete cleft lip and palate children. <i>J Indian Soc Pedod Prev Dent.</i> 2000;18:153-160.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Obłoj, 2014</b></p> <p>Obłoj R. The presence of maxillary lateral incisor in the cleft gap in patients with unilateral cleft lip and palate. Preliminary report. [Występowanie siekacza bocznego szczeki w przypadkach jednostronnego rozszczepu wargi i podniebienia. Doniesienia wstepne]. <i>Dev. Period Med.</i> 2014;18:70-74. doi saknas</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Odom et al. 2016</b></p> <p>Odom EB, Woo AS, Mendonca DA, Huebener DV, Nissen RJ, Skolnick GB, et al. Long-term incisal relationships after palatoplasty in patients with isolated cleft palate. <i>J Craniofac Surg.</i> 2016;27:867-870. doi: 10.1097/SCS.0000000000002558.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Opitz et al. 1977</b></p>	<p>Not relevant</p>



Opitz C, Shetty DK & S. Köhler. Der operative Gaumenverschluss und seine unmittelbaren Folgen auf die Entwicklung des Oberkiefers bei Spaltpatienten. Stomatol DDR. 1977:297-301. doi saknas.	
<b>Ozawa et al. 2021</b> Ozawa TO, Dutka JCR, Garib D, Lauris RCMC, Almeida AM, Brocco TVS, et al. Influence of surgical technique and timing of primary repair on interarch relationship in UCLP: A randomized clinical trial. Orthod Craniofac Res. 2021;24:288-295. doi: 10.1111/ocr.12435.	Not relevant
<b>Peck et al. 2021</b> Peck CJ, Gowda AU, Shultz BN, Wu RT, Bourdillon A, Singh A, et al. The effect of surgical timing on 30-day outcomes in cleft palate repair. Plast Reconstr Surg. 2021;147:131-137. doi: 10.1097/PRS.0000000000007458.	Not relevant
<b>Peterson et al. 2021</b> Peterson P, Nyberg J, Persson C, Mark H, & Lohmander A. Speech outcome and self-reported communicative ability in young adults born with unilateral cleft lip and palate: comparing long-term results after 2 different surgical methods for palatal repair. Cleft Palate Craniofac J. 2021;15:10556656211025926. doi: 10.1177/10556656211025926.	Not relevant
<b>Phua et al. 2008</b> Phua YS, & de Chalain T. Incidence of oronasal fistulae and velopharyngeal insufficiency after cleft palate repair: an audit of 211 children born between 1990 and 2004. Cleft Palate Craniofac J. 2008;45:172-178. doi: 10.1597/06-205.1.	Not relevant
<b>Pradel et al. 2009</b> Pradel W, Senf D, Mai R, Ludicke G, Eckelt U & Lauer G. One-stage palate repair improves speech outcome and early maxillary growth in patients with cleft lip and palate. J Physiol Pharmacol. 2009;60 Suppl. 8:37-41.	Not relevant Wrong PICO
<b>Prytz &amp; Fogh-Andersen, 1982</b> Prytz S & Fogh-Andersen P. Svælgplastsplastik som taleforbedrende operation ved insufficient ganelukke. Ugeskr Laeger. 1982; 144:616-619. doi saknas.	Not relevant Wrong PICO
<b>Pulkkinen et al. 2001</b> Pulkkinen J, Haapanen ML, Laitinen J, Paaso M, & Ranta R. Association between velopharyngeal function and dental-consonant misarticulations in children with cleft lip/palate. Br J Plast Surg. 2001;54:290-293. doi: 10.1054/bjps.2001.3571.	Relevant Wrong publication type
<b>Randag et al. 2014</b> Randag AC, Dreise MM, & Ruettermann M. Surgical impact and speech outcome at 2.5 years after one- or two-stage cleft palate	Not relevant Wrong PICO

closure. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78:1903-1907. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.08.021.	
<b>Raud Westberg et al. 2019</b> Raud Westberg L, Höglund Santamarta L, Karlsson J, Nyberg J, Neovius E, & Lohmander A. Speech outcome in young children born with unilateral cleft lip and palate treated with one- or two-stage palatal repair and the impact of early intervention. Logoped Phoniatr Vocol. 2019;44:58-66. doi: 10.1080/14015439.2017.1390606.	Not relevant
<b>Ross 1987</b> Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in unilateral cleft lip and palate. Part 4: Repair of the cleft lip. Cleft Palate J, 1987;24: 45-53.	Not relevant
<b>Ross 1987</b> Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in unilateral cleft lip and palate. Part 5: timing of palate repair Cleft Palate J, 1987;24:54-63.	Not relevant
<b>Ross 1987</b> Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in unilateral cleft lip and palate. Part 6: techniques of palate repair. Cleft Palate J, 1987;24: 64-70.	Not relevant
<b>Ross 1987</b> Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in unilateral cleft lip and palate. Part 7: an overview of treatment and facial growth. Cleft Palate J, 1987;24: 71-77.	Not relevant
<b>Rossell-Perry et al. 2017</b> Rossell-Perry P, Cotrina-Rabanal O, Figallo-Hudtwalcker O, & Gonzalez-Vereau A. Effect of relaxing incisions on the maxillary growth after primary unilateral cleft palate repair in mild and moderate cCases: a randomized clinical trial. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5:e1201. doi: 10.1097/GOX.0000000000001201.	Not relevant Wrong PICO
<b>Sakran et al. 2021</b> Sakran KA, Liu R, Yu T, Al-Rokhami RK, & He D. A comparative study of three palatoplasty techniques in wide cleft palates. Int J Oral Maxillofac Surg. 2021;50:191-197. doi: 10.1016/j.ijom.2020.07.016.	Not relevant
<b>Salimi et al. 2018</b> Salimi N, Aleksejūnienė J, Yen E, & Loo A. Time trends and determinants of fistula in cleft patients at BC Children's Hospital, Canada: A retrospective 18-year medical chart audit. Cleft Palate Craniofac J. 2018;55:1013-1019. doi: 10.1597/16-095.	Not relevant Wrong PICO

<p><b>Sandy &amp; Roberts-Harry, 1993</b></p> <p>Sandy JR, &amp; Roberts-Harry D. Repair of cleft lip and palate: 2. Evaluation of surgical techniques. Dent Update. 1993;20:35-37. doi saknas</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Saothonglang et al. 2021</b></p> <p>Saothonglang K, Punyavong P, Winaikosol K, Jenwitheesuk K, &amp; Surakunprapha P. Risk factors of fistula following primary palatoplasty. J Craniofac Surg. 2021;32:587-590. doi: 10.1097/SCS.00000000000007515.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Scheunemann, 1975</b></p> <p>Scheunemann H. Plastische Operationen im Dienste der Sprachfunktion von Gaumenspalträgern. Primäre und sekundäre Massnahmen [Surgical procedures in cleft-palate patients, with reference to phonetic function: primary and secondary methods (author's transl)]. Langenbecks Arch Chir. 1975 Nov;339:355-364. German. doi: 10.1007/BF01257530.</p>	<p>Relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Schweckendiek, 1983</b></p> <p>Schweckendiek W. Primärer Verschluss der Lippen-Kiefer-Gaumensegel-Spalten [Primary closure of cleft lip and cleft palate]. Zahnärztl Prax. 1983;34:317-320. German.</p>	<p>Relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Seagle et al. 1998</b></p> <p>Seagle MB, Nackashi JA, Kemker FJ, Marks RG, Williams WN, Frolova LE, et al. Otologic and audiologic status of Russian children with cleft lip and palate. Cleft Palate Craniofac J. 1998;35:495-499. doi: 10.1597/1545-1569_1998_035_0495_oaasor_2.3.co_2.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong PICO</p>
<p><b>Shaw et al. 1992</b></p> <p>Shaw WC, Dahl E, Asher-McDade C, Brattström V, Mars M, McWilliam J, et al. Cleft Palate Craniofac J 1992;29:413-418.</p>	<p>Not relevant</p>
<p><b>Shaye, 2014</b></p> <p>Shaye D. Update on outcomes research for cleft lip and palate. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;22:255-259. doi: 10.1097/MOO.0000000000000064.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Shetty et al. 1981</b></p> <p>Shetty DK, Struhmann I, &amp; Hochmuth M. Die Gaumen-Segel-Spalten und Sprachergebnisse [Velar clefts and speech]. Stomatol DDR. 1981;31:841-846.</p>	<p>Relevant</p> <p>Low risk of bias</p>
<p><b>Shi &amp; Losee, 2015</b></p> <p>Shi B, &amp; Losee JE. The impact of cleft lip and palate repair on maxillofacial growth. Int J Oral Sci. 2015;7:14-17. doi: 10.1038/ijos.2014.59.</p>	<p>Not relevant</p> <p>Wrong publication type</p>
<p><b>Silvera et al. 2003</b></p>	<p>Not relevant</p>

<p>Silvera Q AE, Ishii K, Arai T, Morita S, Ono K, Iida A, et al. Long-term results of the two-stage palatoplasty/Hotz' plate approach for complete bilateral cleft lip, alveolus and palate patients. <i>J Craniomaxillofac Surg.</i> 2003;31:215-227. doi: 10.1016/s1010-5182(03)00023-4. PMID: 12914706.</p>	Wrong PICO
<p><b>Sitzman et al. 2017</b></p> <p>Sitzman TJ, Hossain M, Carle AC, Heaton PC, &amp; Britto MT. Variation among cleft centres in the use of secondary surgery for children with cleft palate: a retrospective cohort study. <i>BMJ Paediatr Open.</i> 2017;1:e000063. doi: 10.1136/bmjpo-2017-000063.</p>	Not relevant
<p><b>Skolnick et al. 2021</b></p> <p>Skolnick GB, Keller MR, Baughman EJ, Nguyen DC, Nickel KB, Naidoo SD, et al. Timing of cleft palate repair in patients with and without Robin sequence. <i>J Craniofac Surg.</i> 2021;32:931-935. doi: 10.1097/SCS.00000000000007311.</p>	Not relevant
<p><b>Slator et al. 2019</b></p> <p>Slator R, Perisanidou LI, Waylen A, Sandy J, Ness A, &amp; Wills AK. Range and timing of surgery, and surgical sequences used, in primary repair of complete unilateral cleft lip and palate: The Cleft Care UK study. <i>Orthod Craniofac Res.</i> 2020;23:166-173. doi: 10.1111/ocr.12355.</p>	Not relevant (Cleft Care UK study)
<p><b>Smahel &amp; Horák 1993</b></p> <p>Smahel Z, &amp; Horák I. The effect of two-stage palatoplasty on facial development in unilateral cleft lip and palate. <i>Acta Chir Plast.</i> 1993;35:67-72. doi saknas.</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Sommerlad, 2003</b></p> <p>Sommerlad BC. A technique for cleft palate repair. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2003;112:1542-1548. doi: 10.1097/01.PRS.0000085599.84458.D2.</p>	Relevant Wrong publication type
<p><b>Stancheva et al. 2015</b></p> <p>Stancheva N, Dannhauer KH, Hemprich A, &amp; Krey KF. Three-dimensional analysis of maxillary development in patients with unilateral cleft lip and palate during the first six years of life. <i>J Orofac Orthop.</i> 2015;76:391-404. doi: 10.1007/s00056-015-0299-z.</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Stein et al. 2007</b></p> <p>Stein S, Dunsche A, Gellrich NC, Härle F, &amp; Jonas I. One- or two-stage palate closure in patients with unilateral cleft lip and palate: comparing cephalometric and occlusal outcomes. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2007;44:13-22. doi: 10.1597/05-160.</p>	Not relevant Wrong PICO
<p><b>Suzuki et al. 2007</b></p> <p>Suzuki A, Yoshizaki K, Honda Y, Sasaguri M, Kubota Y, Nakamura N, et al. Retrospective evaluation of treatment outcome in Japanese</p>	Not relevant Wrong outcome

children with complete unilateral cleft lip and palate. Part 1: Five-year-olds' index for dental arch relationships. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2007;44:434-443. doi: 10.1597/06-069.1.	
<b>Tome et al. 2016</b> Tome W, Yashiro K, Otsuki K, Kogo M, & Yamashiro T. Influence of different palatoplasties on the facial morphology of early mixed dentition stage children with unilateral cleft lip and palate. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2016;53:e28-33. doi: 10.1597/14-191.	Relevant High risk of bias
<b>Tome et al. 2016</b> Tome W, Yashiro K, Kogo M, & Yamashiro T. Cephalometric outcomes of maxillary expansion and protraction in patients with unilateral cleft lip and palate after two types of palatoplasty. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2016;53:690-694. doi: 10.1597/15-082.	Not relevant
<b>Uchiyama et al. 2012</b> Uchiyama T, Yamashita Y, Susami T, Kochi S, Suzuki S, Takagi R, et al. Primary treatment for cleft lip and/or cleft palate in children in Japan. <i>Cleft Palate Craniofac J.</i> 2012;49:291-298. doi: 10.1597/09-155.	Not relevant
<b>Van Lierde et al. 2004</b> Van Lierde KM, Monstrey S, Bonte K, Van Cauwenberge P, & Vinck B. The long-term speech outcome in Flemish young adults after two different types of palatoplasty. <i>Int J Pediatr Otorhinolaryngol.</i> 2004;68:865-875. doi: 10.1016/j.ijporl.2004.01.020.	Relevant Wrong PICO
<b>Williams &amp; Sandy, 2003</b> Williams AC, & Sandy JR. Risk factors for poor dental arch relationships in young children born with unilateral cleft lip and palate. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2003;111:586-593. doi: 10.1097/01.PRS.0000041946.98451.FB.	Not relevant Wrong outcomes
<b>Xu et al. 2015</b> Xu X, Cao C, Zheng Q, & Shi B. The influence of four different treatment protocols on maxillofacial growth in patients with unilateral complete cleft lip, palate, and alveolus. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2019;144:180-186. doi: 10.1097/PRS.0000000000005711.	Not relevant Wrong outcomes
<b>Xu et al. 2019</b> Xu X, Cao C, Zheng Q, & Shi B. The influence of four different treatment protocols on maxillofacial growth in patients with unilateral complete cleft lip, palate, and alveolus. <i>Plast Reconstr Surg.</i> 2019;144:180-186. doi: 10.1097/PRS.0000000000005711.	Not relevant
<b>Xue et al. 1998</b> Xue FS, An G, Tong SY, Liao X, Liu JH, & Luo LK. Influence of surgical technique on early postoperative hypoxaemia in children	Not relevant Wrong outcomes

undergoing elective palatoplasty. Br J Anaesth. 1998;80:447-451. doi: 10.1093/bja/80.4.447.	
<b>Yamanishi et al. 2009</b> Yamanishi T, Nishio J, Kohara H, Hirano Y, Sako M, Yamanishi Y, et al. Effect on maxillary arch development of early 2-stage palatoplasty by modified Furlow technique and conventional 1-stage palatoplasty in children with complete unilateral cleft lip and palate. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(10):2210-2216. doi: 10.1016/j.joms.2009.04.038.	Not relevant Wrong PICO
<b>Yamanishi et al. 2011</b> Yamanishi T, Nishio J, Sako M, Kohara H, Hirano Y, Yamanishi Y, et al. Early two-stage double opposing Z-plasty or one-stage push-back palatoplasty?: comparisons in maxillary development and speech outcome at 4 years of age. Ann Plast Surg. 2011;66:148-153. doi: 10.1097/SAP.0b013e3181d6e426.	Not relevant Wrong PICO
<b>Yang et al. 2020</b> Yang AS, Richard BM, Wills AK, Mahmoud O, Sandy JR, & Ness AR. Closer to the truth on national fistula prevalence after unilateral complete cleft lip and palate repair? The Cleft Care UK Study. Cleft Palate Craniofac J. 2020;57:5-13. doi: 10.1177/1055665619858871.	Not relevant Wrong population
<b>Zemann et al. 2011</b> Zemann W, Kärcher H, Drevenšek M, & Koželj V. Sagittal maxillary growth in children with unilateral cleft of the lip, alveolus and palate at the age of 10 years: an intercentre comparison. J Craniomaxillofac Surg. 2011;39:469-474. doi: 10.1016/j.jcms.2010.10.025.	Not relevant Wrong outcome

<b>Excluded studies (systematic reviews)</b>	<b>Overall rating</b> <b>Motif for exclusion</b>
<b>Abbott &amp; Meara, 2012</b> Abbott MM, Meara JG. Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? Plast Reconstr Surg. 2012 Sep;130(3):659-666. doi: 10.1097/PRS.0b013e31825dc10a. PMID: 22929251.	Not relevant
<b>Boyce et al. 2018</b> Boyce JO, Kilpatrick N, & Morgan AT. Speech and language characteristics in individuals with nonsyndromic submucous cleft palate-A systematic review. Child Care Health Dev. 2018 Nov;44(6):818-831. doi: 10.1111/cch.12613.	Not relevant
<b>Gilleard et al. 2013</b> Gilleard O, Sell D, Ghanem A, Tavsanoğlu Y, Birch M, Sommerlad B. Submucous Cleft Palate: A Systematic Review of Surgical	Not relevant

Management Based on Perceptual and Instrumental Analysis. Cleft Palate Craniofac J. 2013 Nov 15. doi: 10.1597/13-046R1.	
<b>Kappen et al. 2018</b> Kappen IFPM, Yoder WR, Mink van der Molen AB & Breugem CC. Long-term craniofacial morphology in young adults treated for a non-syndromal UCLP: A systematic review. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2018;71:504-517. doi: 10.1016/j.bjps.2017.12.007.	Not relevant
<b>Kloukos et al. 2018</b> Kloukos D, Fudalej P, Sequeira-Byron P, & Katsaros C. Maxillary distraction osteogenesis versus orthognathic surgery for cleft lip and palate patients. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:CD010403. doi: 10.1002/14651858.CD010403.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 10;8:CD010403.	Not relevant Wrong PICO
<b>Lee &amp; Liao, 2013</b> Lee YH, Liao YF. Hard palate-repair technique and facial growth in patients with cleft lip and palate: a systematic review. Br J Oral Maxillofac Surg. 2013 Dec;51(8):851-7. doi: 10.1016/j.bjoms.2013.08.012.	Not relevant
<b>Nollet et al. 2005b</b> Nollet PJ, Katsaros C, Van't Hof MA & Kuijpers-Jagtman AM. Treatment outcome in unilateral cleft lip and palate evaluated with the GOSLON yardstick: a meta-analysis of 1236 patients. Plast Reconstr Surg. 2005;116:1255-1262. doi: 10.1097/01.prs.0000181652.84855.a3.	Not relevant High risk of bias
<b>Timbang et al. 2014</b> Timbang MR, Gharb BB, Rampazzo A, Papay F, Zins J, & Doumit G. A systematic review comparing Furlow double-opposing Z-plasty and straight-line intravelar veloplasty methods of cleft palate repair. Plast Reconstr Surg. 2014 Nov;134(5):1014-1022. doi: 10.1097/PRS.0000000000000637.	Not relevant
<b>Wlodarczyk et al. 2021</b> Wlodarczyk JR, Brannon B, Munabi NCO, Wolfswinkel EM, Nagengast ES, Yao CA & Magee W III. A meta-analysis of palatal repair timing. J Craniofac Surg. 2021;32:647-651. doi: 10.1097/SCS.00000000000007029	Not relevant Wrong PICO

# Appendix E: Tabellerad sammanfattning av inkluderade studier

Tabell E1. Den använda relevansbedömningsmallen är modifierad från SBUs handbok 2017.

<b>LKG , Relevansbedömning, final</b> (modifierad fr mall i SBUs metodbok 2.0 & HTA Syd)								
<b>Artikeln; författare, årtal, (studiens akronym)</b>	<b>Frågeställning</b>	<b>Studiepopulation, "P"</b>	<b>Intervention, "I"</b>	<b>Jämförelseintervention, "C"</b>	<b>Effektmått, "O"</b>	<b>Begränsningar</b>	<b>Extern validitet</b>	<b>Sammanfattande relevansbedömning</b>
	Kan pekets frågeställning hjälpa dig besvara projektets fråga?	Är populationen densamma i peket som i projektet?	Är interventionen densamma i peket som i projektet?	Är jämförelsegruppen samma i peket som i projektet?	Är de studerade effektmåtten (-et) samma i peket som i projektet (obs: tillräckligt med endast ett effektmått för att svara "ja")?	Är peket inom angivna begränsningar för projektet? (alla måste uppfyllas för att svara "ja")	Är studien genomförd i en kontext som gör dess resultat överförbara till dagens svenska kontext?	
Semb 2017 för (ScandCleft) RCT protokoll	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Karsten 2020 (ScandCleft) RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Küseler 2020 (ScandCleft) RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Lundeborg Hammarström 2020 (ScandCleft) RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Willadsen 2017 (ScandCleft) RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Heliövaara et al. 2017 (ScandCleft) RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Lohmander et al. 2017 (ScandCleft) RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Rautio et al. 2017 (ScandCleft) RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Pereira et al. 2018 RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Reddy et al. 2018, RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Ishii 2016 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Tome 2016 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Deshpande et al. 2014 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Jakobsson & Ponten 1990 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Landheer 2010 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Mikoya 2015 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Nishio 2010 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Vedung 1995 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Yamanishi 2009 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Yamanishi 2011 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
McCrary 2020 nonRCT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	a) relevant
Kappen 2018, SÖ	ja	ja	ja	ja	ja	ej tillämplig	ja	a) relevant
Reddy et al. 2017, RCT	ja	ja	ja	ja	ja	ej tillämplig	ja	a) relevant
Salgado 2019, SÖ	ja	ja	ja	ja	ja	ej tillämplig	ja	a) relevant
Tache 2019 SÖ	ja	ja	ja	ja	ja	ej tillämplig	ja	a) relevant
Stein 2019, SÖ	ja	ja	ja	ja	ja	ej tillämplig	ja	a) relevant
Wlodarczyk 2021 SÖ	ja	ja	ja	ja	ja	ej tillämplig	ja	a) relevant

I kolumnen "Sammanfattande relevansbedömning" finns fördefinierade valbara alternativ i rullistan; **Relevant:** i de fall där samtliga 7 frågor fylls i med ett "ja" klassificeras artikeln som relevant och går per definition vidare till kvalitetsgranskning (ROB). En studie kan bedömas relevant avseende ett specifikt effektmått, men ej relevant avseende andra effektmått. **Väsentlig:** i de fall där någon av de 7 frågorna besvaras med ett "nej", men studiedesignen (exvis syst översikt, HTA-rapport, icke jfr större kohortstudie) ligger inom begränsningarna kan den klassas som väsentlig. Likaså om artikeln behandlar hälsoekonomi eller hälsorelaterad QoL. I undantagsfall kan man även tillåta sig att klassa en "bra o intressant studie" som väsentlig. Detta för att kunna ta upp den till gemensam diskussion huruvida man skulle kunna använda data i den aktuella HTA-utvärderingen eller den är väsentlig för diskussionsdelen. **Oklar:** om en second opinion för relevansbedömningen önskas från läsparskollegan eller hela projektgruppen. **Icke relevant:** om inget av ovanstående är uppfyllt.



Tabell E2. Det använda tabellformatet är modifierad från SBU's handbok 2017.

LKG-projektets data-tabellering för ingående studier										
	Semb 2017	Karsten 2020	Küseler 2020	Willadsen 2017	Helövaara 2017	Lohmander 2017	Rautio 2017	Lundeborg-Hammarström 2020	Pereira 2018	Reddy 2018
Design	RCT, öblindad	RCT, öblindad	RCT, öblindad	RCT, öblindad	RCT, öblindad	RCT, öblindad	RCT, öblindad	RCT, öblindad, subgruppsanalys fr ScandCleft	RCT, öblindad	RCT, öblindad
Akronym / antal centra / land (länder)	ScandCleft / 10 st / Sve, Dan, Nor, Fin & UK	ScandCleft / 10 st / Sve, Dan, Nor, Fin & UK	ScandCleft / 10 st / Sve, Dan, Nor, Fin & UK	ScandCleft / 10 st / Sve, Dan, Nor, Fin & UK	ScandCleft / 10 st / Sve, Dan, Nor, Fin & UK	ScandCleft / 10 st / Sve, Dan, Nor, Fin & UK	ScandCleft / 10 st / Sve, Dan, Nor, Fin & UK	/ 3 st / Sve & Fin (studie #2)	/ 1 st / Brasilien	/ 1 st / Indien
Totalt antal pat / antal pat per beh-arm	Tot 399 st / studie 1: 83 st gr A, 80 st gr B, studie 2: 80 st gr A, 82 st gr C, studie 3: 74 st gr A, 80 st gr D (gr D ingår ej i aktuell utvärdering), vg se figur ScandCleft, upplägg	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	Totalt 151 patienter, fördelat på 78 ensteg och 73 tvåsteg	Totalt 64 patienter, fördelade på 32 ensteg och 32 tvåsteg	Totalt 100 patienter, fördelade på 50 ensteg och 50 tvåsteg.
Inklusionsperiod	1997 - 2006	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	se Semb 2017	Framgår ej	2010
Patientkategori, enl vårt PICO, som studeras i aktuella studien	P1a	P1a	P1a	P1a	P1a	P1a	P1a	P1a	P1a	P1a
Effektmått utvärderat i studien o som ingår i vårt PICO	ej aktuellt, är ett studieprotokoll	O1	O1	O2 och O4	O1	O2, O4	O4, O5	O2, O4	O1, O4	O2, O4
Rapporterade signifikanta skillnader mellan grupperna	Inga utfall rapporterade	Inga signifikanta skillnader utifrån aktuellt PICO	Inga signifikanta skillnader utifrån aktuellt PICO	Inga signifikanta skillnader utifrån aktuellt PICO	Inga signifikanta skillnader utifrån aktuellt PICO	Inga signifikanta skillnader utifrån aktuellt PICO för någondera effektmått	O4: Inga signifikanta skillnader, O5: signifikant fler luftvägskomplikationer i gr A (ScandClefts interventionsgrupp, tvåsteg).	Inga signifikanta skillnader utifrån aktuellt PICO	O1: Fördel för tvåstegsgruppen, O4: Inga signifikanta skillnader utifrån aktuellt PICO	O2: Signifikant mer nasalt luftläckage i enstegsgruppen, men inga skillnader vid perceptuell talbedömning, O4: Inga signifikanta skillnader mellan grupperna
Artikelförfattarnas konklusion	Inga konklusioner utifrån denna aktuella rapport PICO	Inga skillnader utifrån denna aktuella rapport PICO	Inga skillnader utifrån denna aktuella rapport PICO	Inga kliniskt relevanta skillnader för O2 ("rather similar" enl förf)	Inga skillnader utifrån denna aktuella rapport PICO	Inga skillnader utifrån denna aktuella rapport PICO	Inga skillnader utifrån denna aktuella rapport PICO	Inga skillnader utifrån denna aktuella rapport PICO	Tvästegs förfarande gav bättre resultat avseende ansikts tillväxt, men nya behandlingsprotokoll behöver undersökas och fynden bekräftas av andra forskargrupper. Kostnader behöver beaktas.	Tvästegs förfarande gav mindre nasalt luftläckage, men detta är sannolikt inte kliniskt relevant då inga skillnader sågs vid perceptuell talbedömning.
	<b>Jacobsson &amp; Ponten 1990</b>	<b>Mikoya 2015</b>	<b>Vedung 1995</b>							
Design	Jämförande kohortstudie, retrospektiv	Jämförande kohortstudie, prospektiv	Jämförande kohortstudie, retrospektiv							
Akronym / antal centra / land (länder)	/ 1 st / Sverige	/ 1 st / Japan	ett center / Uppsala Sverige							
Totalt antal pat / antal pat per beh-arm	Totalt 237 patienter, fördelade på 128 ensteg och 109 tvåsteg	Totalt 68 patienter, fördelade på 37 ensteg och 31 tvåsteg	Tot 520 st / 328 st i en- resp 192 st i tvåseans förfarandet							
Inklusionsperiod	1960-1985	1995-2006	1962-1986							
Patientkategori, enl vårt PICO, som studeras i aktuella studien	P1a, P1b, P2a, P2b	P1a	P1a, P2a, P3a							
Effektmått utvärderat i studien o som ingår i vårt PICO	O4, O5	O1	O4							
Rapporterade signifikanta skillnader mellan grupperna	Ej räknat på signifikans	Inga skillnader i övergripande tillväxtmätningar mellan de två grupperna, men bättre resultat för kindtänderas relationer i tvåstegsgruppen	Signifikant fler fistlar i enstegsgruppen hos barn med enkelsidig LKG-spalt (P1a). Signifikant fler fistlar i tvåstegsgruppen hos barn med isolerad gomsplatt (P3a)							
Artikelförfattarnas konklusion	En helhetsbild krävs. Behov av transfusion och operationstid ska inte styra behandlingen.	Bättre transversella förhållanden i tvåstegsgruppen men ingen skillnad i anteroposteriora förhållanden.	Inga slutsatser dras i förhållande till aktuellt PICO							

Tabell E3.

Sammanvägning av risk för bias	Selektions-bias	Behandlings-bias	Bedömnings-bias	Bortfalls-bias	Rapporterings-bias	Intressekonf-liktsbias	Samman-fattande bedömning av bias
Karsten et al., 2020 (Scandcleft)	låg	hög	medelhög	låg	medelhög	medelhög	medelhög
Küseler et al., 2020 (Scandcleft)	låg	hög	medelhög	låg	medelhög	medelhög	medelhög
Lundeberg Hammarström et al., 2020 (Scandcleft)	låg	hög	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög
Willadsen et al., 2017 (Scandcleft)	låg	hög	medelhög	medelhög	låg	medelhög	medelhög
Heliövaara et al. 2017 (Scandcleft)	låg	hög	medelhög	medelhög	låg	medelhög	medelhög
Lohmander et al. 2017 (Scandcleft)	låg	hög	medelhög	medelhög	låg	medelhög	medelhög
Rautio et al. 2017 (Scandcleft)	låg	hög	medelhög	låg	låg	medelhög	medelhög
Pereira et al. 2018	låg	medelhög	låg	medelhög	medelhög	medelhög	medelhög
Reddy et al. 2018	låg	medelhög	medelhög	låg	medelhög	medelhög	medelhög

Sammanställning över den sammanvägda risken för bias och risken för bias för de sex bedömningsdomänerna för de RCT:er som bedömts ha som högst en medelhögrisk för bias. De kategoriska värden som risken för bias kan anta är: låg, medel respektive hög risk för bias. För detaljer kring de använda granskningsprinciperna, se SBU:s handbok 2017.

Tabell E4.

Sammanvägning av risk för bias	Selektions-bias	Behandlings-bias	Bedömnings-bias	Bortfalls-bias	Rapporterings-bias	Intressekonf-liktsbias	Samman-fattande bedömning av bias
Jakobsson & Ponten 1990	medelhög	medelhög	medelhög	hög	medelhög	medelhög	medelhög
Mikoya et al. 2015	medelhög	låg	medelhög	medelhög	låg	låg	låg
Vedung 1995	medelhög	låg	låg	låg	låg	låg	låg

Ovan studiers design är icke-randomiserade kontrollerade studier (icke-RCT). För övrig information, se ovan.

## Appendix F: Praxisundersökning

*Kompletterande resultat till huvudrapporten. Underlag för beräkning av kostnader för spaltrelaterade operationer och kompletterande resultat*

### Studiepopulation

Studiepopulationen utgörs av barn födda och diagnosticerade med kliven hård och mjuk gom med enkelsidigt kliven läpp och käke, fortsättningsvis enkelsidig LKG, (diagnoskod Q37.5 enligt ICD-10) under tiden 2011–2015. Information om antal barn har hämtats från LKG-registrets årsrapport för 2020 (LKG-registrets årsrapport för 2020). Utlandsfödda barn, barn som flyttat från det primära behandlingscentret samt barn med tilläggsproblematik (missbildningar, syndrom och/eller missbildningar) ingår inte i studiepopulationen.

Eftersom aktuell patientgrupp är liten redovisas informationen i LKG-registrets årsrapport inte per årskull. I stället redovisas information för barn födda per rullande 5-årsintervall; barn födda 2009–2013, 2010–2014 samt 2011–2015. I Tabellerna A1 och A2 redovisas information om antal barn med enkelsidig LKG, antal spaltrelaterade operationstillfällen före fem års ålder samt andel barn med sekundär gomkirurgi före fem års ålder för barn födda i de olika tidsintervallen. Redovisning per LKG-centra (plastikkirurgiska universitetskliniker i sex sjukvårdsregioner). De rullande femårsperioderna innebär att samma barn återfinns i de olika urvalen. Barn födda 2011, 2012 och 2013 återfinns i alla tre grupperna. Även så förfaller det inte vara några större skillnader mellan urvalen.

**Tabell F1.** *Beskrivning av barn som ingår i studiepopulationen. Informationen i tabellen är hämtad från LKG-registrets årsrapport för 2020 och är uppdelad per LKG-centra och rullande 5-årsperiod.*

	Riket	Malmö	Linköping	Göteborg	Stockholm	Uppsala-Örebro	Umeå
Antal barn med enkelsidig LKG							
2009-2013	133	16	15	31	26	31	14
2010-2014	145	17	20	33	30	31	14
2011-2015	140	20	19	33	26	31	11
Antal spaltrelaterade operationstillfällen upp till 5 års ålder per barn							
2009-2013	2,6	2,0	2,0	2,9	2,5	3,2	2,6
2010-2014	2,6	2,1	2,0	2,9	2,4	3,3	2,6
2011-2015	2,6	2,1	2,0	2,8	2,4	3,2	2,6
Andel (%) barn med enkelsidig LKG som genomgått sekundär gomkirurgi före 5 års ålder							
2009-2013	17,7	0	0	32,3	30,8	12,9	7,1
2010-2014	18,6	11,8	0	33,3	23,3	19,4	7,1
2011-2015	17,9	10,0	0	30,3	23,1	22,6	0

**Tabell F2.** Beskrivning av barn som ingår i studiepopulationen. Barn med enkelsidig LKG födda i olika tidsperioder samt genomsnittligt antal operationsvårdstillfällen. Enstegscentra (Malmö och Linköping) och tvåstegscentra (Göteborg och Uppsala). Beräkningar inom projektet baserade på information i LKG-registrets årsrapport för 2020.

	Enstegscentra	Tvåstegscentra
Antal barn med enkelsidig LKG		
2009-2013	31	62
2010-2014	37	64
2011-2015	39	64
Genomsnittligt antal operationstillfällen före 5 års ålder per barn		
2009-2013	2,0	3,05
2010-2014	2,1	3,06
2011-2015	2,05	3,00

## Kostnader för spaltrelaterade operationstillfällen

### Datakälla för information om kostnader

Vårdkostnaden för spaltrelaterade operationstillfällen före 5 års ålder hos barn födda med enkelsidig LKG skattades med utgångspunkt från publicerad statistik i databasen Kostnad Per Patient (KPP-databasen) som administreras av Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) (KPP-databasen). KPP-databasen innehåller regionernas uppgifter om diagnoser, vårdåtgärder och kostnader för vård per patient. Enligt rapporten ”Beskrivning av KPP-databasen 2014” (Beskrivning av KPP...) omfattade KPP-databasen det året drygt 70 procent av all den specialiserade somatiska slutenvården rapporterad av 48 olika sjukhus inom 15 olika regioner. Alla regions/universitetssjukhus rapporterar till KPP-databasen. Databasen innehåller bland annat statistik över kostnader per vårdtillfälle/operationsvårdtillfälle, antal vårdtillfällen, antal vårddagar och huvuddiagnos, åtgärds-koder, ålder och kön. Vårdkostnadsvariabeln innehåller kostnader relaterade till både avdelningsvård (till exempel insatser av läkare/behandlande personal/omvårdnadspersonal läkemedel, material) och vårdinsatser utanför avdelningen (till exempel operation, intensivvård, röntgen, lab.)

Från SKR (kontaktperson Jonas Danielsson) levererades till HTA Syd ett Excel-uttag från KPP-databasen omfattande alla operationsvårdstillfällen för alla individer som under perioden 2009–2019 fanns registrerade med ICD-10 kod Q37.5 som huvuddiagnos. Utifrån detta material beräknades en genomsnittlig vårdkostnad för ett operationstillfälle som ägt rum före fem års ålder för barn födda i de rullande 5-årsperioderna.

### *Beräkning av vårdkostnad för spaltrelaterat operationstillfällen*

De datamaterial om antal barn med enkelsidig LKG, antal operationstillfällen samt vårdkostnader som vi hade till förfogade i detta arbete medgav inte en direkt länkning av kostnader och antal operationer till en enskild individ. Vi skattade våra redovisade kostnadsberäkningar utifrån aggregerade data om operationstillfällen från LKG-registret samt statistik om vårdkostnader för operationsvårdtillfällen för enkelsidig LKG registrerade i KPP-databasen.

Den genomsnittliga vårdkostnaden för ett spaltrelaterat operationstillfälle före 5 års ålder hos barn födda med enkelsidig LKG beräknades utifrån redovisade kostnader för registrerade spaltrelaterade operationstillfällen i KPP-databasen för barn födda i de olika tidsintervallen. De operationsvårdstillfällena som vi baserade våra beräkningar på omfattade tillfällen för barn under fem års ålder med ICD-10 kod Q37.5 som registrerad huvuddiagnos samt 052 eller C09N som registrerad DRG (diagnosrelaterade grupper) -kod (operation av gom, käk, läppspalt). I beräkningarna ingick alla barn under fem års ålder, dvs både inrikes och utrikes födda s

amt de med eller utan någon form av tilläggsdiagnos. Detta skiljer sig från redovisningen av antal barn i LKG-registret där denna grupp av barn är exkluderad. Deskriptiv statistik för beräknade kostnader (genomsnitt, median, percentil 25, percentil 75, min och max) samt antal operationstillfällen som beräkningarna baserades på presenteras i Tabellerna A3 och A4. Den framräknade genomsnittliga vårdkostnaden för ett spaltrelaterat operationstillfälle utifrån statistik i KPP-databasen multiplicerades därefter med det genomsnittliga antalet spaltrelaterade operationstillfällen före 5 års ålder per barn som redovisas i LKG-registrets årsrapport för 2020.

Resultaten presenteras för alla barn totalt i riket samt för uppdelade per LKG-centra (Malmö, Linköping, Göteborg, Stockholm, Uppsala-Örebro och Umeå). Vidare presenteras kostnadsstatistik fördelad per enstegcentra (Malmö och Linköping gemensamt) och tvåstegscentra (Göteborg och Uppsala gemensamt).

*Tabell F3 Vårdkostnad för ett spaltrelaterat operationsvårdstillfälle hos barn med enkelsidig LKG födda i olika tidsintervall. I riket och per LKG-centra. Svenska kronor. Beräkningar utifrån information i KPP-databasen. Kolumnen längst till höger anger hur många enskilda operationsvårdstillfällen som ligger till grund för kostnadsberäkningen per centra och tidsintervall.*

LKG-centra	Vårdkostnad							Antal operations-tillfällen
	Genomsnitt	Standard-avvikelse	Median	Percentil 25	Percentil 75	Min	Max	
<b>Riket</b>								
2009-2013	55 000	21 000	52 000	42 000	64 000	7 000	159 000	443
2010-2014	56 000	22 000	52 000	52 000	65 000	7 000	159 000	387
2011-2015	59 000	24 000	53 000	44 000	68 000	7 000	180 000	371
<b>Malmö</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
2009-2013	58 000	11 000	57 000	50 000	63 000	46 000	83 000	27
2010-2014	58 000	11 000	55 000	50 000	61 000	46 000	83 000	24
2011-2015	64 000	26 000	58 000	51 000	69 000	46 000	180 000	27
<b>Linköping</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
2009-2013	51 000	13 000	49 000	43 000	58 000	21 000	85 000	44
2010-2014	49 000	11 000	49 000	43 000	58 000	21 000	85 000	47
2011-2015	51 000	10 000	52 000	44 000	56 000	22 000	85 000	47
<b>Göteborg</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
2009-2013	48 000	25 000	41 000	31 000	56 000	13 000	156 000	100
2010-2014	55 000	30 000	44 000	35 000	71 000	13 000	156 000	83
2011-2015	59 000	30 000	52 000	40 000	71 000	13 000	156 000	97
<b>Stockholm</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
2009-2013	64 000	20 000	60 000	50 000	74 000	7 000	159 000	139
2010-2014	66 000	22 000	62 000	51 000	77 000	7 000	159 000	119
2011-2015	68 000	24 000	63 000	51 000	79 000	7 000	159 000	109
<b>Uppsala-Örebro</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
2009-2013	51 000	16 000	51 000	42 000	57 000	20 000	115 000	128
2010-2014	50 000	16 000	50 000	43 000	57 000	21 000	115 000	108
2011-2015	59 000	17 000	48 000	42 000	58 000	21 000	115 000	88
<b>Umeå</b>	-	-	-	-	-	-	-	-
2009-2013	65 000	42 000	42 000	32 000	105 000	30 000	117 000	5
2010-2014	63 000	38 000	43 000	38 000	105 000	32 000	117 000	6
2011-2015	63 000	38 000	43 000	38 000	105 000	32 000	117 000	6

*Tabell F4 Vårdkostnad för ett spaltrelaterat operationsvårdstillfälle hos barn med enkelsidig LKG födda i olika tidsintervall. För enstegscentra (Malmö och Linköping) och tvåstegscentra (Göteborg och Uppsala-Örebro). Svenska kronor. Beräkningar utifrån information i KPP-databasen. Kolumnen längst till höger anger hur många enskilda operationsvårdstillfällen som ligger till grund för kostnadsberäkningen per typ av centra och tidsintervall.*

LKG-centra	Vårdkostnad							Antal operations-tillfällen
	Genomsnitt	Standard-avvikelse	Median	Percentil 25	Percentil 75	Min	Max	
<b>Enstegs-centra</b>								
2009-2013	53 000	13 000	52 000	46 000	60 000	21 000	85 000	71
2010-2014	52 000	12 000	51 000	45 000	58 000	21 000	85 000	71
2011-2015	56 000	18 000	52 000	47 000	60 000	22 900	180 000	74
<b>Tvåstegs-centra</b>								
2009-2013	49 000	20 000	47 000	35 000	57 000	13 000	156 200	228
2010-2014	52 000	23 000	48 000	39 000	59 000	13 000	156 200	191
2011-2015	52 000	23 000	48 000	39 000	59 000	13 400	156 000	191

Avrundade siffror till jämt 1000-tal.

**Tabell F5.** *Vårdkostnad för spaltrelaterade operationstillfällen hos barn med enkelsidig LKG födda 2009-2013 respektive 2010-2014 samt 2011-2015. Enstegscentra (Malmö och Linköping) och tvåstegscentra (Göteborg och Uppsala) Svenska kronor. Beräkningar inom projektet.*

Vårdkostnad* för spaltrelaterade operationer före 5 års ålder per barn	Enstegscentra	Tvästegscentra
Barn födda 2009-2013	109 000	147 000
Barn födda 2010-2014	107 000	156 000
Barn födda 2011-2015	115 000	156 000
<b>Vårdkostnad** för spaltrelaterade operationer före 5 års ålder. Per barn</b>		
Barn födda 2009-2013	107 000	141 000
Barn födda 2010-2014	105 000	144 000
Barn födda 2011-2015	107 000	144 000

\* Beräkning baserad på medelkostnad för operationsvårdtillfällen, se tabell F.3 för ytterligare deskriptiv statistik.

\*\*Beräkning baserad på mediankostnad för operationsvårdtillfällen, se tabell F.3 för ytterligare deskriptiv statistik.

P25: första kvartilen, p75: tredje kvartilen, SD: standardavvikelse. Avrundade siffror till jämt 1000-tal.

## **Appendix G: Sakkunniggruppens kommentarer**

Sakkunniggruppen har inga ytterligare kommentarer.





**Region Skåne**  
HTA Syd

ISBN: 978-91-987657-0-0