

# ThemenCheck Medizin



HTA-Bericht

## Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen?

Health Technology Assessment im Auftrag des IQWiG

HTA-Nummer: HT17-01  
Version: 1.0  
Stand: 24.07.2019

IQWiG-Berichte – Nr. 796

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

## Thema

Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen?

## HTA-Nummer

HT17-01

## Beginn der Bearbeitung

10.10.2017

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [themencheck@iqwig.de](mailto:themencheck@iqwig.de)

[www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

[www.themencheck-medizin.iqwig.de](http://www.themencheck-medizin.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

**Autorinnen und Autoren**

- Anja Hagen, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Vitali Gorenoi, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Frank Tavassol, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover
- Christian Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover
- Marcel Mertz, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Hannes Kahress, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover
- Daniel Strech, Institut für Geschichte, Ethik und Philosophie der Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover; QUEST – Center, Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIG/BIH), Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Susanne Beck, Lehrstuhl Strafrechtsvergleichung und Rechtsphilosophie an der juristischen Fakultät der Leibniz Universität Hannover
- Gabriele Seidel, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover

**Inhaltliches Review**

- Maren Dreier, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der Medizinischen Hochschule Hannover

Die Projektkoordination sowie die Informationsbeschaffung für die Domänen Nutzenbewertung und Gesundheitsökonomie erfolgten durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

**Schlagwörter:** Nasoalveolar Molding Methode, Gaumenspalte, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht, Technikfolgen-Abschätzung – biomedizinische

**Keywords:** Nasoalveolar Molding, Cleft Palate, Benefit Assessment, Systematic Review, Technology Assessment – Biomedical

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewerin zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

# Herausgeberkommentar

## Was ist der Hintergrund des HTA-Berichts?

Für den ThemenCheck Medizin des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) können interessierte Einzelpersonen Themen für die Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen. Die Bewertung erfolgt in einem sogenannten Health-Technology-Assessment(HTA)-Bericht. HTA-Berichte sind dadurch gekennzeichnet, dass neben der Bewertung des medizinischen Nutzens und der gesundheitsökonomischen Bewertung auch ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte einer Technologie untersucht werden.

In einem 2-stufigen Auswahlverfahren, an dem unter anderem auch Bürgerinnen und Bürger beteiligt sind, werden aus allen eingereichten Vorschlägen jedes Jahr bis zu 5 Themen ausgewählt. Laut gesetzlichem Auftrag sollen dies Themen sein, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten von besonderer Bedeutung sind [1]. Das IQWiG beauftragt anschließend externe Wissenschaftlerteams, die die Themen gemäß der Methodik des Instituts bearbeiten, und fungiert als Herausgeber der HTA-Berichte.

Aus den im ersten Jahr 2017 vorgeschlagenen Themen hat das IQWiG neben 4 weiteren das Thema „Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts ausgewählt. Die Bearbeitung erfolgte durch ein Wissenschaftlerteam der Medizinischen Hochschule Hannover, das sich unter anderem aus Methodikerinnen und Methodikern, einem Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Medizinethikern und einer Juristin zusammensetzte.

## Warum ist der HTA-Bericht wichtig?

Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ist die häufigste angeborene Gesichtsfehlbildung weltweit [2]. In Deutschland sind jährlich etwa 1600 Neugeborene betroffen. Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte beeinträchtigt nicht nur die Gesichtsästhetik sehr stark, sondern kann je nach Schweregrad auch verschiedene körperliche Funktionen wie die Atmung, die Sprache oder das Gehör einschränken.

Die Behandlung ist langwierig und komplex. Um die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte zu verschließen und die körperlichen Funktionsstörungen zu beheben, sind häufig mehrere operative Eingriffe erforderlich. Die Operationen stellen bereits zu Lebensbeginn eine große körperliche Belastung für den Säugling dar. Längerfristig kann die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

auch nach operativen Maßnahmen psychisch belastend sein. So können eine veränderte Gesichtssymmetrie und Mimik beispielsweise mit einer geringeren Akzeptanz der Betroffenen durch die soziale Umgebung einhergehen. Ebenso ist die psychische Belastung für Eltern und Angehörige durch die Sorge um das Kind und den Koordinationsaufwand zahlreicher Arzttermine von Bedeutung.

Die Vorbehandlung und das operative Vorgehen können zwischen den spezialisierten Kliniken variieren. Ein allgemein anerkannter Behandlungsstandard, beispielsweise formuliert durch entsprechende klinische Leitlinien, existiert bislang nicht. In einigen Behandlungszentren in Deutschland wird die Nasoalveolar-Molding(NAM)-Methode als Teil der Behandlung angeboten. Ziel dieser Methode ist es, mittels einer individuell angefertigten Gaumenplatte mit Nasenelement, die Spalte vor der Operation durch Druck- und Zugkräfte zu verkleinern. So sollen die Komplexität und die Anzahl der Operationen reduziert sowie das bestmögliche funktionelle und ästhetische Ergebnis für das Kind erzielt werden.

Unter den genannten Gesichtspunkten und insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich bei den Betroffenen um die vulnerable (verwundbare) Population der Säuglinge, Kleinkinder und Kinder handelt, wurde die NAM-Methode als Thema ausgewählt und aus den verschiedenen Perspektiven eines HTA-Berichts untersucht.

#### **Welche Fragen werden beantwortet – und welche nicht?**

Das Wissenschaftlerteam der Medizinischen Hochschule Hannover konnte 4 Studien identifizieren, in denen der Einfluss der NAM-Behandlung auf die Gesichtsästhetik, darunter die Symmetrie des Gesichts, untersucht wurde. Eine belastbare Aussage zum medizinischen Nutzen der NAM-Methode bezüglich der Gesichtsästhetik war aufgrund der geringen Aussagekraft der Studien jedoch nicht möglich. In den eingeschlossenen Studien wurden wichtige Einflüsse auf das Behandlungsergebnis wie etwa die Ausprägung der Spaltfehlbildung nicht berücksichtigt. Zudem wurden die Patientinnen und Patienten nur über einen kurzen Zeitraum beobachtet. Ob die NAM-Behandlung die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen oder körperliche Funktionen wie die Atmung oder die Sprache verbessert, wurde nicht untersucht. Ebenso fehlten Studienergebnisse zu unerwünschten Ereignissen wie Schmerzen oder Narben sowie zur Anzahl und Dauer der Operationen.

Für die gesundheitsökonomische Bewertung wurden keine verwertbaren Daten identifiziert. Demnach konnten nur Aussagen zu den Kosten der Behandlung getroffen werden. Es zeigte sich, dass gegenüber der Behandlung mittels alleiniger Gaumenplatte bei der NAM-Methode Zusatzkosten durch die Nasenkomponente der medizinischen Apparatur und die häufigeren Kontrolltermine beim Kieferorthopäden entstehen.

Aus ethischer Perspektive muss bei der Behandlung der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte grundsätzlich die Vulnerabilität der Patientenpopulation thematisiert werden, welche sich

auch in den rechtlichen Aspekten widerspiegelt: Es handelt sich um minderjährige Patientinnen und Patienten, die nicht einwilligungsfähig sind und den Nutzen sowie die Risiken einer medizinischen Behandlung nicht abwägen können. Letzteres kann auch auf Eltern und weitere Angehörige zutreffen: Die Unsicherheit bezüglich des medizinischen Nutzens der NAM-Methode macht die Entscheidungsfindung nicht leicht. Zudem kann die Entscheidung dadurch beeinflusst werden, dass die Behandlung mittels NAM aufwendiger als die übliche Vorgehensweise ist. So führen vor allem zusätzliche Kontrolltermine nicht nur zu Zusatzkosten, sondern auch zu einem erhöhten organisatorischen Aufwand. Weiterhin können lange Fahrten zu spezialisierten Behandlungszentren, die häufig in Ballungsgebieten lokalisiert sind, eine zeitliche und finanzielle Belastung darstellen. Hinzu kommt, dass die Mehrkosten der NAM-Behandlung nicht regelhaft von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden.

Inwieweit ethische und soziale Aspekte, die als belastend erlebt werden können, durch die NAM-Behandlung reduziert oder verstärkt werden können, bleibt offen – dies auch, weil der medizinische Nutzen der NAM-Methode nicht belegt ist, gleichzeitig aber auch nicht ausgeschlossen werden kann. Es existieren momentan keine hochwertigen wissenschaftlichen Untersuchungen zum Vergleich einer Behandlung mit und ohne NAM. Daher wurden für diesen HTA-Bericht auch Studien mit weniger aussagekräftigem Design berücksichtigt. Doch selbst diese widmen sich nicht den relevanten Fragen und sind letztlich nicht interpretierbar. Im Bericht werden zudem weitere Übersichtsarbeiten [3-6] diskutiert, auf die sich einige Expertinnen und Experten berufen, die vom medizinischen (Zusatz-)Nutzen der NAM-Methode überzeugt sind. Die Aussagesicherheit der darin einbezogenen Studien ist jedoch noch geringer. Daher sollte der medizinische Nutzen der Methode weiter untersucht werden – auch um die Betroffenen nicht unnötigen Risiken auszusetzen.

### **Wie geht es weiter?**

Für die Nutzenbewertung der NAM-Methode sind Studien mit höherer Aussagesicherheit erforderlich. Während der Erstellung dieses HTA-Berichts konnten 2 laufende, ägyptische Studien mit randomisierten kontrollierten Vergleichen einer Behandlung mit und ohne NAM identifiziert werden. In diesen werden im Wesentlichen kurzfristige Daten zur Gesichtsästhetik erhoben. Im Prinzip kann auf Basis dieser 2 Studien eine Neubewertung erfolgen. Es sollte allerdings sorgfältig abgewogen werden, ob die untersuchten Aspekte für eine Neubewertung des medizinischen Nutzens für die Betroffenen ausreichend sind. Im Interesse der Betroffenen wäre es gewesen, wenn in den Studien zusätzliche Aspekte wie der Einfluss auf körperliche Funktionen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse untersucht worden wären.

Grundsätzlich besteht ein Bedarf an hochwertigen Studien, in denen neben der Gesichtsästhetik weitere patientenrelevante Aspekte untersucht werden. Zudem sollten die

Studien bestenfalls über eine mehrjährige Nachbeobachtungszeit der Patientinnen und Patienten verfügen. Der Aspekt, dass die NAM-Methode unter anderem das Ziel verfolgt, die Anzahl der Operationen zu verringern, sollte ebenfalls in zukünftigen Studien untersucht werden. Dabei könnte sich der im Bericht formulierte Vorschlag, ein entsprechendes Register zu gründen, als sinnvoll erweisen.

### Literatur

1. Gesetz zur Stärkung der Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Versorgungsstärkungsgesetz – GKV-VSG). Bundesgesetzblatt 2015; Teil 1(30): 1211-1244.
2. Shaye D. Update on outcomes research for cleft lip and palate. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22(4): 255-259.
3. Abbott MM, Meara JG. Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(3): 659-666.
4. Maillard S, Retrouvey JM, Ahmed MK, Taub PJ. Correlation between nasoalveolar molding and surgical, aesthetic, functional and socioeconomic outcomes following primary repair surgery: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2017; 8(3): e2.
5. Uzel A, Alparslan ZN. Long-term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate Craniofac J* 2011; 48(5): 587-595.
6. Van der Heijden P, Dijkstra PU, Stellingsma C, Van der Laan BF, Korsten-Meijer AG, Goorhuis-Brouwer SM. Limited evidence for the effect of presurgical nasoalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research. *Plast Reconstr Surg* 2013; 131(1): 62e-71e.

## HTA-Kernaussagen

### Fragestellungen und Schlussfolgerung des HTA-Berichts

Die Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der Nasoalveolar-Molding-Methode (NAM-Methode) im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (LKG-Spalte) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten und des Kostenunterschieds, die bei der Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität der Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der NAM-Methode verbunden sind.

### Schlussfolgerung

Die Nutzenbewertung kommt für eine Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte zur Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“. Die vorliegende Datenlage auf Basis nicht randomisierter vergleichender Studien ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern ermöglichte nicht einmal eine geringe Ergebnissicherheit zu dem in den Studien untersuchten patientenrelevanten Endpunkt Ästhetik des Gesichts (Symmetrie und anthropometrische Parameter). Allerdings kann aus den einbezogenen Studien abgeleitet werden, dass ein Nutzen der NAM-Behandlung bei Kindern mit LKG-Spalte nicht auszuschließen ist und in Studien mit höherer Aussagesicherheit untersucht werden sollte. Dafür könnten die Ergebnisse laufender randomisierter kontrollierter Studien (RCTs), die Durchführung einer methodisch hochwertigen Studie mit mehrjähriger Nachbeobachtungszeit oder die Gründung eines Registers nützlich sein.

Die NAM-Behandlung ist mit etwa 900 bis 1400 € etwas teurer als die alleinige Behandlung mit einer Gaumenplatte. Die Kostenwirksamkeit der Behandlung kann allerdings erst nach dem Nachweis des Nutzens bewertet werden. Auch eine gesundheitsökonomische Dominanz der NAM-Behandlung bei Verminderung sekundärer nasaler Rekonstruktionen ist möglich.

Insgesamt ist von einem breiten Spektrum an ethischen Aspekten auszugehen, die bei Kindern mit LKG-Spalte und ihrer Behandlung mit der NAM-Methode relevant sein können. Auch wenn keine Aussage darüber gefällt werden kann, ob und wie stark die jeweiligen Aspekte im

Einzelfall zum Tragen kommen, bietet das Spektrum Eckpunkte für eine Diskussion von relevanten Themen bei der Beurteilung der Vor- und Nachteile der NAM-Behandlung. Es muss allerdings festgehalten werden, dass kein ethisches Risiko oder ethische Herausforderung verortet werden kann, welche die NAM-Behandlung in besonderen Maße von anderen LKG-Behandlungen unterscheidet. Dennoch muss der erhöhte Aufwand für die Betroffenen (Kinder mit LKG-Spalte und deren Angehörige) und die derzeit nicht grundsätzliche Übernahme der Kosten durch Krankenkassen als ethische Themen betont werden.

Auch sozial sind verschiedene Aspekte bei der Behandlung von Kindern mit LKG bzw. bei NAM-Behandlungen zu berücksichtigen. Insbesondere können NAM-Behandlungen unter anderem dazu führen, dass Eltern aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Zahl an Terminen und unterstützenden Maßnahmen ihr Kind stärker als ständig zu therapierendes „LKG-Kind“ wahrnehmen als bei alternativen Behandlungen.

Aus rechtlicher Sicht ist beim Einsatz der NAM-Methode vor allem zu beachten, dass es sich um minderjährige Patientinnen und Patienten handelt. Hinsichtlich organisatorischer Implikationen ist anzumerken, dass die NAM-Therapie zusätzliche Ressourcen im Bereich der Kieferorthopädie sowie bei den Betroffenen erfordert.

Die Aussagen des HTA-Berichts sollen Betroffenen und Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen bei den Entscheidungen hinsichtlich der Versorgung von Kindern mit LKG-Spalten unterstützen.

# Übersicht

<b>Herausgeberkommentar .....</b>	<b>5</b>
<b>HTA-Kernaussagen .....</b>	<b>9</b>
<b>HTA-Überblick.....</b>	<b>22</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>22</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>25</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>26</b>
<b>4 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....</b>	<b>30</b>
<b>5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>38</b>
<b>6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>42</b>
<b>7 Zusammenführung der Ergebnisse .....</b>	<b>50</b>
<b>8 Diskussion.....</b>	<b>52</b>
<b>9 Schlussfolgerung.....</b>	<b>54</b>
<b>HTA-Details .....</b>	<b>56</b>
<b>A1 Projektverlauf.....</b>	<b>56</b>
<b>A2 Details der Methoden (gemäß Berichtsprotokoll) .....</b>	<b>58</b>
<b>A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung .....</b>	<b>75</b>
<b>A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>85</b>
<b>A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte..</b>	<b>95</b>
<b>A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht.....</b>	<b>128</b>
<b>A7 Literatur.....</b>	<b>129</b>
<b>A8 Topics des EUnetHTA Core Models .....</b>	<b>133</b>
<b>A9 Studienlisten.....</b>	<b>134</b>
<b>A10 Suchstrategien .....</b>	<b>148</b>
<b>A11 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewerin und von Betroffenen.....</b>	<b>152</b>

# Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum.....</b>	<b>2</b>
<b>Herausgeberkommentar .....</b>	<b>5</b>
<b>HTA-Kernaussagen .....</b>	<b>9</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>18</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>19</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>21</b>
<b>HTA-Überblick.....</b>	<b>22</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>22</b>
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>25</b>
<b>3 Methoden.....</b>	<b>26</b>
<b>3.1 Methoden Nutzenbewertung.....</b>	<b>26</b>
<b>3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>27</b>
<b>3.3 Methoden ethische Aspekte .....</b>	<b>27</b>
<b>3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>28</b>
<b>4 Ergebnisse: Nutzenbewertung.....</b>	<b>30</b>
<b>4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung .....</b>	<b>30</b>
<b>4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>30</b>
<b>4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte.....</b>	<b>31</b>
<b>4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene .....</b>	<b>32</b>
<b>4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....</b>	<b>32</b>
<b>4.6 Landkarte der Beleglage.....</b>	<b>35</b>
<b>4.7 Diskussion .....</b>	<b>35</b>
<b>5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>38</b>
<b>5.1 Interventionskosten.....</b>	<b>38</b>
<b>5.2 Kosteneffektivität .....</b>	<b>38</b>
<b>5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....</b>	<b>38</b>

5.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	38
5.2.3	Ergebnisse zur Kosteneffektivität .....	39
<b>5.3</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>40</b>
<b>6</b>	<b>Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte .....</b>	<b>42</b>
<b>6.1</b>	<b>Ergebnisse zu ethischen Aspekten .....</b>	<b>42</b>
<b>6.2</b>	<b>Ergebnisse zu sozialen Aspekten .....</b>	<b>43</b>
<b>6.3</b>	<b>Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten.....</b>	<b>44</b>
<b>6.4</b>	<b>Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>44</b>
<b>6.5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>44</b>
6.5.1	Ethische Aspekte.....	44
6.5.2	Soziale Aspekte .....	46
6.5.3	Rechtliche Aspekte .....	48
6.5.4	Organisatorische Aspekte.....	49
<b>7</b>	<b>Zusammenführung der Ergebnisse .....</b>	<b>50</b>
<b>8</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>52</b>
<b>8.1</b>	<b>HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen .....</b>	<b>52</b>
<b>8.2</b>	<b>HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien .....</b>	<b>52</b>
<b>8.3</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens.....</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>Schlussfolgerung .....</b>	<b>54</b>
<b>HTA-Details .....</b>		<b>56</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf.....</b>	<b>56</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>56</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>57</b>
<b>A2</b>	<b>Details der Methoden (gemäß Berichtsprotokoll) .....</b>	<b>58</b>
<b>A2.1</b>	<b>Nutzenbewertung.....</b>	<b>58</b>
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	58
A2.1.1.1	Population .....	58
A2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	58
A2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	58
A2.1.1.4	Studientypen .....	59
A2.1.1.5	Studiendauer.....	59
A2.1.1.6	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss.....	59

A2.1.1.7	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen .....	60
A2.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	60
A2.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	60
A2.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	61
A2.1.2.3	Selektion relevanter Studien.....	61
A2.1.3	Informationsbewertung .....	62
A2.1.4	Informationsanalyse und -synthese .....	63
A2.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	63
A2.1.4.2	Metaanalysen.....	64
A2.1.4.3	Aussagen zur Beleglage.....	64
A2.1.4.4	Sensitivitätsanalysen.....	65
A2.1.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	66
<b>A2.2</b>	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung .....</b>	<b>66</b>
A2.2.1	Interventionskosten.....	66
A2.2.2	Kosteneffektivität .....	67
A2.2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht..	67
A2.2.2.1.1	Studientypen .....	67
A2.2.2.1.2	Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug .....	67
A2.2.2.1.3	Tabellarische Darstellung der Kriterien.....	67
A2.2.2.2	Fokussierte Informationsbeschaffung .....	67
A2.2.2.2.1	Primäre Informationsquellen .....	67
A2.2.2.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	68
A2.2.2.2.3	Selektion relevanter Publikationen.....	68
A2.2.2.3	Informationsbewertung.....	68
A2.2.2.4	Informationsanalyse und -synthese.....	69
<b>A2.3</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>69</b>
A2.3.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen.....	69
A2.3.2	Informationsbeschaffung .....	69
A2.3.2.1	Orientierende Recherche.....	69
A2.3.2.2	Treffen mit Betroffenen (Interviews).....	69
A2.3.2.3	Moderierte Diskussionsrunde mit relevanten Stakeholdern .....	70
A2.3.2.4	Weitere .....	71
A2.3.3	Informationsaufbereitung .....	71
A2.3.3.1	Informationsextraktion .....	71

A2.3.3.2	Informationsgewichtung.....	71
A2.3.3.3	Informationsdarstellung .....	72
<b>A2.4</b>	<b>Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte.....</b>	<b>72</b>
A2.4.1	Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen.....	72
A2.4.1.1	Informationsbeschaffung.....	72
A2.4.2	Informationsaufbereitung .....	73
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung .....</b>	<b>75</b>
<b>A3.1</b>	<b>Umfassende Informationsbeschaffung .....</b>	<b>75</b>
A3.1.1	Primäre Informationsquellen .....	75
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	75
A3.1.1.2	Studienregister.....	75
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....	75
A3.1.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken.....	75
A3.1.2.2	Anhörung .....	75
A3.1.2.3	Autorenanfragen.....	76
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	77
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	77
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>78</b>
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	78
A3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	80
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>80</b>
A3.3.1	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	80
A3.3.2	Ergebnisse zum Endpunkt: Ästhetik des Gesichts, anthropometrischen Parameter der Nasenregion .....	80
A3.3.3	Ergebnisse zum Endpunkt: Ästhetik des Gesichts, Symmetrie .....	84
A3.3.4	Metaanalysen .....	84
A3.3.5	Sensitivitätsanalysen .....	84
A3.3.6	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	84
<b>A4</b>	<b>Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>85</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bestimmung der Interventionskosten .....</b>	<b>85</b>
<b>A4.2</b>	<b>Kosteneffektivität .....</b>	<b>85</b>
A4.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung.....	85
A4.2.1.1	Primäre Informationsquellen.....	85
A4.2.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	86
A4.2.1.3	Resultierender Studienpool .....	87

A4.2.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	88
A4.2.2.1	Studiendesign und Vorgehensweise der Studien .....	88
A4.2.2.2	Bewertung der Berichtsqualität.....	91
A4.2.2.3	Bewertung der Übertragbarkeit .....	93
A4.2.3	Ergebnisse zur Kosteneffektivität.....	93
<b>A5</b>	<b>Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte..</b>	<b>95</b>
<b>A5.1</b>	<b>Ethische Aspekte.....</b>	<b>95</b>
A5.1.1	Stakeholder.....	95
A5.1.2	Informationsbeschaffung .....	95
A5.1.2.1	Orientierende Recherche.....	95
A5.1.2.2	Treffen mit Betroffenen.....	96
A5.1.2.3	Diskussionsrunde mit Stakeholder .....	96
A5.1.2.4	Weitere .....	96
A5.1.3	Informationsaufbereitung .....	97
A5.1.4	Informationsgewichtung .....	98
A5.1.4.1	Treffen mit Betroffenen.....	98
<b>A5.2</b>	<b>Soziale Aspekte.....</b>	<b>118</b>
A5.2.1	Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	118
A5.2.2	Identifizierte soziale Aspekte .....	118
<b>A5.3</b>	<b>Rechtliche Aspekte .....</b>	<b>122</b>
A5.3.1	Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie.....	122
A5.3.2	Identifizierte rechtliche Aspekte .....	122
A5.3.2.1	Informierte Einwilligung in die Behandlung mit der NAM-Methode durch die zur Einwilligung Berechtigten .....	122
A5.3.2.2	Marktzulassung der NAM-Behandlungsapparatur .....	123
A5.3.2.3	NAM-Methode und klinische Studien.....	124
A5.3.2.4	Sozialversicherungsrechtliche Aspekte der NAM-Methode.....	124
	Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte.....	126
<b>A5.4</b>	<b>Organisatorische Aspekte .....</b>	<b>127</b>
A5.4.1	Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie .....	127
A5.4.2	Identifizierte organisatorische Aspekte.....	127
<b>A6</b>	<b>Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht.....</b>	<b>128</b>
<b>A6.1</b>	<b>Verwendung einer Gaumenplatte in der gesundheitsökonomischen Studie     Patel 2015.....</b>	<b>128</b>
<b>A6.2</b>	<b>Variabilität der Spaltfehlbildungen.....</b>	<b>128</b>

<b>A7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>129</b>
<b>A8</b>	<b>Topics des EUnetHTA Core Models .....</b>	<b>133</b>
<b>A9</b>	<b>Studienlisten.....</b>	<b>134</b>
<b>A9.1</b>	<b>Studienlisten Nutzenbewertung .....</b>	<b>134</b>
A9.1.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	134
A9.1.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	134
A9.1.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen.....	135
<b>A9.2</b>	<b>Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung.....</b>	<b>139</b>
A9.2.1	Liste der eingeschlossenen Studien.....	139
A9.2.2	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	140
A9.2.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen .....	140
<b>A9.3</b>	<b>Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten .....</b>	<b>145</b>
A9.3.1	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten .....	145
A9.3.2	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten.....	146
A9.3.3	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten.....	147
A9.3.4	Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten....	147
<b>A10</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>148</b>
<b>A10.1</b>	<b>Suchstrategien Nutzenbewertung .....</b>	<b>148</b>
A10.1.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken.....	148
A10.1.2	Suche in Studienregistern.....	150
<b>A10.2</b>	<b>Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung.....</b>	<b>151</b>
<b>A11</b>	<b>Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewerin und von Betroffenen.....</b>	<b>152</b>

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	76
Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion.....	86

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte .....	32
Tabelle 2: Übersicht signifikanter Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion (Signifikanz nach Angaben der Studienautoren).....	33
Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	35
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	59
Tabelle 5: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	65
Tabelle 6: Übersicht über die zusätzlichen Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung .....	67
Tabelle 7: Übergeordnete Fragestellungen des Fragenkatalogs nach Hofmann [9] .....	70
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung.....	77
Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	77
Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien .....	78
Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	79
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	79
Tabelle 13: Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion vor Lippenoperation .....	81
Tabelle 14: Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion nach Lippenoperation .....	82
Tabelle 15: Langfristige Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion .....	83
Tabelle 16: Geschätzte Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention.....	85
Tabelle 17: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung .....	87
Tabelle 18: Studiencharakteristika.....	88
Tabelle 19: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation .....	89
Tabelle 20: Daten zum Nutzen .....	89
Tabelle 21: Daten zu Kosten.....	90
Tabelle 22: Bewertung der Berichtsqualität .....	91
Tabelle 23: Bewertung der Übertragbarkeit.....	93
Tabelle 24: Ergebnisse Kosten-Nutzen.....	94
Tabelle 25: Aufzählung der Stakeholder mit Bezug zur zu bewertenden Technologie .....	95
Tabelle 26: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten.....	104

Tabelle 27: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten.....	119
Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte .....	126
Tabelle 29: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten..	127
Tabelle 30: Domänen des EUnetHTA Core Models.....	133

# Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRG	Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EU	Europäische Union
EUnetHTA	European network for Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HTA	Health Technology Assessment (Gesundheitstechnologiebewertung)
ICH	International Conference of Harmonization
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
LKG-Spalte	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte
NAM	Nasoalveolar-Molding
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
StGB	Strafgesetzbuch
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs

# HTA-Überblick

## 1 Hintergrund

Der § 139b Absatz 5 des Sozialgesetzbuchs – Fünftes Buch – gesetzliche Krankenversicherung (SGB V) sieht vor, dass Versicherte und interessierte Einzelpersonen beim Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Themen für die wissenschaftliche Bewertung von medizinischen Verfahren und Technologien vorschlagen können. Die Themen für diese Health-Technology-Assessment(HTA)-Berichte können auf der Website des ThemenCheck Medizin eingereicht werden.

Ziel des ThemenCheck Medizin ist es, die Beteiligung der Bürgerinnen und Bürger an der evidenzbasierten Medizin zu fördern und Antworten auf Fragestellungen zu finden, die für die Versorgung von Patientinnen und Patienten besonders bedeutsam sind.

1-mal pro Jahr wählt das IQWiG unter Beteiligung von Patientenvertreterinnen und -vertretern bis zu 5 Themen für die Erstellung von HTA-Berichten aus. Mit der Bearbeitung der Fragestellung werden vom IQWiG externe Sachverständige beauftragt. Die durch die externen Sachverständigen erarbeiteten Ergebnisse werden gemeinsam mit einem Herausgeberkommentar des IQWiG als HTA-Bericht veröffentlicht.

Die HTA-Berichte leitet das IQWiG an Institutionen in Deutschland weiter, die z. B. über die Leistungen und die Struktur des Gesundheitswesens entscheiden. Auf diese Weise sollen die Ergebnisse von HTA-Berichten Auswirkungen auf die Versorgung von Patientinnen und Patienten haben.

### **Hintergrund zur Behandlung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten mit der Nasoalveolar-Molding-Methode**

Die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG-Spalten) sind gekennzeichnet durch fehlende ein- oder beidseitige Verbindungen von Lippen-, Kiefer- und Gaumenanteilen. Die Ätiologie der LKG-Spalten ist komplex und multifaktoriell im Sinne von genetischen Einflüssen mit Einfluss von äußeren Faktoren wie z. B. Rauchen, Folsäuremangel, Strahlenbelastung, Alkohol oder Virusinfektionen in der Schwangerschaft [1].

Die LKG-Spalten gehören mit einer Häufigkeit von weltweit circa 1:500 Lebendgeburten zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und stellen die häufigste angeborene Gesichtsfehlbildung dar [2]. Die Inzidenz schwankt in Abhängigkeit von Region und ethnischer Zugehörigkeit [1]. Spalten treten bei 30 bis 50 % der betroffenen Kinder zusammen mit anderen angeborenen Fehlbildungen wie z. B. Herzfehlern auf [1].

Es ist heute im Rahmen der sogenannten Pränataldiagnostik häufig möglich, eine Spaltbildung bereits vor der Geburt mittels moderner Ultraschalluntersuchung festzustellen [1]. Die Behandlung der LKG-Spalten ist komplex, langwierig und erfolgt daher vorrangig in sogenannten Spaltzentren, in denen mehrere Fachrichtungen wie Kinderheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (HNO), Kieferorthopädie, Logopädie zusammenarbeiten. Die Art und der Schweregrad der einzelnen LKG-Spalte unterscheiden sich; ebenso die Behandlungsprotokolle der jeweiligen Behandlungszentren [2]. Ein allgemein anerkanntes Behandlungskonzept der LKG-Spalten im Sinne von z. B. Leitlinien gibt es bis heute nicht [1]. Ziel der verschiedenen Behandlungskonzepte ist grundsätzlich die Korrektur der Fehlbildung und Normalisierung verschiedener Funktionen wie z. B. Ernährung, Atmung, Sprache und Gehör sowie der Ästhetik des Gesichts, sodass eine möglichst normale körperliche und soziale Entwicklung erreicht werden kann.

Ein häufiges Behandlungsschema umfasst einen operativen Verschluss der Lippe im Alter zwischen 3 und 6 Monaten, gegebenenfalls kombiniert mit einer Nasenkorrektur. Eine prächirurgische Vorbehandlung durch verschiedene orthodontische Apparaturen wird ebenfalls häufig durchgeführt [2]. Dabei hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten insbesondere im amerikanischen und asiatischen Raum die Nasoalveolar-Molding-Methode (NAM-Methode) verbreitet, bei der durch eine spezielle orthodontische Vorbehandlung unter Einsatz von Druck- und Dehnkräften eine günstige Umformung der Kieferelemente und der Nase vor der Operation angestrebt wird. Ziel der NAM-Methode ist eine bessere Ausgangslage für die Operation zu erreichen sowie die Notwendigkeit späterer Folgeoperationen (insbesondere Nasenkorrekturen) zu minimieren [2]. Die NAM-Behandlungsapparatur besteht aus einer individuell angefertigten Kieferplatte mit einem Nasenelement (sogenannter Nasensteg). Zusätzlich wird üblicherweise durch hautfarbene Pflaster Zug auf die Oberlippensegmente ausgeübt sowie die Spalte und der Nasensteg optisch kaschiert.

Die Behandlungsapparatur wird über einige Monate hinweg in circa zweiwöchigen Abständen angepasst und soll die Spaltbreite sowie die Nasendeformität vor der ersten Operation verringern. Auch bei der NAM-Methode gibt es verschiedene Variationen z. B. bezüglich der Behandlungsdauer und der Art der Nasenelemente [2].

Unabhängig von einer möglichen orthodontischen Vorbehandlung und der ersten Operation erfolgt der operative Verschluss des Gaumens üblicherweise später, um die Sprachentwicklung zu verbessern; je nach Therapieschema meistens im Alter von 9 bis 18 Monaten [1,2]. Ein für den Durchbruch der bleibenden Zähne notwendiger Verschluss des Kieferknochens unter Zuhilfenahme eines kleinen Knochentransplantats aus dem Beckenkamm erfolgt üblicherweise erst im Alter von circa 6 bis 11 Jahren, um vorher ein möglichst ungestörtes Wachstum des Kiefers zu ermöglichen [1].

In Deutschland wird die NAM-Methode bisher nur in wenigen Spaltzentren regelmäßig angewendet, allerdings wird die Methode zunehmend als erfolgversprechende Vorbehandlung vor der üblichen ersten Operation diskutiert [3,4]. Die Durchführung der NAM-Methode ist insgesamt mit erhöhtem Aufwand (Kosten der Behandlung als auch Aufwand der Betroffenen durch zusätzliche Anpassungstermine) verbunden. Eine beantragte Vergütung als Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) wurde bisher nicht bewilligt [5].

## 2 Fragestellungen

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte,
- die Bestimmung der Kosten und des Kostenunterschieds, die bei der Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte entstehen,
- die Bewertung der Kosteneffektivität der Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte sowie
- die Aufarbeitung ethischer, sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte, die mit der NAM-Methode verbunden sind.

### 3 Methoden

#### 3.1 Methoden Nutzenbewertung

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Kinder mit ein- oder beidseitiger LKG-Spalte. Die Prüfintervention bildete die Behandlung der betroffenen Kinder mit Anwendung der NAM-Methode. Als Vergleichsintervention galt die Behandlung ohne Anwendung der NAM-Methode.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität und Funktion, u. a. Atmung, Ernährung, Gehör, Sprache, Zahn- und Kieferstellung,
- Ästhetik des Gesichts, u. a. Symmetrie, Mimik, anthropometrische Parameter der Nasenregion,
- Soziale und emotionale Entwicklung,
- Unerwünschte Ereignisse, u. a. Schmerzen, Narben,
- Anzahl und Dauer von Operationen und Krankenhausaufenthalten,
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen.

Da zur Fragestellung keine RCTs vorlagen, wurden prospektive vergleichende Interventionsstudien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Parallel erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews und HTA Database.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister (von U.S. National Institutes of Health und World Health Organization) und systematische Übersichten.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Projektmitgliedern unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Projektmitgliedern aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Da nur nicht randomisierte vergleichende Studien, die aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen, in die Bewertung einbezogen werden konnten, wurde keine detaillierte Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Abschließend erfolgte eine qualitative zusammenfassende Bewertung der Informationen mit Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien. Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen (führte zur Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“).

### **3.2 Methoden gesundheitsökonomische Bewertung**

Bei der gesundheitsökonomischen Bewertung wurden die Interventionskosten und die Kosteneffektivität (NAM versus kein NAM) betrachtet.

Zur Bestimmung der Interventionskosten wurden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche bestimmt und Preise für die anfallenden Leistungen angesetzt.

Zur Bestimmung der Kosteneffektivität (NAM versus kein NAM) erfolgte eine fokussierte Informationsbeschaffung von vergleichenden gesundheitsökonomischen Studien, ohne Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

Die relevanten Publikationen wurden durch ein Projektmitglied selektiert und durch ein zweites qualitätsgesichert. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierten Tabellen. Es erfolgte die Bewertung der Berichtsqualität der gesundheitsökonomischen Studien. Die Studienergebnisse der gesundheitsökonomischen Studien wurden beschrieben. Bei gesundheitsökonomischen Studien erfolgte eine Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse zur Kosteneffektivität auf das deutsche Gesundheitssystem.

### **3.3 Methoden ethische Aspekte**

Ethische Aspekte lassen sich aus ethischen Prinzipien ableiten [6]. Von einem ethischen Aspekt kann dann gesprochen werden, wenn a) ein oder mehrere medizinethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben („ethisches Risiko“) oder wenn b) Konflikte zwischen zwei oder mehr Prinzipien bestehen („ethische Herausforderung“) [7]. Es wurde ein Public-Health-Rahmengerüst verwendet [8], welches sechs ethische Prinzipien umfasst: Nutzen (Wohltun), Schaden, Kosten, Selbstbestimmung (Respekt vor der Autonomie), Gerechtigkeit, Legitimation.

Für die Identifizierung von ethischen Aspekten im Zusammenhang mit der NAM-Methode wurde eine orientierende Recherche durchgeführt und die eingeschlossene Fachliteratur ausgewertet. Zudem wurden die Transkripte der Interviews mit Betroffenen zur Identifikation patientenrelevanter Endpunkte ausgewertet. Für die Identifizierung weiterer Aspekte und zur

Gewichtung der dadurch identifizierten Aspekte wurden Interviews mit Betroffenen sowie eine moderierte Sachverständigen-Diskussionsrunde mit den Verantwortlichen der anderen HTA-Domänen und weiteren Stakeholdern durchgeführt, welche sich an der Kurzform des Fragenkatalogs von Hofmann [9] orientierte.

Die ethischen Aspekte wurden den sechs Prinzipien des Public-Health-Rahmengerüsts [8] zugeordnet. Weitere Unterkategorien wurden anhand des gesammelten Materials gebildet. Darüber hinaus wurden alle Aspekte dahingehend klassifiziert, ob sie Konflikte zwischen ethischen Prinzipien beschreiben oder ob ethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben sowie ferner, ob sie unmittelbar mit der Intervention (NAM/chirurgische Eingriffe) oder mittelbar aufgrund der Krankheit (LKG) und ihrer Folgen zusammenhängen. Die Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt.

### **3.4 Methoden soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

#### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientierte sich an den Vorschlägen von Gerhardus 2014 [10] zur Einbeziehung sozialer Aspekte in HTA sowie den für den vorliegenden HTA-Bericht zur Bewertung der NAM-Methode bei der Behandlung von LKG-Spalten praktikabel anwendbaren Elementen des im Rahmen eines umfassenderen Projekts der Europäischen Union (EU) entstandenen Integrierte-HTA-Modells [11].

Für die Aufarbeitung sozialer Aspekte wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Die Informationen aus den Informationsquellen der orientierenden Recherche wurden auf Aussagen zu sozialen Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wurde durch eine zweite Person qualitätsgesichert. Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Aspekte wurden in Tabellen extrahiert.

#### **Rechtliche Aspekte**

Bei der Betrachtung rechtlicher Aspekte wurden zunächst die bestehenden rechtlichen Regelungen herangezogen und auf den spezifischen Einzelfall angewendet. Dies betrifft – unter anderem mit Blick auf die in dem von Brönneke 2016 [12] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten dargestellten Punkte – hier zum einen die Regulierungen mit Blick auf die technische Methode, zum anderen die Bestimmungen bezüglich der konkreten Verhaltensweisen, Forschung, Implementation und Nutzung der

Gesundheitstechnologie. Die Anwendung der Normen auf den Einzelfall erfolgte unter Verwendung der gängigen juristischen Auslegungsmethoden. Überdies wurden bei Darstellung und Bewertung der rechtlichen Situation zur Erläuterung der Normen die relevanten Kommentierungen herangezogen, um darauf aufbauend auch die zentralen Urteile sowie weitere Literatur einbeziehen zu können.

### **Organisatorische Aspekte**

Für die Aufarbeitung organisatorischer Aspekte wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Die Informationen aus den Informationsquellen der orientierenden Recherche wurden von einem Projektmitglied auf Aussagen zu organisatorischen Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet und durch eine zweite Person qualitätsgesichert. Die für die Informationsaufbereitung notwendigen Aspekte wurden in Tabellen extrahiert.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientierte sich an dem von Perleth 2014 [13] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

## **4 Ergebnisse: Nutzenbewertung**

### **4.1 Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung**

Die Informationsbeschaffung identifizierte 4 prospektive nicht randomisierte kontrollierte Studien (4 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der Nutzenbewertung. Es wurden außerdem 2 laufende randomisierte kontrollierte Studien identifiziert. Die letzte Suche fand am 02.03.2018 statt.

### **4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

#### **Bennun 1999 [14]**

Die prospektive vergleichende Studie von Bennun 1999 wurde an einer Klinik in Argentinien durchgeführt. Es wurden insgesamt 91 Säuglinge mit unilateraler kompletter Lippen- und Gaumenspalte eingeschlossen. Bei Präsentation der Säuglinge in den ersten 2 Tagen nach Geburt wurde eine nasale Komponente aus Acryl zur Gaumenplatte hinzugefügt (44 Säuglinge), und bei Präsentation nach 15 Tagen wurde die alleinige Gaumenplatte verwendet (47 Säuglinge). In der Interventionsgruppe erfolgten wöchentliche Kontrollen. Die Lippenchirurgie wurde im Alter von 3 Monaten nach Millard II durch denselben Chirurgen durchgeführt.

Es wurden nur anthropometrische Parameter der Nasenregion gemessen. Die Messungen erfolgten mit Messschiebern unverblindet bei der ersten Präsentation, an den Tagen 15 und 30, nach Lippenchirurgie (3. Monat) sowie nach 1 Jahr und nach 6 Jahren (jeweils 2 von 6 gemessenen Parametern bei Jungen und Mädchen waren bereits bei der ersten Präsentation signifikant unterschiedlich).

#### **Punga 2013 [15]**

Die prospektive vergleichende Studie von Punga 2013 stammt aus Indien. Es wurden insgesamt 20 Säuglinge mit uni- oder bilateraler Lippen- und Gaumenspalte einbezogen (alle im Alter unter 2 Monaten). In der Interventionsgruppe wurde eine Gaumenplatte mit einem nasalen Stent verwendet, in der Kontrollgruppe eine Gaumenplatte ohne nasalen Stent (jeweils 10 Säuglinge in jeder Gruppe; keine Kriterien für die Therapiezuweisung definiert). In beiden Gruppen wurde zusätzlich ein elastisches Klebeband verwendet; die Anpassung der Gaumenplatte erfolgte alle 2 Wochen.

Es wurden nur anthropometrische Parameter der Nasenregion gemessen. Die Messungen erfolgten mit Messschiebern unverblindet bei 9 Visiten in Intervallen von 2 bis 3 Wochen vor der Lippenoperation.

**Ceron-Zapata 2016 [16]**

Die prospektive vergleichende Studie von Ceron-Zapata 2016 wurde an einer Klinik in Kolumbien in den Jahren 2008 und 2009 durchgeführt, aber erst 2016 publiziert. Es wurden 32 Säuglinge mit unilateraler Lippen- und Gaumenspalte eingeschlossen (alle im Alter unter 1 Jahr, weitere 7 zunächst angemeldete Säuglinge waren lost to follow-up). Bei Wohnsitz in der Stadt wurde eine Hotz's Platte mit nasalem Stent und bei Wohnsitz außerhalb von Stadt eine alleinige Hotz's Platte eingesetzt (jeweils 16 Säuglinge in jeder Gruppe, Follow-up einmal pro Woche bzw. pro Monat). In der NAM-Gruppe wurde zusätzlich ein elastisches Klebeband verwendet; die nasalen Stents wurden bei Bedarf angepasst. Bei beiden Gruppen wurde eine Lippenchirurgie ähnlich durch 3 MKG-Chirurgen nach Millard II durchgeführt.

Es wurden ebenfalls nur anthropometrische Parameter der Nasenregion gemessen. Die Messungen mit Messschiebern erfolgten allerdings verblindet, anhand digitalisierter Stereophotogrammetrien vor der kieferorthopädischen Vorbehandlung, vor der Lippenoperation (Alter ca. 82 Tage) und nach der Lippenoperation (Alter ca. 315 Tage).

**Broder 2016 [17]**

Die prospektive vergleichende Studie von Broder 2016 wurde gleichzeitig an 6 Kliniken in den USA durchgeführt. In die Studie wurden insgesamt 110 Säuglinge mit uni- oder bilateraler Lippenspalte sowohl mit als auch ohne Gaumenspalte einbezogen. Nach der Aufklärungspräsentation entschieden die Betreuungspersonen, ob das Kind mit NAM (62 Säuglinge) oder ohne NAM (48 Säuglinge) behandelt werden soll. Bei allen Kindern erfolgte danach eine primäre Lippenoperation und später eine sekundäre Gaumenoperation.

Es wurde das Aussehen des Gesichts allgemein, der Nase und der Lippe im Vergleich zu Kindern ohne Spalte (Abweichungsgrad) mittels der „Extend of Difference“-Skala bewertet. Die Bewertung erfolgte sowohl durch Betreuungspersonen als auch durch Chirurgen. Insgesamt 118 Betreuungspersonen (einige waren ausgeschlossen) bewerteten die eigenen Kinder vor der NAM-Behandlung (nur NAM-Gruppe; Alter ca. 6 Wochen), vor der Lippenoperation und nach der Gaumenoperation (Alter ca. 13 Monate). Die Chirurgen bewerteten verblindet anhand standardisierter 4er-Foto-Sets (frontal, Profil links und rechts, basal) von den nach Zufallsprinzip ausgewählten 54 Kindern (aufgenommen vor der Therapie sowie nach der Gaumenoperation).

**4.3 Übersicht der bewertungsrelevanten Endpunkte**

Aus 4 Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 1 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. In allen Studien wurden ausschließlich Daten zum Endpunkt Ästhetik des Gesichts (u. a. Symmetrie, Mimik, anthropometrische Parameter) berichtet. Zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität und Funktion (u. a. Atmung, Ernährung, Gehör,

Sprache, Zahn- und Kieferstellung), soziale und emotionale Entwicklung, unerwünschte Ereignisse (u. a. Schmerzen, Narben), Anzahl und Dauer von Operationen bzw. Krankenhausaufenthalten und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen wurden in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 1: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte						
	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	Morbidität und Funktion (u. a. Atmung, Ernährung, Gehör)	Ästhetik des Gesichts (Symmetrie, anthropometrische Parameter)	Soziale und emotionale Entwicklung	Unerwünschte Ereignisse (u. a. Schmerzen, Narben)	Anzahl und Dauer von Operationen und Krankenhausaufenthalten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)
Bennun 1999	-	-	●	-	-	-	-
Punga 2013	-	-	●	-	-	-	-
Ceron-Zapata 2016	-	-	●	-	-	-	-
Broder 2016	-	-	●	-	-	-	-
● Daten wurden berichtet und waren verwertbar - es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / der Endpunkt wurde nicht erhoben							

#### 4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle Studien als hoch eingestuft, da nicht randomisierte Studien generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten wurde daher für alle Studien als hoch bewertet.

#### 4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

##### Ergebnisse zum Endpunkt Ästhetik des Gesichts, anthropometrische Parameter

Ergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion liegen in drei Studien vor (Bennun 1999, Punga 2013, Ceron-Zapata 2016), wobei nur eine Studie (Bennun 1999) sowohl mittelfristige (3. Monat, 1 Jahr) als auch langfristige Ergebnisse (nach 6 Jahren) liefert. Zwei weitere Studien liefern nur mittelfristige Resultate, ausschließlich bis zur Lippenoperation (Punga 2013, schätzungsweise 20. Woche), oder vor und nach der Lippenoperation (Ceron-Zapata 2016; ca. 82. und 315 Tage; Tabelle 2).

In Bennun 1999 wird nur eine Tabelle mit Mittelwerten der Studiengruppen und Signifikanzgraden für Unterschiede zwischen den NAM versus. kein NAM Studiengruppen (für Zeitpunkte 0, 15 und 30 Tage, 3. Monat, sowie 1 und 6 Jahre) sowie Abbildungen für 6 Parameter präsentiert; alle Angaben getrennt für Jungen und Mädchen. Nach 6 Jahren (letzter Follow-up) sind alle Parameter, außer nasaler Länge und nasaler Breite bei Mädchen, sowie mehrere berechnete Parameterverhältnisse signifikant unterschiedlich zugunsten NAM (Werte für die NAM-Gruppe liegen zwischen den Werten für die Gruppe ohne NAM und für die Gruppe der zusätzlich untersuchten 6-jährigen Kinder ohne Gaumenspalte).

In Punga 2013 liegt eine Tabelle mit Änderungen bis zur Lippenoperation für jede Gruppe mit Mittelwerten und Standardabweichungen in 9 Parametern für jede Studiengruppe sowie Signifikanzlevel für Unterschiede zwischen den NAM versus. kein NAM Studiengruppen vor. Änderungen in Parametern bis zur Lippenoperation (Daten für schätzungsweise 20. Woche) waren signifikant unterschiedlich für die Länge der rechten und der linken Columella, für die Protrusion der Nasenspitze, für die alveolare Lücke sowie für das Lippenspaltensegment zugunsten NAM.

In Ceron-Zapata 2016 wird eine Tabelle mit Mittelwerten und SDs für jede Gruppe sowie Signifikanzlevel für Zeiteffekt und Therapieeffekt hinsichtlich Unterschieden zwischen den NAM versus. kein NAM Studiengruppen für 7 Parameter präsentiert. Der Therapieeffekt (Follow-up nach Lippenoperation, ca. am 315. Tag) war signifikant unterschiedlich nur für die Spaltentiefe des größeren Segments zugunsten NAM. Es zeigte sich auch eine signifikante Therapie-Zeit-Interaktion (d. h. Unterschied in Änderungen der Mittelwerte der Gruppen über die Zeit) für die Endpunkte vordere Spaltenbreite, Breite im Bereich des Eckzahns und Spaltentiefe des kürzeren Segments.

Die Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion hinsichtlich berichteter Signifikanz sind in der Tabelle 2 zusammengefasst. Angesichts der unzureichenden Angaben zu Ergebnissen und unterschiedlichen Follow-ups wurde bei der Informationssynthese keine Metaanalyse durchgeführt.

Tabelle 2: Übersicht signifikanter Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion (Signifikanz nach Angaben der Studienautoren)

Studien / Parameter (Bezeichnung gemäß Originalpublikation)	Vor Lippen-OP	Nach Lippen-OP	Langfristig
Bennun 1999	Follow-up 30. Tag	Follow-up 3. Monat	Follow-up 6 Jahre
1) Protrusion der Nasenspitze (SN-PRN)	NS (w, m)	NS (w), Sign (m)	Sign (w, m)
2) Nasale Länge (N-PRN)	Sign (w, m)	Sign (w, m)	NS (w), Sign (m)
3) Columella-Breite (SN-SN)	Sign (w, m)	NS (w, m)	Sign (w, m)
4) Nasenbreite (AL-AL)	Sign (w, m),	Sign (w, m),	NS (w), Sign (m)

5) Columella-Länge der Spaltenseite (SN-CF) 6) Columella-Länge der Seite ohne Spalte (SN-CNF)  SN-SN/SN-CF SN-SN/SN-CNF SN-CF/SN-PRN SN-CNF/SN-PRN SN-PRN/N-PRN SN-PRN/AI-AL	Sign (w, m) Sign (w, m)  K. A. K. A. K. A. K. A. K. A. K. A.	Sign (w, m) Sign (w, m)  K. A. K. A. K. A. K. A. K. A. K. A.	Sign (w, m) Sign (w, m)  Sign (w, m) Sign (w), NS (m) Sign (w, m) NS (w, m) Sign (w, m) Sign (w, m)
Punga 2013  1) Projektion Nasenspitze (Änderung) 2) Bialare Breite (Änderung) 3) Rechte Nasenlochdiametern (Änderung) 4) Linke Nasenlochdiametern (Änderung) 5) Rechte Columella-Länge (Änderung) 6) Linke Columella-Länge (Änderung) 7) Columella-Breite (Änderung) 8) Lippenspaltensegment (Änderung) 9) Alveolare Lücke (Änderung)	Follow-up ca. 16-24 Wochen  Sign NS NS NS Sign Sign NS Sign Sign	Nicht gemessen	Nicht gemessen
Ceron-Zapata 2016  1) vordere Spaltenbreite 2) Breite in Bereich des Eckzahns 3) Hintere Bogenbreite 4) Länge des größeren Spaltensegments 5) Länge des kürzeren Spaltensegments 6) Spaltentiefe des größeren Segments 7) Spaltentiefe des kürzeren Segments	Follow-up: Alter 82 Tage  K. A. K. A. K. A. K. A. K. A. K. A. K. A.	Follow-up: Alter 315 Tage  NS NS NS NS NS Sign NS	Nicht gemessen

Ca.: circa; K. A.: keine Angaben zur Signifikanz; NS: nicht signifikant; OP: Operation; Sign: signifikant

### Ergebnisse zum Endpunkt Ästhetik des Gesichts, Symmetrie

Ergebnisse zum Aussehen des Gesichts wurden nur in einer Studie (Broder 2016) gemessen, mittels „Extend of Difference“-Skala (Abweichungsgrad im Vergleich zu Kindern ohne Spalte) für Zeitpunkte vor Therapie und nach Gaumenoperation (Alter ca. 13 Monate). Es liegen in der Publikation keine Primärdaten vor, nur Abbildungen und Fließtext (ohne Primärdaten).

Der Abweichungsgrad nach der Gaumenoperation war ähnlich in den beiden Gruppen (Bewertung des MKG-Chirurgen) bzw. niedriger bei NAM (Bewertung der Betreuungspersonen; laut Abbildung signifikant). Änderung im Abweichungsgrad vom Anfangswert bis zur Gaumenoperation war höher bei NAM (Bewertung der MKG-Chirurgen und der Betreuungspersonen).

#### 4.6 Landkarte der Beleglage

Da außer dem bewerteten Endpunkt Ästhetik des Gesichts (Symmetrie und anthropometrische Parameter) keine Daten zu Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschten Ereignissen, Einflüssen auf Atmung, Ernährung, Gehör, Sprache, Zahn- und Kieferstellung sowie auf soziale und emotionale Entwicklung vorliegen und die Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern nicht einmal eine geringe Ergebnissicherheit ermöglichen, wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen (⇔).

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Indikation	Endpunkte						
	Gesamt mortalität / Gesamtüberleben	Morbidität und Funktion (u. a. Atmung, Ernährung, Gehör)	Ästhetik des Gesichts (Symmetrie, anthropometrische Parameter)	Soziale und emotionale Entwicklung	Unerwünschte Ereignisse (u. a. Schmerzen, Narben),	Anzahl und Dauer von Operationen und Krankenhausaufenthalten	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Instrument)
<b>Kinder mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte</b>	-	-	(⇔)	-	-	-	-
(⇔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den relativen Effekt der NAM-Behandlung gegenüber keine NAM-Behandlung ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann -: keine Daten berichtet NAM: Nasoalveolar-Molding							

#### 4.7 Diskussion

Die vorliegende Nutzenbewertung kann lediglich zum einzigen in den Studien bewerteten Endpunkt Ästhetik des Gesichts die Aussage treffen, dass „kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden“ durch Anwendung der NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte vorliegt. Bei fehlenden RCTs stützt sich die Bewertung ausschließlich auf die Ergebnisse von prospektiven nicht randomisierten kontrollierten Studien, die ohne angemessene Berücksichtigung der Confounder und Effektmodifikatoren (Geschlecht, Alter,

Ausprägung der LKG-Spalte, etc.), noch nicht einmal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit der Ergebnisse und entsprechende Aussagesicherheit liefern können.

Die Aussage der vorliegenden Nutzenbewertung steht im Gegensatz zu bislang publizierten systematischen Übersichten, die einen Trend bis Nachweis für die Verbesserung der nasalen Symmetrie durch NAM bei unilateraler kompletter LKG-Spalte schlussfolgern [18-21]. Die genannten Reviews berücksichtigten allerdings nicht nur prospektive, sondern auch retrospektive vergleichende Studien und zum Teil auch nicht kontrollierte Studien. Die aus diesen Studien abgeleitete Aussagesicherheit ist für den vorliegenden HTA-Bericht unakzeptabel. Außerdem wurden einige in den genannten Reviews eingeschlossene Studien falsch als randomisierte oder prospektive Studie hinsichtlich der Zuteilung der Interventionen eingeordnet.

Allerdings liefern Ergebnisse aus den in den Bericht einbezogenen prospektiven Studien sowie aus den in den Bericht nicht einbezogenen retrospektiven nicht-randomisierten kontrollierten Studien auch gewisse Informationen. Aus diesen Daten ist abzuleiten, dass ein Nutzen der NAM-Behandlung bei Kindern mit LKG-Spalte nicht auszuschließen ist und in Studien mit höherer Aussagesicherheit wie RCTs untersucht werden sollte. Laut der Studienregister laufen momentan 2 RCTs, beide in Ägypten, mit insgesamt 113 einbezogenen Kindern zur Wirksamkeit der NAM-Behandlung. Da diese Studien lediglich auf kurzfristige anthropometrische Parameter fokussieren, wäre eine methodisch hochwertige prospektive Multicenterstudie mit mehrjähriger Nachbeobachtungszeit sinnvoll. Auch die Gründung eines entsprechenden Registers konnte wichtige Ergebnisse liefern.

Die Untersuchung einer Therapie bei Kindern mit LKG-Spalte ist durch verschiedene Probleme erschwert [22]. Zunächst sind eine geringe Prävalenz der Fehlbildung in der Bevölkerung und entsprechende Probleme für die Durchführung großer Studien zu nennen; sogar die eingeschlossenen prospektiven kontrollierten Studien haben insgesamt nur 253 Kinder eingeschlossen. Außerdem ist die große Variabilität des Schweregrades der einseitigen bzw. beidseitigen Fehlbildungen von Bedeutung. Es gibt auch eine relevante Variabilität in den NAM-Apparaturen und Begleitmaßnahmen, dem Behandlungsbeginn und der Behandlungsdauer, der Häufigkeit von NAM-Kontrollen und -Anpassungen sowie der Fertigkeit der kieferorthopädisch Behandelnden und der Betreuungspersonen. Unterschiede in den Messungen der Outcomes und Probleme der Datenvollständigkeit bei den langfristigen Nachuntersuchungen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle.

Die in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien betrachteten nur anthropometrische Parameter der Nasenregion bzw. Symmetrie des Gesichts und bewerteten somit ausschließlich die Ästhetik des Gesichts der Betroffenen. Weitere relevante zu untersuchende Outcomes wären Einflüsse auf Atmung, Ernährung, Gehör, Sprache, Zahn- und Kieferstellung sowie auf soziale und emotionale Entwicklung, die zum Teil eine mehrjährige Beobachtung

der Kinder benötigen. Bei subjektiv gemessenen Endpunkten sind allerdings dokumentierte Unterschiede bei Messungen durch Betreuungspersonen versus chirurgisch Behandelnde [17] zu berücksichtigen.

Außerdem sind für die Nutzenbewertung Angaben zu möglichen unerwünschten Ereignissen bei der Behandlung mit NAM wie z. B. Schmerzen und Irritationen unabdingbar. Schließlich wären Angaben zur gesundheitsbezogener Lebensqualität der Betroffenen in Erwachsenenalter notwendig. Hierzu liegen ebenfalls keine entsprechenden Daten in den eingeschlossenen prospektiven Studien vor.

Ein weiterer wichtiger Hinweis für Erfolg der Behandlung könnten Angaben zur Anzahl durchgeführter nasaler Rekonstruktionen liefern; diese zeigten sich z. B. in einer retrospektiven Studie [23] zugunsten der NAM-Therapie. Es gibt auch weitere Angaben, dass bei keinem Patienten nach NAM-Therapie versus bei allen Patienten ohne NAM-Therapie eine nasale Rekonstruktion von den chirurgisch Behandelnden als notwendig eingestuft wurde [14,24].

## 5 Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

### 5.1 Interventionskosten

Laut Angaben aus persönlicher Kommunikation mit in Deutschland tätigen Kieferorthopädinnen und -orthopäden (zwei Zentren), die NAM-Behandlungen durchführen, sowie mit den Betroffenen, betragen die geschätzten Kosten für eine NAM-Behandlung je nach Art und Schweregrad der LKG-Spalte zwischen 1500 und 2000 €. Diese Kosten setzen sich aus den Kosten für Herstellung und Einsetzen der Gaumenplatte mit nasalem Stent in Höhe von circa 600 bis 800 € sowie aus den Kosten der 12 bis 16 Kontrolluntersuchungen und den Anpassungen der NAM-Apparatur in Höhe von circa 900 bis 1200 € zusammen. Falls man als eine übliche Alternative eine Versorgung allein mit Gaumenplatte betrachtet, würden die geschätzten Zusatzkosten für die Nasenkomponente und für häufigere kieferorthopädische Kontrolltermine zwischen 900 und 1400 € liegen.

### 5.2 Kosteneffektivität

#### 5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte 2 Studien (2 Dokumente) als relevant für die Fragestellung der gesundheitsökonomischen Bewertung. Es wurden außerdem keine laufenden gesundheitsökonomischen Studien identifiziert. Des Weiteren wurden keine abgebrochenen und abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert. Die letzte Suche fand am 02.03.2018 statt.

#### 5.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

##### Patel 2015 [23]

Die gesundheitsökonomische Analyse von Patel 2015 aus den USA stützt sich auf eine retrospektive vergleichende Studie. Es wurden die Krankenakten einer Klinik für 276 Kinder mit kompletter Lippen- und Gaumenspalte (UCLP = 200, BCLP = 76) ausgewertet, bei denen in den Jahren 1990 bis 1999 eine Lippen- und primäre nasale Rekonstruktion durch den gleichen Chirurgen durchgeführt wurde. Es wurden die Daten für 243 (UCLP = 172, BCLP = 71) mit NAM behandelten Kinder sowie für 33 Kinder (UCLP = 28, BCLP = 5) ohne NAM-Behandlung identifiziert. Die Kosten für die NAM-Therapie, für die primäre Rekonstruktion sowie für eine frühe (im Alter von 5 bis 14 Jahren) sekundäre nasale Rekonstruktion wurden aus Abrechnungsdaten entnommen. Es wurde keine Diskontierung und keine Kosteninflationierung durchgeführt.

Das Risiko einer frühen sekundären nasalen Rekonstruktionschirurgie betrug bei Kindern mit UCLP 3 % versus 21 % ( $p = 0,00007$ ) und bei Kindern mit BCLP 7 % versus 40 % ( $p = 0,064$ ), jeweils NAM versus kein NAM. Die Gesamtkosten (NAM versus. kein NAM) betragen bei Kindern mit UCLP = 35664 versus 36154 USD und bei Kindern mit BCLP = 49700 versus

52 081 USD, jeweils NAM versus kein NAM. Die Kosteneinsparung durch NAM (versus. kein NAM) lag bei 491 USD für Kinder mit UCLP und bei 2381 USD für Kinder mit BCLP.

### **Shay 2015 [25]**

Die gesundheitsökonomische Analyse von Shay 2015 basiert auf einer retrospektiven vergleichenden Studie aus den USA. Es wurden die Krankenakten einer Klinik für 77 Kinder mit Lippen- und Gaumenspalte (UCLP = 59, BCLP = 18) ausgewertet, die in den Jahren 2007 bis 2012 durch NAM oder chirurgische Adhäsion der Lippenspalte behandelt wurden. Es wurden die Daten für 35 (UCLP = 25, BCLP = 10) mit NAM behandelten Kindern sowie für 42 (UCLP = 34, BCLP = 8) mit chirurgischer Adhäsion der Lippe behandelten Kindern einbezogen. Als Wirksamkeitsparameter wurden Betreuungslast (Anteil von nicht wahrgenommenen Terminen) und Therapiekomplicationen betrachtet. Die chirurgischen und kieferorthopädischen Kosten stammen aus Abrechnungsdaten. Die Kosten wurden inflationiert in 2012 USD angegeben; es erfolgte keine Diskontierung.

Der Anteil von nicht wahrgenommenen Terminen betrug 35 % versus 14 % ( $p < 0,0001$ ) bei NAM versus chirurgische Adhäsion der Lippenspalte. Die Komplikationen lagen bei 5,7 % (NAM-Bruch) versus 16,7 % (Auseinanderweichen der Lippenadhäsion) der Kinder vor. Die durchschnittlichen Kosten von NAM betragen 3550 USD und die von chirurgischer Lippenadhäsion 9371 USD; die Gesamtkosten (einschl. Visiten und Krankenhausaufenthalten) lagen bei 8740 USD mit NAM-Behandlung versus 15 416 USD mit chirurgischer Adhäsion der Lippenspalte.

### **5.2.3 Ergebnisse zur Kosteneffektivität**

Insgesamt wurden 2 gesundheitsökonomische Studien in die Bewertung einbezogenen. Die Studien schließen sowohl Betroffene mit einseitigen als auch beidseitigen LKG-Spalten ein. Eine Studie verglich die NAM-Therapie mit der heutzutage kaum relevanten chirurgischen Adhäsion der Lippenspalte (Shay 2015), die Zweite mit einer Behandlung ganz ohne Einsatz einer Gaumenplatte (Patel 2015). Eine Studie betrachtete den Zeithorizont bis zur Lippenoperation (Shay 2015), die andere bis zu 5 bis 14 Jahren (Patel 2015). Die Kosten in den beiden Studien wurden aus Abrechnungsdaten entnommen. Diese Daten stammen in einer Studie aus den Jahren 1990 bis 1999 und wurden nicht inflationiert (Patel 2015), die aus der zweiten Studie aus den Jahren 2007 bis 2012 und wurden inflationiert in USD 2012 angegeben. Beide Studien bewerten allerdings keine Kosteneffektivität. Die Gesamtkosten waren bei NAM-Therapie geringer.

Die beiden Studien sind aufgrund ihres retrospektiven Designs von sehr niedriger Aussagekraft und nicht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar. Die oben genannten durch persönliche Kommunikation gewonnenen Schätzungen für die Kosten der NAM-Behandlung in Deutschland liefern eine genauere und aktuellere Schätzung der NAM-Kosten. Um eine

potentielle Kosteneffektivität zu bestimmen, sollten die entsprechenden Zusatzkosten der NAM-Behandlung in Höhe von 900 bis 1400 € den aus den DRG geschätzten Kosten einer vermiedenen nasalen Rekonstruktion in Höhe von circa 6300 € (DRGs D37A) in Abhängigkeit der Rate vermiedener nasalen Rekonstruktionen gegenübergestellt werden. Das Risiko einer frühen sekundären nasalen Rekonstruktionschirurgie wurde durch NAM bei Kindern mit UCLP in einer der oben genannten Studie um 18 % vermindert (Unterschied war signifikant; die Studie ist allerdings von sehr niedriger Aussagekraft).

### 5.3 Diskussion

Die gesundheitsökonomische Bewertung stützt sich ausschließlich auf retrospektive kontrollierte Studien, die regelhaft keine Aussage zu Nutzen oder Schaden erlauben. Die berechnete Kostenwirksamkeit kann nur bei ggf. vorliegendem Nutzen in Betracht gezogen werden. Aus ökonomischer Sicht könnte die NAM-Behandlung, falls das Vermeiden des Risikos einer frühen sekundären nasalen Rekonstruktionschirurgie durch NAM in den aussagekräftigeren Studien bestätigt wird, zu Kosteneinsparungen aus der GKV-Perspektive durch die Reduktion der Rate nasaler Rekonstruktionen führen. Die entsprechenden möglichen Einsparungen durch vermiedene nasale Rekonstruktionen sollten den Zusatzkosten für die NAM-Behandlung gegenübergestellt werden.

Die Zusatzkosten für die NAM-Behandlung entstehen durch Zusatzkosten der Nasenkomponente und häufigerer kieferorthopädischer Kontrollterminen im Vergleich zur üblichen Behandlung mit alleiniger Gaumenplatte. Allerdings wurde die NAM-Therapie in einer der einbezogenen Studien mit der heutzutage kaum relevanten chirurgischen Adhäsion der Lippenspalte verglichen (Shay 2015). In der zweiten Studie wurde die NAM-Therapie anscheinend einer Behandlung ganz ohne Einsatz einer Gaumenplatte gegenübergestellt (Patel 2015). Dies führte zu den dort angegebenen sehr hohen Zusatzkosten für die NAM-Behandlung (4500 USD und 6500 USD bei einseitigen bzw. beidseitigen Spalten) und möglicherweise auch zu dem in der Studie beobachteten Unterschied in den Raten nasaler Rekonstruktionen. Der mögliche alleinige Effekt der zusätzlichen Nasenkomponente bei der NAM-Behandlung kann somit aus dieser Studie nicht abgeschätzt werden.

Die Berechnung der Kosteneffektivität hängt, wie oben bereits erwähnt, von dem zu erwartenden Unterschied in den Raten nasaler Rekonstruktionen nach NAM und ohne NAM-Therapie ab; zuverlässige aktuelle Daten dafür liegen allerdings nicht vor. Dieser Effekt müsste groß sein, um eine Dominanz der NAM-Therapie nachzuweisen. Es ist ebenfalls von Bedeutung, dass der zu erwartende Effekt auf die Raten nasaler Rekonstruktionen auch von der Compliance und den Fähigkeiten der Betreuungspersonen abhängt.

Außerdem ist die NAM-Therapie mit einem höheren Einsatz der Betreuungspersonen, häufigeren kieferorthopädischen Kontrollterminen mit (manchmal sehr weiter) Anfahrt

verbunden. Die dadurch bei den Betreuungspersonen entstehenden Kosten wurden bei den Berechnungen bisher nicht berücksichtigt. Diese Zusatzkosten würden die Kosteneffektivität der NAM-Behandlung senken und die notwendige Effektgröße für eine Dominanz der NAM-Therapie erhöhen. Anzumerken ist auch, dass die von den kieferorthopädisch Behandelnden für die NAM-Behandlung berechneten Kosten sich für Krankenkassen und Selbstzahlende unterscheiden können, was ebenfalls die Kosteneffektivität beeinflusst.

## 6 Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

### 6.1 Ergebnisse zu ethischen Aspekten

Es wurden 13 Fachartikel (orientierende Recherche) und 6 Interviews mit Betroffenen bzw. deren Eltern ausgewertet (zwei Interviews mit Betroffenen zur Identifikation patientenrelevanter Endpunkte, die auch für die Identifizierung ethischer Aspekte ausgewertet wurden, sowie vier Interviews zur Gewichtung ethischer Aspekte). Zudem wurde eine Sachverständigen-Diskussionsrunde mit fünf Sachverständigen (u. a. Chirurgie, Gesundheitsökonomie, Patientenbeteiligung) zur Gewichtung ethischer Aspekte durchgeführt. Dadurch konnten insgesamt 37 ethische Aspekte identifiziert werden, wobei sich nicht alle Aspekte spezifisch auf die NAM-Methode beziehen, sondern generell auf die LKG-Behandlung (damit aber auch für die NAM-Methode bedeutsam sind). 25 der Aspekte wurden ausschließlich durch die orientierende Recherche identifiziert, 6 Aspekte ausschließlich durch die Interviews und 1 Aspekt ausschließlich durch die Sachverständigen-Diskussionsrunde; die verbliebenen 5 Aspekte konnten sowohl durch die orientierende Recherche als auch durch die Interviews identifiziert werden.

Von den 37 Aspekten wurden 12 dem Prinzip „Nutzen“ zugeordnet, 13 dem Prinzip „Schaden“, 3 dem Prinzip „Kosten“, 2 dem Prinzip „Gerechtigkeit“ und 7 dem Prinzip „Selbstbestimmung“; das Prinzip „Legitimität“ weist keine ethischen Aspekte auf. Von den 37 ethischen Aspekten sind 28 ethische Risiken (Gefahr, dass ein ethisches Prinzip vernachlässigt wird) und 9 ethische Herausforderungen (Abwägung zwischen zwei oder mehr Prinzipien erforderlich). 12 Aspekte wurden als krankheitsbezogen und 25 Aspekte als interventionsbezogen klassifiziert.

Insgesamt lassen sich aus den gefundenen und gewichteten ethischen Aspekten drei zentrale Themen verorten, auf die bei LKG-Behandlungen allgemein und insbesondere bei der NAM-Methode geachtet werden muss: 1) Probleme aufgrund der schlechten Evidenzlage oder Probleme bei der Generierung (guter) Evidenz, 2) Probleme durch begrenzte Verfügbarkeit (Zentren, Operateure), Finanzierbarkeit (Kostenübernahme, Anfahrtswege) und organisatorische Möglichkeiten (Belastung der Eltern / Familie), welche eine erfolgreiche Behandlung gefährden, 3) Problem, dass Therapieentscheidungen auf unausgewogenen (nicht laien-verständlichen, einseitigen, kognitiv oder psychologisch überfordernden) Informationen basieren. Die ethischen Aspekte des ersten Themenkomplexes (Evidenz) wurden von der Sachverständigen-Diskussionsgruppe als besonders bedeutsam befunden. Der zweite Themenkomplex (begrenzte Verfügbarkeit etc.) wurde sowohl von den Sachverständigen als auch den Betroffenen als bedeutsam identifiziert. Die ethischen Aspekte des dritten Themenkomplexes (Therapieentscheidungen/Information) wurden insbesondere von den Betroffenen als bedeutsam eingeschätzt. Die Sachverständigen-Diskussionsrunde schätze dieses Thema hingegen als weniger bedeutsam ein.

## 6.2 Ergebnisse zu sozialen Aspekten

Durch die orientierende Recherche bzw. die Verwendung der Literatur aus den Recherchen der Domänen Ethik, Organisation und Nutzenbewertung konnten 17 soziale Aspekte identifiziert werden. Von diesen wurden 7 der Kategorie „Potentielle Eigenschaften mit Einfluss auf soziale Dimensionen“ zugeordnet, genauer 4 Aspekte „Eigenschaften von Betroffenen“ und 3 Aspekte „Eigenschaften von Angehörigen der betroffenen Kinder oder von der Gesellschaft“. In der verwendeten Literatur wurden keine Aspekte gefunden, die die Gruppe der Behandelnden zum Gegenstand hatten. Die übrigen 10 Aspekte sind der Kategorie „Soziale Folgen / Auswirkungen“ zugeordnet worden, davon 6 Aspekte den „Patientenspezifischen Folgen / Auswirkungen“ und 4 Aspekte den „Interventions-spezifischen Folgen / Auswirkungen“.

Als Eigenschaften von Betroffenen mit möglichen sozialen Implikationen wurden Lerndefizite, Kommunikationsdefizite, eine Neigung zu einem geringeren Selbstwertgefühl (z. B. aufgrund des Vergleichs der individuellen Erscheinung mit einem gesellschaftlichen Schönheitsideal) sowie eine Neigung zu Depressionen genannt. Bei den Eigenschaften von Angehörigen von betroffenen Kindern wurde erwähnt, dass Eltern Einfluss darauf haben können, wie betroffene Kinder ihre LKG-Spalte erleben und wie sie mit ihr umgehen. Auch wurde erwähnt, dass Eltern gerade bei der NAM-Methode viel Zeit investieren müssen, um die Termine wahrzunehmen (z. B. aufgrund längerer Anfahrten zu den spezialisierten Zentren; vgl. auch ethische Aspekte in 6.1). Auf gesellschaftlicher Ebene wurde festgehalten, dass eine mangelhafte Bereitschaft vorliegen kann, Menschen mit LKG oder anderen erkennbaren Abweichungen vom erwarteten Körperschema zu akzeptieren (um bspw. soziale Kontakte zu ermöglichen).

Als soziale Folgen / Auswirkungen für die Betroffenen wurde ein geringerer Bildungsgrad und (damit verbunden) eine geringere soziale Integration genannt. Diese bestehen teilweise auch dann fort, wenn die LKG behandelt worden ist. Weiter heiraten LKG-Betroffene seltener, und wenn, im Vergleich zu Nicht-Betroffenen später; zudem bleiben diese Ehen öfter kinderlos. Ferner weisen die Eltern von LKG-Betroffenen eine höhere Scheidungsrate auf. Es wird auch erwähnt, dass Betroffene nur noch mit der LKG identifiziert werden, unter Ausblendung anderer Eigenschaften, die eine Person ausmachen. Insgesamt wird von einer geringeren Lebensqualität von LKG-Betroffenen im Vergleich zu Personen, die nicht von einer LKG betroffen sind, berichtet. Mögliche interventionsspezifischen Folgen / Auswirkungen bestehen unter anderem in der Weise, wie NAM- oder allgemein LKG-Behandlungen die Bindung zwischen Kind und Eltern beeinflusst (z. B. die Sensibilität der Mutter ihrem Kind gegenüber verringern, möglicherweise aber auch stärken kann). Der emotionale Stress, dem die Eltern nicht nur durch den Umstand, ein an LKG erkranktes Kind zu haben ausgesetzt sind, sondern der auch durch die (NAM-)Behandlung ausgelöst wird, wird ebenfalls erwähnt. Dem steht das positive Gefühl, in die Behandlung einbezogen zu sein (vor allem bei der NAM-

Methode) entgegen, ebenso wie der berichtete Umstand, dass Eltern von betroffenen Kindern auch ein Gefühl sozialer Gemeinschaft (und Unterstützung) erfahren können, so z. B. im Wartezimmer, wo sie auf andere Eltern treffen, die ebenfalls ein an LKG erkranktes Kind haben.

### **6.3 Ergebnisse zu rechtlichen Aspekten**

Bei der Erforschung und Implementierung der dargestellten Behandlungsmethode ist, wie auch beim späteren Einsatz, zu beachten, dass es sich um minderjährige Patientinnen und Patienten handelt. Insofern sind deren gesetzliche Vertreterinnen und Vertreter, regelmäßig die Eltern, nicht nur Vertragspartnerinnen und -partner des Behandlungsvertrags, sondern auch diejenigen, die über die Methode und Risiken aufzuklären sind und entsprechend ihre Einwilligung erklären müssen.

Es handelt sich hier um ein Medizinprodukt nach dem MPG, und zwar um eine Sonderanfertigung. Für diese gibt es keine CE-Kennzeichnung und grundsätzlich ist auch keine klinische Prüfung erforderlich. Sollte man sich dennoch für eine solche entscheiden, ergeben sich besondere Anforderungen aus der RL 93/42/EWG. Das Produkt fällt in die Risikoklasse IIa des MPG (langfristig und invasiv im Sinne der RL 93/42/EWG).

Bezüglich der Frage der Kostenerstattung wird die Behandlung hier als Maßnahme nach § 29 SGB V angesehen, d. h. die Kostenübernahme ist derzeit noch abhängig vom G-BA Votum.

### **6.4 Ergebnisse zu organisatorischen Aspekten**

Durch die orientierende Recherche bzw. Verwendung der Literatur aus der umfassenden Recherche der Domänen Nutzenbewertung sowie den Angaben der befragten Betroffenen und Sachverständigen konnte entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [13] Information zu möglichen organisatorischen Implikationen in den Kategorien „Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung“, „Einfluss auf Prozesse“ sowie zu weiteren Aspekten wie Akzeptanz gewonnen werden. Hierbei ist anzumerken, dass die NAM-Therapie zusätzlich zu den bestehenden Maßnahmen erbracht wird. Hierfür sind zusätzliche Ressourcen vor allem im Bereich der Kieferorthopädie (Personal, zahntechnisches Labor, Material) sowie der Terminkoordination durch zusätzlich zu vereinbarende Kontrolltermine (1-mal wöchentlich; insgesamt ca. 15 zusätzliche Kontrolltermine) erforderlich. Darüber hinaus entsteht durch die zusätzlichen Kontrolltermine auch ein erhöhter Aufwand für die betroffenen Kinder und deren Betreuungspersonen, der sich auf die Akzeptanz der Behandlungsmethode auswirken kann.

## **6.5 Diskussion**

### **6.5.1 Ethische Aspekte**

#### **Inhaltliche Diskussion**

Die ethische Analyse hat drei übergeordnete Themen identifizieren können (siehe A5.1.4), die sich im Einzelnen wie folgt einordnen lassen:

- 1) Probleme aufgrund der schlechten Evidenzlage oder Probleme bei der Generierung (guter) Evidenz.

Einige Eigenschaften der NAM-Methode (u.a. geringe Fallzahlen und lange Dauer bis zum finalen Outcome/Ende der Wachstumsphase) stellen eine Herausforderung für die systematische Bewertung der Methode dar. Allerdings darf das (bisherige) Fehlen von guter Evidenz über den Nutzen nicht automatisch als das Fehlen von möglichem Nutzen missverstanden werden. Dieser Fehlschluss könnte dazu führen, dass weniger Therapieempfehlungen die NAM-Methode berücksichtigen oder diese Methode nicht mehr weiter erforscht wird. Daher ist es auch ethisch wichtig, die Implikationen und Bedeutung der vorhandenen schlechten Evidenzlage korrekt einzuordnen.

- 2) Probleme durch begrenzte Verfügbarkeit, Finanzierbarkeit und organisatorische Möglichkeiten, welche eine erfolgreiche Behandlung gefährden.

Das unausweichliche Dilemma besteht hier zwischen einer hohen Qualität der Intervention durch wenige spezialisierte Zentren bzw. Personen auf der einen oder der breiten Verfügbarkeit durch viele Zentren bzw. Personen auf der anderen Seite. Dennoch sollten flankierende Maßnahmen erörtert werden, die den finanziellen und organisatorischen Belastungen, insbesondere von sozioökonomisch schwachen Familien oder Familien mit mehreren (jüngeren) Kindern, entgegen treten können (z. B. durch die grundsätzliche oder vermehrte / einfachere Übernahme der Behandlungskosten durch Krankenkassen, Kostenerstattung für Fahrtwege oder Möglichkeiten der Kinderbetreuung).

- 3) Problem, dass Therapieentscheidungen auf unausgewogenen Informationen basieren.

Das ausgewogene Informieren und Beraten von Betroffenen während des Entscheidungsfindungsprozess ist allgemein eine Herausforderung. Diese Themen könnten daher auch – im Prinzip – bei anderen LKG-Behandlungen von Bedeutung sein; eine spezifische oder besondere ethische Problemlage, die mit der Technologie selber zusammenhängt, lässt sich nicht verorten. Allerdings verschärft sich das Problem insbesondere dann, wenn eine Therapieoption nicht breit angeboten werden kann und mit besonderem Aufwand (siehe Themenkomplex 2) verbunden ist, was für die NAM-Methode zutrifft.

Während die Sachverständigen diesen Aspekt als weniger relevant einstufen, weisen die Ergebnisse der Interviews mit den Betroffenen darauf hin, dass diese den Aspekt als relevant betrachten. Eine derart divergierende Bewertung zwischen Behandelnden und Betroffenen kann an sich schon ethisch problematisch sein. Aber auch die möglichen Ursachen für die

Divergenz könnten mit weiteren ethischen Problemlagen verbunden sein: So könnte es manchen Sachverständigen (klinisch Tätigen) hier an einer gewissen Sensibilität mangeln, dass dieser Aspekt für Betroffene wichtig ist, während umgekehrt manche Betroffene aufgrund ihrer individuellen psychologischen Verfassung den Aspekt auch überbetonen könnten.

### **Methodische Diskussion**

Die Auswertung der ethischen Aspekte hat gezeigt, dass es sich lohnt, sowohl Fachliteratur als auch Interviews mit Betroffenen zu verwenden, um ethische Aspekte zu finden. Durch eine moderierte Sachverständigen-Diskussionsrunde können weitere Aspekte identifiziert werden, insbesondere aber bereits gefundene Aspekte gewichtet werden. Zu letzterem eignen sich die Interviews weniger, da es methodisch schwierig ist mit Betroffenen bereits aufbereitete Aspekte einzeln durchzugehen. Daher wurde versucht, anhand der bereits identifizierten Aspekte Themenkomplexe zu bilden und im Interview diese abzufragen; deshalb eigneten sich diese Interviews nur bedingt dazu, weitere / neue ethische Aspekte zu identifizieren oder bereits bestehende Aspekte zusätzlich als Quelle zu belegen (= Zirkelgefahr). In einer offenen Abschlussfrage wurde jedoch explizit nach weiteren Themen gefragt, die noch nicht diskutiert worden waren. Dadurch konnten zwei weitere Aspekte dem Spektrum hinzugefügt werden.

Auch in Zukunft sollten bei der Identifizierung und Gewichtung von ethischen Aspekten mehrere Quellen verwendet werden. Diese Aussage ist hier allerdings vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass es nur eine geringe Anzahl Interviews gab ( $n = 6$ ), von denen zudem zwei Interviews nicht spezifisch ethische Aspekte in den Fokus stellen sollten. Auch bleibt methodisch zu klären, wie mit Aussagen aus der Fachliteratur, aus Einzelinterviews und Sachverständigen-Diskussionsrunden umgegangen wird, da diese aus Sicht qualitativer Sozialforschung unterschiedliche Datentypen darstellen, sowohl aufgrund der Erzeugung der Daten wie auch aufgrund der befragten Personen (z. B. wissenschaftliche Fachleute, klinische Fachkräfte und Laien / Betroffene). Aus normativ-ethischer Sicht kann ihnen je nachdem zudem ein unterschiedliches normatives Gewicht zugesprochen werden (vgl. ein Einzelschicksal, das in einem Interview beschrieben wird versus verallgemeinerbare Aussagen aus einer geeigneten Fachpublikation, oder die Gewichtung eines Laien-Urteils versus eines Sachverständigen-Urteils bei einem bestimmten Aspekt usw.). Daher müssen auch Verfahren der Gewichtung von ethischen Aspekten durch Sachverständigen-Diskussionsrunden und durch Betroffene (weiter-) entwickelt werden.

### **6.5.2 Soziale Aspekte**

#### **Inhaltliche Diskussion**

Während eine Vielzahl der sozialen Aspekte generell für LKG-Betroffene und entsprechend für LKG-Behandlungen allgemein zutreffend sein kann (ähnlich wie bei den ethischen Aspekten), sind zwei soziale Aspekte für die NAM-Methode besonders zu nennen. So kann die

Fokussierung auf die Erkrankung (LKG) unter Ausblendung anderer Eigenschaften, die eine Person ausmachen, aufgrund der hohen Zahl an Terminen und unterstützenden Maßnahmen bei der NAM-Methode ausgeprägter sein – Eltern „sehen“ ihr Kind nur noch als ständig therapiertes „LKG-Kind“. Derselbe Umstand kann aber auch dafür sorgen, dass sich Eltern von Kindern mit LKG-Spalte (oder vielleicht später auch die betroffenen Kinder selber) schneller und stärker miteinander vernetzen und sich so gegenseitig psychisch oder auch praktisch unterstützen können. Ähnliches gilt für die Bindung zwischen Kind und Eltern, die sich ebenfalls unterschiedlich entwickeln kann: es ist sowohl möglich, dass aufgrund der LKG und ihrer Behandlung die Bindung wenig ausgeprägt ist, wie auch, dass die Bindung gerade deshalb besonders eng wird. Dass beide bzw. mehrere Entwicklungsmöglichkeiten in konkreten Fällen gegeben sind, ist der Komplexität sozialer Aspekte und ihrer Einflussfaktoren geschuldet, und muss daher bei der Beurteilung einer Gesundheitstechnologie wie der NAM-Methode bzw. allgemeiner LKG-Behandlungen berücksichtigt werden.

### **Methodische Diskussion**

Eine zentrale methodische Herausforderung bei den sozialen Aspekten stellt die Abgrenzung zu den ethischen Aspekten dar. Selbst wenn eine solche Abgrenzung nicht Überlappungsfelder oder gegenseitige Bezüge ausschließen muss (da diese wahrscheinlich zwangsläufig oft gegeben sind), müssen zwei HTA-Domänen sich inhaltlich wie auch methodisch voneinander so weit unterscheiden lassen, dass ersichtlich bleibt, welchen eigenen Beitrag sie zur Bewertung der Technologie bereitstellen können (z. B. welche unterschiedlichen Fragen sie stellen, welche unterschiedlichen Phänomene / Gegenstände oder Aspekte dieser Phänomene / Gegenstände sie untersuchen etc.). Ansonsten besteht auch eine Gefahr der Willkür oder Beliebigkeit, wo welche Aspekte zugeordnet werden, und die Notwendigkeit zweier getrennter Domänen würde nicht mehr ersichtlich. Solange sich aufgrund der Vielzahl an Ansätzen für die Bearbeitung der Domänen Ethik und Soziales Abgrenzungsfragen nicht generell – gewissermaßen für HTA insgesamt – beantworten lassen, sollte zumindest das Verhältnis zwischen ethischen und sozialen Aspekten jeweils für konkrete HTA-Berichte geklärt werden.

Dem beschriebenen Abgrenzungsproblem konnte in der durchgeführten Methode des vorliegenden HTA-Berichts nur unzureichend begegnet werden. Der Versuch, sich bei sozialen Aspekten stärker an beschreibbaren Eigenschaften / Merkmale bestimmter sozialer Gruppen und die Beschreibung möglicher Zustände oder Folgen aus den vorher genannten Eigenschaften zu orientieren, unterscheidet sich zwar vom Vorgehen der Domäne Ethik – nicht zuletzt durch die deskriptive Ausrichtung (keine Verwendung normativer Prinzipien) –, ist aber noch zu wenig trennscharf. Daher sollte in Zukunft mehr Wert auf die Methodenentwicklung der beiden Domänen gelegt werden, aber ebenso auch auf Abgrenzungen. Wenn dies nicht möglich scheint und es in beiden Domänen gleichermaßen

um beispielsweise soziale Gerechtigkeit geht, sollte wenigstens deutlich(er) werden, was die Domäne Soziales diesbezüglich beantwortet, was die Domäne Ethik nicht beantworten kann (und vielleicht auch nicht soll).

### **6.5.3 Rechtliche Aspekte**

#### **Inhaltliche Diskussion**

Die rechtliche Darstellung hat insbesondere zwei zentrale Problemfelder gezeigt, die sich auch mit Blick auf die ethische Perspektive finden: Das Problemfeld „Aufklärung und Einwilligung“ und das Problemfeld „Finanzierung“.

„Aufklärung und Einwilligung“ sind sowohl zivilrechtlich als auch strafrechtlich bedeutsam. Eine umfassende und sorgsame Aufklärung und die Notwendigkeit einer Behandlung nur nach wirksamer Einwilligung ist Teil der Verpflichtung, die der Behandelnde durch den Behandlungsvertrag eingeht. Zudem entfällt nur dann eine Strafbarkeit. Hier ist von besonderer Bedeutung, dass es sich zum einen um eine neuartige, noch in der Erprobung befindliche Methode handelt, die zum anderen an Säuglingen angewandt wird, die nicht selbst der Erprobung bzw. Durchführung zustimmen können. Hier überschneiden sich die rechtlichen und ethischen Anforderungen: Diese Kumulation sollte jedenfalls die Sorgfalt bei der Aufklärung erhöhen, die – gerade auch mit Blick auf die ethische Betrachtung – laienverständlich und möglichst klar nicht nur bezüglich der Risiken, sondern auch bezüglich der Anforderungen an die Mitwirkung der Eltern sein sollte.

Mit Blick auf die Kostenerstattung ist zu beachten, dass das Recht hier zwischen Behandlung einer Krankheit und Umgang mit einer Behinderung differenziert; für die rechtliche Einordnung ist somit entscheidend, ob man einen ganzheitlichen Ansatz bezüglich der Rehabilitation einer Behinderung vertritt oder die Methode als kausale Behandlung einer konkreten Erkrankung ansieht. Derzeit ist wohl davon auszugehen, dass in der Rechtspraxis letzteres bejaht würde. Um aber gerade den auch in der ethischen Betrachtung geäußerten Bedenken Rechnung zu tragen, dass flankierende Maßnahmen und eine weitergehende Betrachtung und Einhegung der Erkrankung erforderlich wäre, könnte man eine andere Einordnung vertreten oder diese zumindest versuchen, rechtspolitisch durchzusetzen. Nach der hier angenommenen Einordnung wäre die Kostenübernahme abhängig vom G-BA Votum – auch insofern kann man durchaus eine kritischere Perspektive einnehmen, hier wurde aber zunächst vor allem die aktuelle rechtliche Lage und Rechtspraxis beleuchtet.

#### **Methodische Diskussion**

Bei der rechtlichen Betrachtung stehen zunächst immer das geltende Recht und die anwendbaren Normen im Vordergrund – dies entspricht der juristischen Perspektive und Methodik, nicht aber immer den Interessen der Beteiligten. Es könnte deshalb notwendig sein,

die Betrachtung noch mehr als bisher vom Konflikt, den betroffenen Interessen und Rechten und auch aus der gesellschaftlichen Perspektive vorzunehmen. Erste Ansätze hierzu finden sich in dem von Brönneke 2016 [12] entwickelten Leitfaden zur Betrachtung von Fragestellungen wie der hier diskutierten. Diese sind es wert, noch stärker ausgeweitet zu werden und an unterschiedliche Fragestellungen konkreter angepasst zu werden.

#### **6.5.4 Organisatorische Aspekte**

##### **Inhaltliche Diskussion**

Die Analyse der organisatorischen Aspekte hat vor allem die beiden zentralen Problemfelder „Einfluss auf die Leistungserbringung“ sowie „Einfluss auf die Prozesse“ aufgezeigt. Neben den zusätzlich benötigten Kapazitäten im Bereich Kieferorthopädie und zahnmedizinischem Labor müssen die erforderlichen circa 15 zusätzlichen Kontrolltermine in den Behandlungsprozess eingebunden werden. Dies erfordert zusätzlichen Aufwand sowohl für die Leistungserbringer als auch für die Betroffenen, was sich auch auf die Akzeptanz der Behandlungsmethode auswirken kann.

##### **Methodische Diskussion**

Die Auswertung der organisatorischen Aspekte hat gezeigt, dass es sich lohnt, neben der Fachliteratur auch Befragungen von Betroffenen und Sachverständigen durchzuführen, um mögliche organisatorische Implikationen aufzeigen zu können. Hierbei bleibt allerdings weiterhin die Frage zu klären, welchen Stellenwert / Gewichtung die Angaben aus einer geringen Anzahl aus Betroffeneninterviews (n = 6) sowie den Befragungen der Sachverständigen (eine umfassende Diskussionsrunde sowie eine Mailabfrage bei drei Kliniken) haben können.

## 7 Zusammenführung der Ergebnisse

Der vorliegende HTA-Bericht wurde vom IQWiG aus den beim ThemenCheck eingegebenen Fragestellungen aufgrund der Relevanz des Themas ausgewählt und in Auftrag gegeben. Der HTA-Bericht soll die Entscheidungen von Betroffenen, Leistungserbringern und anderen Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen hinsichtlich der Versorgung von Kindern mit LKG-Spalten unterstützen.

Die Nutzenbewertung einer Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte stützt sich auf Ergebnisse von 4 prospektiven nicht randomisierten kontrollierten Studien ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern. Es wurde in den Studien der patientenrelevante Endpunkt Ästhetik des Gesichts (Symmetrie und anthropometrische Parameter) bewertet. Da die vorliegenden Ergebnisse nicht einmal eine geringe Ergebnissicherheit ermöglichen, wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ für eine Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte getroffen. Allerdings kann aus den in den Bericht einbezogenen Studien abgeleitet werden, dass ein Nutzen der NAM-Behandlung bei Kindern mit LKG-Spalte nicht auszuschließen ist und in Studien mit höherer Aussagesicherheit untersucht werden sollte. Hierzu sind insbesondere die Ergebnisse der 2 laufenden RCTs aus Ägypten mit insgesamt 113 einbezogenen Kindern zur Wirksamkeit der NAM-Behandlung abzuwarten.

Die geschätzten Kosten für eine NAM-Behandlung betragen je nach Art und Schweregrad der LKG-Spalte zwischen 1500 und 2000 €. Die geschätzten Zusatzkosten für die NAM-Behandlung gegenüber alleiniger Behandlung mit Gaumenplatte bei Kindern mit LKG-Spalte werden auf 900 bis 1400 € geschätzt. Die gesundheitsökonomische Bewertung stützt sich ausschließlich auf retrospektive kontrollierte Studien und kann daher selbst die Aussagesicherheit der Nutzenbewertung nicht erreichen. Deshalb können Angaben zur Kostenwirksamkeit nur nach Nachweis des Nutzens in Betracht gezogen werden. Falls in Studien mit höherer Aussagesicherheit ein Nutzen der NAM-Methode hinsichtlich der Häufigkeit sekundärer nasaler Rekonstruktionen festgestellt wird, könnte sich aus GKV-Perspektive auch eine Kostenwirksamkeit oder sogar Dominanz der NAM-Behandlung ergeben.

Aus ethischer Sicht ist bei der Verwendung der NAM-Behandlung ein Spektrum an 37 Aspekten zu berücksichtigen, die mit verschiedenen Prinzipien verbunden sind („Nutzen“, „Schaden“, „Kosten“, „Gerechtigkeit“, „Selbstbestimmung“). Allerdings sind viele dieser Aspekte zwar für die NAM-Behandlung relevant, sind aber nicht NAM-spezifisch, d. h. sie haben mit generellen ethischen Risiken oder Herausforderungen bei der Behandlung von LKG zu tun. Bei der NAM-Methode sind aber insbesondere drei Themenfelder ethisch hervorgetreten: 1) Probleme aufgrund der schlechten Evidenzlage oder Probleme bei der

Generierung (guter) Evidenz, 2) Probleme durch begrenzte Verfügbarkeit (Zentren, Operateure), Finanzierbarkeit (Kostenübernahme, Anfahrtswege) und organisatorische Möglichkeiten (Belastung der Eltern / Familie), welche die optimale Behandlung gefährden, 3) Problem, dass Therapieentscheidungen auf unausgewogenen (nicht laien-verständlichen, einseitigen, kognitiv oder psychologisch überfordernden) Informationen basieren.

Bei der sozialen Bewertung konnten 17 soziale Aspekte identifiziert werden, die der Kategorie „Potentielle Eigenschaften mit Einfluss auf soziale Dimensionen“ (von betroffenen Kindern, Angehörigen oder der Gesellschaft) oder der Kategorie „Soziale Folgen / Auswirkungen“ zugeordnet wurden. Wie bei den ethischen Aspekten sind viele der sozialen Aspekte generell auf Behandlungen von LKG bezogen, dadurch aber auch für NAM-Behandlungen relevant. Die identifizierten potentiellen Eigenschaften mit Einfluss auf soziale Dimensionen (wie Lern- und Kommunikationsdefizite, Neigung zu einem geringeren Selbstwertgefühl oder zu Depressionen) geben Hinweise auf möglichen psychischen oder sozialen Nutzen, der mit einer erfolgreichen NAM-Behandlung bzw. LKG-Behandlung einhergehen kann. Die sozialen Folgen / Auswirkungen beziehen sich darauf, was der Ablauf der Behandlungen und der Umgang mit den Betroffenen auslösen könnte (z. B. Stigmatisierungen, bestimmte Wahrnehmungen von LKG-Betroffenen usw.).

Aus rechtlicher Sicht handelt sich bei der NAM um ein Medizinprodukt der Risikoklasse IIa, die Kostenübernahme durch die Krankenkasse ist abhängig von einem positiven Votum des G-BA. Beim Einsatz der NAM-Methode ist zu beachten, dass es sich um minderjährige Patientinnen und Patienten handelt; deren gesetzliche Vertreterinnen und Vertreter müssen über die Methode und Risiken aufgeklärt werden.

Es wurden außerdem Informationen zu möglichen organisatorischen Implikationen vor allem in den Kategorien „Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung“ und „Einfluss auf Prozesse“ gewonnen. Hierbei ist anzumerken, dass die NAM-Therapie zusätzliche Ressourcen im Bereich der Kieferorthopädie sowie bei den Betroffenen erfordert, was zu Akzeptanzproblemen der NAM-Methode führen kann.

## **8 Diskussion**

### **8.1 HTA-Bericht im Vergleich zu anderen Publikationen**

Die Wirksamkeit von NAM wurde bereits in einigen systematischen Übersichten untersucht. Diese Übersichten schlussfolgern einen Trend bis Nachweis für die Verbesserung der nasalen Symmetrie durch NAM bei unilateraler kompletter LKG-Spalte [18-21]. Diese Aussagen stehen im Gegensatz zur Aussage der vorliegenden Nutzenbewertung. Die genannten systematischen Reviews berücksichtigten allerdings nicht nur prospektive, sondern auch retrospektive vergleichende Studien und zum Teil auch nicht kontrollierte Studien; die aus diesen Studientypen abgeleitete Aussagesicherheit ist somit für den vorliegenden HTA-Bericht unakzeptabel. Außerdem wurden einige in den genannten Reviews eingeschlossenen Studien falsch als randomisierte oder prospektive Studie hinsichtlich der Zuteilung der Interventionen eingeordnet. Weitere für den vorliegenden HTA-Bericht relevante Aspekte der NAM-Behandlung bei Kindern mit LKG-Spalte wurden in den systematischen Übersichten bzw. HTA-Berichten bislang nicht ausgewertet.

### **8.2 HTA-Bericht im Vergleich zu Leitlinien**

Es wurde bei der Literaturrecherche keine Leitlinie (Guideline) zur NAM-Behandlung bei Kindern mit LKG-Spalte identifiziert.

### **8.3 Kritische Reflexion des Vorgehens**

Bei fehlenden RCTs stützt sich die vorliegende Bewertung ausschließlich auf die Ergebnisse von prospektiven nicht randomisierten kontrollierten Studien, die ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern und Effektmodifikatoren (Geschlecht, Alter, Ausprägung der LKG-Spalte etc.) noch nicht einmal eine geringe qualitative Ergebnissicherheit der Ergebnisse und entsprechende Aussagesicherheit liefern können (Anhaltspunkt nicht erreichbar). Aus diesen Daten ist allerdings abzuleiten, dass ein Nutzen der NAM-Behandlung bei Kindern mit LKG-Spalte nicht auszuschließen ist und in Studien mit höherer Aussagesicherheit untersucht werden sollte.

Die in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien betrachteten nur anthropometrische Parameter der Nasenregion bzw. Symmetrie des Gesichts und bewerteten somit ausschließlich die Ästhetik des Gesichts der Betroffenen. Daten für weitere relevante Outcomes wie Atmung, Ernährung, Gehör, Sprache sowie soziale und emotionale Entwicklung lagen nicht vor. Außerdem liefern die eingeschlossenen prospektiven Studien keine Daten zu möglichen unerwünschten Ereignissen bei der Behandlung mit NAM wie z. B. Schmerzen und Irritationen sowie keine Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der betroffenen Kinder im Erwachsenenalter.

Falls in Studien mit höherer Aussagesicherheit ein Nutzen der NAM-Methode hinsichtlich der Häufigkeit sekundärer nasaler Rekonstruktionen festgestellt wird, könnte sich aus GKV-Perspektive auch eine Kostenwirksamkeit oder sogar Dominanz der NAM-Behandlung ergeben.

Hinsichtlich ethischer und sozialer Aspekte ist anzumerken, dass viele der vorliegenden Informationsquellen nicht spezifisch für die NAM-Behandlung sind und die Anzahl der befragten Betroffenen und Sachverständigen gering war. Bei den ethischen Aspekten ist jedoch anzumerken, dass aufgrund des gewählten Prinzipienansatzes dies nicht zwingend problematisch sein muss, da Prinzipien per Definition allgemeiner / abstrakter ausfallen und für einen konkreten Fall spezifiziert werden müssen. Das heißt, die Identifizierung von ethischen Aspekten auf Basis wenig spezifischer Informationsquellen kann dennoch die Formulierung von Aspekten ermöglichen, die (auch) für die NAM-Behandlung relevant sind.

## 9 Schlussfolgerung

Die Nutzenbewertung kommt für eine Behandlung mit der NAM-Methode im Vergleich zu einer Behandlung ohne NAM-Methode bei Kindern mit LKG-Spalte zur Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“. Die vorliegende Datenlage auf Basis nicht randomisierter vergleichender Studien ohne angemessene Berücksichtigung von Confoundern ermöglichte nicht einmal eine geringe Ergebnissicherheit zu dem in den Studien untersuchten patientenrelevanten Endpunkt Ästhetik des Gesichts (Symmetrie und anthropometrische Parameter). Allerdings kann aus den einbezogenen Studien abgeleitet werden, dass ein Nutzen der NAM-Behandlung bei Kindern mit LKG-Spalte nicht auszuschließen ist und in Studien mit höherer Aussagesicherheit untersucht werden sollte. Dafür könnten die Ergebnisse laufender RCTs, die Durchführung einer methodisch hochwertigen Studie mit mehrjähriger Nachbeobachtungszeit oder die Gründung eines Registers nützlich sein.

Die NAM-Behandlung ist mit etwa 900 bis 1400 € etwas teurer als die alleinige Behandlung mit einer Gaumenplatte. Die Kostenwirksamkeit der Behandlung kann allerdings erst nach dem Nachweis des Nutzens bewertet werden. Auch eine gesundheitsökonomische Dominanz der NAM-Behandlung bei Verminderung sekundärer nasaler Rekonstruktionen ist möglich.

Insgesamt ist von einem breiten Spektrum an ethischen Aspekten auszugehen, die bei Kindern mit LKG-Spalte und ihrer Behandlung mit der NAM-Methode relevant sein können. Auch wenn keine Aussage darüber gefällt werden kann, ob und wie stark die jeweiligen Aspekte im Einzelfall zum Tragen kommen, bietet das Spektrum Eckpunkte für eine Diskussion von relevanten Themen bei der Beurteilung der Vor- und Nachteile der NAM-Behandlung. Es muss allerdings festgehalten werden, dass kein ethisches Risiko oder ethische Herausforderung verortet werden kann, welche die NAM-Behandlung substantiell und nicht nur graduell von anderen LKG-Behandlungen unterscheidet. Dennoch muss der erhöhte Aufwand für die Betroffenen und die derzeit nicht grundsätzliche Übernahme der Kosten durch Krankenkassen als ethische Themen betont werden.

Auch sozial sind verschiedene Aspekte bei der Behandlung von Kindern mit LKG bzw. bei NAM-Behandlungen zu berücksichtigen. Insbesondere können NAM-Behandlung unter anderem dazu führen, dass Eltern aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Zahl an Terminen und unterstützenden Maßnahmen ihr Kind stärker als ständig zu therapierendes „LKG-Kind“ wahrnehmen als bei alternativen Behandlungen.

Aus rechtlicher Sicht ist beim Einsatz der NAM-Methode vor allem zu beachten, dass es sich um minderjährige Patientinnen und Patienten handelt. Hinsichtlich organisatorischer Implikationen ist anzumerken, dass die NAM-Therapie zusätzliche Ressourcen im Bereich der Kieferorthopädie sowie bei den Betroffenen erfordert.

Die oben genannten Aussagen des HTA-Berichts sollen Patienten und Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen bei den Entscheidungen hinsichtlich der Versorgung von Kindern mit LKG-Spalten unterstützen.

## HTA-Details

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Aus den im Vorschlagszeitraum von Juli 2016 bis Oktober 2016 beim ThemenCheck Medizin eingereichten Themenvorschlägen wurde vom IQWiG unter Beteiligung eines mit Patientinnen und Patienten besetzten Auswahlbeirats das Thema „Lippen-Kiefer-Gaumenspalte: Führt die Anwendung der Nasoalveolar-Molding-Methode vor einer Operation zu besseren Ergebnissen?“ für die Erstellung eines HTA-Berichts mit der Projektnummer HT17-01 ausgewählt.

Die Erstellung des HTA-Berichts gliedert sich in die folgenden Schritte:

Das IQWiG beauftragt externe Sachverständige mit der Erstellung eines HTA-Berichts zur Fragestellung. Dafür erstellen diese zunächst ein Berichtsprotokoll. Während der Erstellung des Berichtsprotokolls werden von den externen Sachverständigen Betroffene zur Diskussion patientenrelevanter Aspekte konsultiert.

Auf Basis des Berichtsprotokolls wurde von den externen Sachverständigen ein vorläufiger Basisbericht erstellt. Dieser wurde in der Version 1.0 vom 11.02.2019 am 25.02.2019 auf der Website des ThemenCheck Medizin veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 25.03.2019 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden im Kapitel „Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht“ (Kapitel A6) des vorliegenden HTA-Berichts gewürdigt.

Der vorliegende HTA-Bericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Der vorläufige Basisbericht wurde zusätzlich einem Review unterzogen.

Im Anschluss an die Anhörung erstellten die externen Sachverständigen den HTA-Bericht einschließlich einer allgemein verständlichen Version.

Den HTA-Bericht hat das IQWiG durch einen Herausgeberkommentar ergänzt.

Der abschließende HTA-Bericht mit Herausgeberkommentar und die allgemeinverständliche Version werden an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des ThemenCheck

Medizin veröffentlicht. An gleicher Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht veröffentlicht.

## **A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf**

### **Vorläufiger Basisbericht im Vergleich zum Berichtsprotokoll**

Die Details der Methoden zu ethischen Aspekten wurden spezifiziert:

Spezifizierung 1: Identifizierte ethische Aspekte wurden in „ethisches Risiko“ und „ethische Herausforderung“ unterschieden (A2.3.1).

Spezifizierung 2: Es wurden zusätzlich vier Leitfaden-Interviews zur Gewichtung ethischer Aspekte sowie zur Identifizierung weiterer Aspekte durchgeführt (A2.3.2.2).

Spezifizierung 3: Die vier Leitfaden-Interviews wurden nur teilweise, nämlich in Hinblick auf für ethische Aspekte relevante Textpassagen, transkribiert (A2.3.2.2).

Spezifizierung 4: Die moderierte Diskussionsrunde mit Sachverständigen wurde primär für die Gewichtung ethischer Aspekte und nur sekundär für deren Identifizierung verwendet (A2.3.2.3, A2.3.3.2).

Spezifizierung 5: Die Kurzform des Hoffmann'schen Fragekatalogs diene als heuristischer Rahmen für die Diskussionsrunde (A2.3.2.3).

Spezifizierung 6: Bei der Analyse der Interviews wurde kritisch beurteilt, ob dort identifizierte ethische Aspekte verallgemeinert werden können (A2.3.3.1).

Spezifizierung 7: Nur vom Autorenteam der Ethik-Domäne ausgewählte ethische Aspekte wurden anhand der Interviews und der moderierten Diskussionsrunde gewichtet (A2.3.3.2).

Spezifizierung 8: Die Gewichtung der ethischen Aspekte wurde durch Fragen zur Übertragbarkeit, Wahrscheinlichkeit und Schweregrad eines Aspektes operationalisiert (A2.3.3.2).

Ansonsten ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

### **HTA-Bericht im Vergleich zum vorläufigen Basisbericht**

Es ergaben sich lediglich redaktionelle Änderungen.

## **A2 Details der Methoden (gemäß Berichtsprotokoll)**

### **A2.1 Nutzenbewertung**

#### **A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien**

##### **A2.1.1.1 Population**

Die Population der einzuschließenden Studien sind Kinder mit ein- oder beidseitiger LKG-Spalte.

##### **A2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Die zu prüfende Intervention stellt die Behandlung der Kinder mit LKG-Spalte mit Anwendung der NAM-Methode dar.

Als Vergleichsintervention gilt die Behandlung der Kinder mit LKG-Spalte ohne Anwendung der NAM-Methode.

##### **A2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität und Funktion, u. a.
  - a) Atmung
  - b) Ernährung
  - c) Gehör
  - d) Sprache
  - e) Zahn- und Kieferstellung
- Ästhetik des Gesichts, u. a.
  - a) Symmetrie
  - b) Mimik
- Soziale und emotionale Entwicklung
- Unerwünschte Ereignisse, u. a.
  - a) Schmerzen
  - b) Narben
- Anzahl und Dauer von Operationen und Krankenhausaufenthalten
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Betroffenen.

Ergänzend wird die Zufriedenheit der Betroffenen und deren Angehörigen mit der Behandlung betrachtet. Die Zufriedenheit wird nur herangezogen, sofern hierbei gesundheitsbezogene Aspekte abgebildet werden. Ein (höherer) Nutzen kann sich allein auf Basis dieses Endpunkts jedoch nicht ergeben.

Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (z. B. validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des (höheren) Nutzens einer medizinischen Intervention. Für alle unter A2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden HTA-Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Sollten keine RCTs vorliegen, werden zu dieser Fragestellung auch prospektive vergleichende Interventionsstudien eingeschlossen. Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden.

#### **A2.1.1.5 Studiendauer**

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

#### **A2.1.1.6 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss**

In der Tabelle 4 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Nutzenbewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EN1	Kinder mit LKG-Spalte (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
EN2	Prüfintervention: Behandlung mit Anwendung der NAM-Methode (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN3	Vergleichsintervention: Behandlung ohne Anwendung der NAM-Methode (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2)
EN4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.1.3 formuliert

EN5	Studientyp: RCTs oder prospektive vergleichende Interventionsstudien (siehe auch Abschnitt A2.1.1.4)
EN6	Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [26], oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-[27] oder TREND-[28]Statement genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Conference of Harmonization; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs</p>	

### **A2.1.1.7 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien EN1 (Population), EN2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und EN3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium EN1, EN2 und EN3 bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

### **A2.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

#### **A2.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

##### **Bibliografische Datenbanken**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews und Health Technology Assessment Database.

##### **Studienregister**

Die folgenden Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.

### **A2.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien zu ermitteln, werden weitere Informationsquellen beziehungsweise Suchtechniken berücksichtigt.

#### **Weitere Suchtechniken**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

#### **Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Basisberichts erfolgt ggf. eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden dann im Rahmen der Erstellung des finalen HTA-Berichts berücksichtigt.

#### **Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Autorinnen und Autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

### **A2.1.2.3 Selektion relevanter Studien**

#### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche**

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Projektmitglieder unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch eine gemeinsame Diskussion aufgelöst.

#### **Selektion relevanter Studien beziehungsweise Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Informationen aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Projektmitgliedern unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Informationsquellen werden von einem Projektmitglied auf Studien gesichtet, das diese dann in Bezug auf ihre Relevanz bewertet; ein 2. Projektmitglied überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- identifizierte systematische Übersichten
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht eingereichte Informationen.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Projektmitgliedern aufgelöst.

### **A2.1.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision überprüft. Auf Grundlage der Ergebnissicherheit wird für jedes Ergebnis endpunktspezifisch eine zugehörige Aussagesicherheit abgeleitet.

#### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

##### **A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten kontrollierten Studien)
- Verblindung der Betroffenen sowie der behandelnden Personen (bei randomisierten Studien)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

**B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Für randomisierte Studien wird anhand dieser Aspekte das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

Für nicht randomisierte vergleichende Studien wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte durchgeführt, da die Ergebnisse dieser Studien aufgrund der fehlenden Randomisierung generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

**A2.1.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich, werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

**A2.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als

70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil derer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum Teil bereits Auswertungen, in denen 20 % der Patientinnen und Patienten nicht berücksichtigt werden, als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [29].

Ausnahmen von dieser Regel werden z. B. dann gemacht, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [30].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

#### **A2.1.4.2 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Für Metaanalysen werden im Fall von mindestens 5 Studien Modelle mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp-Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule-Mandel [31] eingesetzt. Eine mögliche Heterogenität wird dabei anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [32] geschätzt. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p \geq 0,05$  für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wird nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.1.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.1.4.5). Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Ansonsten erfolgt nur eine qualitative Zusammenfassung.

In bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung können Alternativen wie z. B. Bayes'sche Verfahren, generalisierte lineare Modelle eingesetzt werden. Bei binären Daten kommt insbesondere das Beta-Binomial-Modell infrage [33].

#### **A2.1.4.3 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen

Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe Ergebnissicherheit. Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist Tabelle 5 zu entnehmen.

Tabelle 5: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte <sup>a</sup>		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a: Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

#### A2.1.4.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, z. B. der Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder der Wahl des Effektmaßes. Derartige Sensitivitätsanalysen erfolgen unabhängig von gegebenenfalls weiteren Analysen, mit denen die Ergebnissicherheit eines beobachteten Effekts bewertet wird.

Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann z. B. dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird.

#### **A2.1.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A2.1.4.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten, wenn mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Geschlecht
- Schweregrade der LKG-Spalte
- Modifikationen der NAM-Methode

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei der Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Betroffenen eingeschränkt werden.

## **A2.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A2.2.1 Interventionskosten**

Zur Bestimmung der Interventionskosten werden die durchschnittlichen Ressourcenverbräuche und -unterschiede bestimmt, die jeweils direkt bei Anwendung der Prüf- und Vergleichsintervention erforderlich sind. Hierbei werden neben der Prüf- und Vergleichsintervention die unmittelbar mit der Anwendung einhergehenden Leistungen berücksichtigt. Für die anfallenden Leistungen werden soweit möglich die jeweils relevanten regulierten oder verhandelten Preise, z. B. aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM), dem Diagnosis-Related-Groups(DRG)-Katalog oder ähnlich geeigneten Aufstellungen aus der Rentenversicherung oder des Statistischen Bundesamts angesetzt. Falls eine Therapie länger

als ein Jahr dauert, werden die durchschnittlich pro Betroffenen und Jahr anfallenden Kosten angegeben. Erstattungsfähige und nicht erstattungsfähige Kosten werden getrennt ausgewiesen.

## **A2.2.2 Kosteneffektivität**

### **A2.2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die systematische Übersicht**

#### **A2.2.2.1.1 Studientypen**

In die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien werden vergleichende Studien einbezogen [34], das heißt Kosten-Effektivitäts- / Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen oder Kosten-Nutzen-Analysen (im engeren Sinne).

#### **A2.2.2.1.2 Gesundheitssystem beziehungsweise geografischer Bezug**

Für die systematische Übersicht gesundheitsökonomischer Studien erfolgt keine Einschränkung auf Studien aus einem bestimmten Gesundheitssystem oder Land.

#### **A2.2.2.1.3 Tabellarische Darstellung der Kriterien**

In der Tabelle 6 sind die Kriterien aufgelistet, die die Studien zusätzlich zu den in Tabelle 4 beschriebenen Einschlusskriterien EN1 bis EN3 erfüllen müssen, um für die ökonomische Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 6: Übersicht über die zusätzlichen Kriterien für den Einschluss von Studien in die ökonomische Bewertung

<b>Einschlusskriterien</b>	
EÖ1	Studientyp: vergleichende gesundheitsökonomische Evaluation (siehe auch Abschnitt A2.2.2.1.1)
EÖ2	Vollpublikation verfügbar

#### **A2.2.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung**

Für die Bewertung gesundheitsökonomischer Aspekte wird eine systematische Recherche in Form einer fokussierten Informationsbeschaffung durchgeführt.

##### **A2.2.2.2.1 Primäre Informationsquellen**

Die systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE und Embase

- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie Suche in der Health Technology Assessment Database.

#### **A2.2.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

##### **Systematische Übersichten**

Systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Studien beziehungsweise Dokumente gesichtet.

##### **Anhörung**

Im Anschluss an die Veröffentlichungen des vorläufigen Basisberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in den HTA-Bericht einzubeziehenden Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Erstellung des finalen HTA-Berichts berücksichtigt.

##### **Autorenanfragen**

Es werden Anfragen an Studienautorinnen und -autoren gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind.

#### **A2.2.2.3 Selektion relevanter Publikationen**

Die durch die Suche identifizierten Zitate werden durch ein Projektmitglied anhand der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4 und Tabelle 6) selektiert. Das Ergebnis wird durch ein zweites Projektmitglied qualitätsgesichert.

#### **A2.2.2.3 Informationsbewertung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Bewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Publikationen in standardisierte Tabellen extrahiert.

##### **Bewertung der Berichtsqualität**

Die Bewertung der Berichtsqualität der berücksichtigten gesundheitsökonomischen Studien orientiert sich an den Kriterien des Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)-Statement [35].

##### **Bewertung der Übertragbarkeit**

Die Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse orientiert sich an den Kriterien des European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) HTA adaptation toolkit [36].

#### **A2.2.2.4 Informationsanalyse und -synthese**

Die ökonomische Bewertung betrachtet zum einen die Kosten und Kostenunterschiede, die mit der zu prüfenden Intervention und der Vergleichsintervention verbunden sind (Interventionskosten). Zum anderen werden gesundheitsökonomische Studien betrachtet, die Aussagen zur Kosteneffektivität der Technologie gegenüber der Vergleichsintervention machen.

Die Ergebnisse zu der in den Studien berichteten Kosteneffektivität und die Schlussfolgerungen der Autorinnen und Autoren werden im HTA-Bericht vergleichend beschrieben. Dabei sollen insbesondere auch Aspekte der Qualität der dargestellten Studien und deren Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitssystem diskutiert werden. Zu diskutieren ist ebenfalls, welche Auswirkungen sich aus der Verwendung von Endpunkten ergeben, die von der Nutzenbewertung abweichen.

### **A2.3 Ethische Aspekte**

#### **A2.3.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung ethischer Implikationen**

Die Anwendung von Gesundheitstechnologien wie die NAM-Methode kann mit verschiedenen ethischen Aspekten verbunden sein. Ethische Aspekte wiederum lassen sich aus ethischen Prinzipien ableiten [6]. Von einem ethischen Aspekt kann dann gesprochen werden, wenn im Rahmen der Anwendung der NAM-Methode a) ein oder mehrere medizinethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben (im Folgenden als „(ethisches) Risiko“ bezeichnet) oder wenn b) Konflikte zwischen zwei oder mehr Prinzipien bestehen (im Folgenden als (ethische) „Herausforderung“ bezeichnet) [7].

In der Medizinethik werden vier klassische ethische Prinzipien unterschieden (Wohltun, Nicht-Schaden, Respekt vor der Autonomie der zu behandelnden Personen und Gerechtigkeit) [6]. Im Kontext von Public Health können diese vier Prinzipien noch ergänzt werden durch die Prinzipien Effizienz und Legitimation [8].

#### **A2.3.2 Informationsbeschaffung**

##### **A2.3.2.1 Orientierende Recherche**

Das Ziel der orientierenden Recherche war es, in wissenschaftlicher Literatur beziehungsweise Fachliteratur Aussagen zu ethischen Aspekten zu finden. Für die Recherche wurden hierzu die Datenbanken PubMed, EthicsWeb und Google Scholar verwendet.

##### **A2.3.2.2 Treffen mit Betroffenen (Interviews)**

Bei den beiden Treffen mit Betroffenen zu den patientenrelevanten Endpunkten wurden Transkripte erstellt. Die Transkripte wurden in Hinblick auf ethische Aspekte ausgewertet.

Darüber hinaus wurden vier Leitfaden-Interviews (à 15-20 Minuten) mit Eltern von betroffenen Kindern zu ethischen Aspekten durchgeführt. Diese wurden allerdings primär für die Gewichtung von Informationen (siehe A2.3.3.2) verwendet, weshalb sie nur bedingt zur Identifizierung weiterer / neuer Aspekte herangezogen werden konnten.

Von den vier Interviews wurden drei als Präsenzinterviews in der offenen Sprechstunde der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt (mit Eltern von Kindern mit LKG, jedoch ohne Verwendung der NAM-Methode). Ein Interview erfolgte als Telefoninterview (mit Eltern eines Kindes mit LKG und Verwendung der NAM-Methode). Aufgrund einer schwierigen Rekrutierung von Betroffenen mit NAM-Behandlung wurden auch Betroffene angesprochen, die nicht mit der NAM-Methode behandelt worden sind, um allgemeine ethische Aspekte zu bewerten, die sich bei einer LKG-Behandlung stellen. Die informierte Zustimmung und Aufklärung über die anonymisierte / abstrahierte Verwendung der Interviewdaten erfolgte schriftlich (Präsenzinterview) oder mündlich auf Tonband (Telefoninterview). Die Interviews wurden aufgezeichnet und teilweise (mit Fokus auf die Identifizierung ethischer Aspekte relevante Textabschnitte) oder vollständig transkribiert. Bei den Transkriptionen wurden Wortverschleifungen korrigiert sowie Wortwiederholungen, die den Sinn der Aussage nicht verändern, Wort-/Satzabbrüche und Füllwörter wie z. B. „ähm“ weggelassen.

### A2.3.2.3 Moderierte Diskussionsrunde mit relevanten Stakeholdern

Für die Aufarbeitung ethischer Aspekte wurde eine moderierte Diskussionsrunde mit relevanten Stakeholdern bzw. Sachverständigen durchgeführt.

Nach einer kurzen Einführung in die Ziele und das Vorgehen des Treffens sowie zur Methode zur Identifizierung und zur Gewichtung ethischer Aspekte wurden die sieben übergeordneten Fragestellungen des Fragenkatalogs von Hofmann [9] (siehe Tabelle 7) vorgestellt. Sie wurden als jene Fragen eingeführt, auf die die ethischen Aspekte des Spektrums Antworten geben können sollten und dienten somit auch als heuristischer Rahmen für die nachfolgenden Diskussionen.

Tabelle 7: Übergeordnete Fragestellungen des Fragenkatalogs nach Hofmann [9]

#	Fragestellung
1	What are the morally relevant issues related to the disease and the patient group?
2	What are the ethical, social, cultural, legal, and religious challenges related to the health technology?
3	What are the moral challenges with structural changes related to the health technology?
4	What are the moral issues related to the characteristics of the health technology?
5	What are the moral issues related to stakeholders?

6	What are the moral issues related to the assessment of the health technology?
7	Are there additional moral issues?

#### **A2.3.2.4 Weitere**

Es wurden zudem die Ergebnisse der anderen HTA-Domänen auf mögliche ethische Aspekte hin ausgewertet.

#### **A2.3.3 Informationsaufbereitung**

##### **A2.3.3.1 Informationsextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte wurden in Tabellen extrahiert und den sechs Prinzipien des Public-Health-Rahmengerüsts (Wohltun, Nicht-Schaden, Respekt vor der Autonomie, Gerechtigkeit, Effizienz, Legitimation) [8] zugeordnet, um ein Spektrum ethischer Aspekte zu generieren. Darüber hinaus wurden alle Aspekte dahingehend klassifiziert, ob sie Konflikte zwischen ethischen Prinzipien beschreiben („Herausforderungen“) oder ob ethische Prinzipien unberücksichtigt bleiben („Risiken“).

Ethische Aspekte aus der Literatur wurden dann berücksichtigt, wenn sie von den Primärautoren oder den hier berichtenden Autorinnen und Autoren für die NAM-Methode oder deren Kontext (inkl. der hierfür relevanten Begleitfolgen der Erkrankung) als relevant eingestuft werden konnten. Die Aspekte wurden möglichst original übernommen, weshalb das Spektrum ethischer Aspekte sowohl allgemeinere wie auch sehr konkretere Aspekte umfasst.

Bei der Analyse der Interviews wurde kritisch beurteilt, ob ein identifizierter ethischer Aspekt verallgemeinert werden kann oder maßgeblich aus einer zu speziellen Einzelfallsituation entstammt. In letzteren Fällen wurden die Aspekte nicht aufgenommen.

##### **A2.3.3.2 Informationsgewichtung**

Die vier Interviews, die mit Eltern von Kindern mit LKG-Spalte durchgeführt wurden, wurden auch als Anhaltspunkte für die Gewichtung von ausgewählten ethischen Aspekten herangezogen. Primär aber diente hierzu die moderierte Diskussionsrunde.

Es wurde eine Auswahl ethischer Themen hinsichtlich ihrer Relevanz und Schweregrad gewichtet. Die Auswahl, vorgängig durch die Autoren der Ethik-Domäne, erfolgte zum einen nach (moral-)pragmatischen Kriterien, nämlich der Einschätzung, ob die Sachverständigen oder auch Laien diese im Prinzip auch bewerten können (Machbarkeit/Umsetzbarkeit). Zudem wurden inkonsistente und nicht-kohärente Themen aus dem Themenspektrum ausgeschlossen (Logik).

In einem weiteren Schritt wurden die Ergebnisse den Sachverständigen der anderen HTA-Domänen präsentiert und diskutiert, um die Aspekte zu gewichten. Diese Gewichtung der ausgewählten ethischen Aspekte wurde durch drei Fragen operationalisiert, auf die die Sachverständigen beim Treffen Antworten geben sollten: 1) Übertragbarkeit (ist der Aspekt für Deutschland relevant?), 2) Wahrscheinlichkeit (wie wahrscheinlich ist es, dass der Aspekt im Alltag vorkommt bzw. beachtet werden muss?), und 3) Schweregrad (wie gewichtig / bedeutsam ist der potenzielle physische, psychische oder soziale Schaden, der mit dem Aspekt einhergehen kann, also wenn z. B. ein ethisches Risiko nicht beachtet wird oder bei einer ethischen Herausforderung ungünstig entschieden wird?).

Die ausgewählten ethischen Aspekte wurden an alle beteiligten Sachverständigen verteilt und dann chronologisch abgearbeitet. Der Moderator stellte sicher, dass die drei Fragen zur Übertragbarkeit, Wahrscheinlichkeit und zum Schweregrad bei jedem Aspekt in der Diskussion der Sachverständigen adressiert wurden, oder fasste die Diskussion abschließend in Hinblick auf diese drei Fragen knapp zusammen. Die Ergebnisse der Diskussionen wurden von zwei Personen unabhängig voneinander sinngemäß protokolliert.

### **A2.3.3.3 Informationsdarstellung**

Die Ergebnisse wurden tabellarisch dargestellt. Die ethischen Aspekte wurden dabei nach den sechs Prinzipien sowie möglichen präzisierenden Unterkategorien geordnet. Die Informationsquelle (Recherche, Transkript, Diskussionsrunde etc.) und die Art des jeweiligen ethischen Aspekts (Risiko oder Herausforderung) sowie dessen Gewichtung wurden ebenfalls in der Tabelle festgehalten.

## **A2.4 Soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte**

### **A2.4.1 Berücksichtigung von Argumenten und Aspekten bei der Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Implikationen**

Soziale, rechtliche und organisatorische Argumente und Aspekte finden sich in Publikationen, in Monographien, Projektberichten aber beispielsweise auch in Gesetzen und Verordnungen oder auf den Websites von Interessengruppen. Sie sind unabhängig vom Publikationstyp, -status und Studientyp.

Im vorliegenden HTA-Bericht werden Argumente beziehungsweise Aspekte berücksichtigt, die Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Aspekten der NAM-Methode beinhalten.

#### **A2.4.1.1 Informationsbeschaffung**

Für die Aufarbeitung sozialer, rechtlicher und organisatorischer Aspekte werden orientierende Recherchen durchgeführt.

Die orientierenden Recherchen werden in folgenden Informationsquellen durchgeführt:

- MEDLINE sowie den weiteren Datenbanken entsprechend der medizinischen Analyse
- Interessenabhängige Informationsquellen, z. B. Websites von Interessenvertretern

Informationen aus allen Informationsquellen der orientierenden Recherchen werden von einem Projektmitglied auf Aussagen zu sozialen, rechtlichen und / oder organisatorischen Argumenten und Aspekten der zu untersuchenden Technologie gesichtet. Das Ergebnis wird durch eine zweite Person qualitätsgesichert.

#### **A2.4.2 Informationsaufbereitung**

##### **Datenextraktion**

Alle für die Informationsaufbereitung notwendigen Argumente und Aspekte werden in Tabellen extrahiert.

##### **Soziale Aspekte**

Soziale und soziokulturelle Aspekte im HTA greifen die wechselseitigen Interaktionen zwischen Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode und sozialer Umwelt (z. B. Verteilung von Ressourcen in einer Gesellschaft, Zugang zu Technologien, Präferenzen von Patientinnen und Patienten, gesellschaftliche Normen und Wertvorstellungen) auf.

Die Informationsaufbereitung zu sozialen Aspekten orientiert sich an den Vorschlägen von Gerhardus 2014 [10] zur Einbeziehung sozialer Aspekte in HTA sowie den für den vorliegenden HTA Bericht zur Bewertung der NAM-Methode bei der Behandlung von LKG-Spalten praktikabel anwendbaren Elementen des im Rahmen eines umfassenderen Projekts der Europäischen Union (EU) entstandenen Integrierte-HTA-Modells [11].

##### **Rechtliche Aspekte**

Rechtliche Aspekte im vorliegenden HTA beziehen sich zum einen auf den rechtlichen Rahmen, in den die Behandlungsmethode und deren Bewertung eingebettet ist (z. B. Marktzulassung, Erstattungsstatus), und zum anderen auf die mit der Implementation und Nutzung der Gesundheitstechnologie verbundenen rechtlichen Aspekte (z. B. Patientenautonomie). Unterschieden wird zwischen den technologie- und patientenbezogenen rechtlichen Aspekten.

Die Informationsaufbereitung zu rechtlichen Aspekten orientiert sich an dem von Brönneke 2016 [12] entwickelten Leitfaden zur Identifikation von rechtlichen Aspekten.

**Organisatorische Aspekte**

Organisatorische Aspekte umfassen die Wechselwirkungen, welche durch eine Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethode auf die Organisation der Versorgung entstehen.

Die Informationsaufbereitung zu organisatorischen Aspekten orientiert sich an dem von Perleth 2014 [13] vorgeschlagenen Raster zur Einschätzung der organisatorischen Folgen von Untersuchungs- beziehungsweise Behandlungsmethoden.

### **A3 Details der Ergebnisse: Nutzenbewertung**

#### **A3.1 Umfassende Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.1.1. Die letzte Suche fand am 02.03.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.1.3.

###### **A3.1.1.2 Studienregister**

In den Studienregistern wurden 2 laufende Studien (NCT02845193, NCT03029195) ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A10.1.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 02.03.2018 statt.

##### **A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Über weitere Informationsquellen Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

###### **A3.1.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

###### **A3.1.2.2 Anhörung**

Es wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### A3.1.2.3 Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

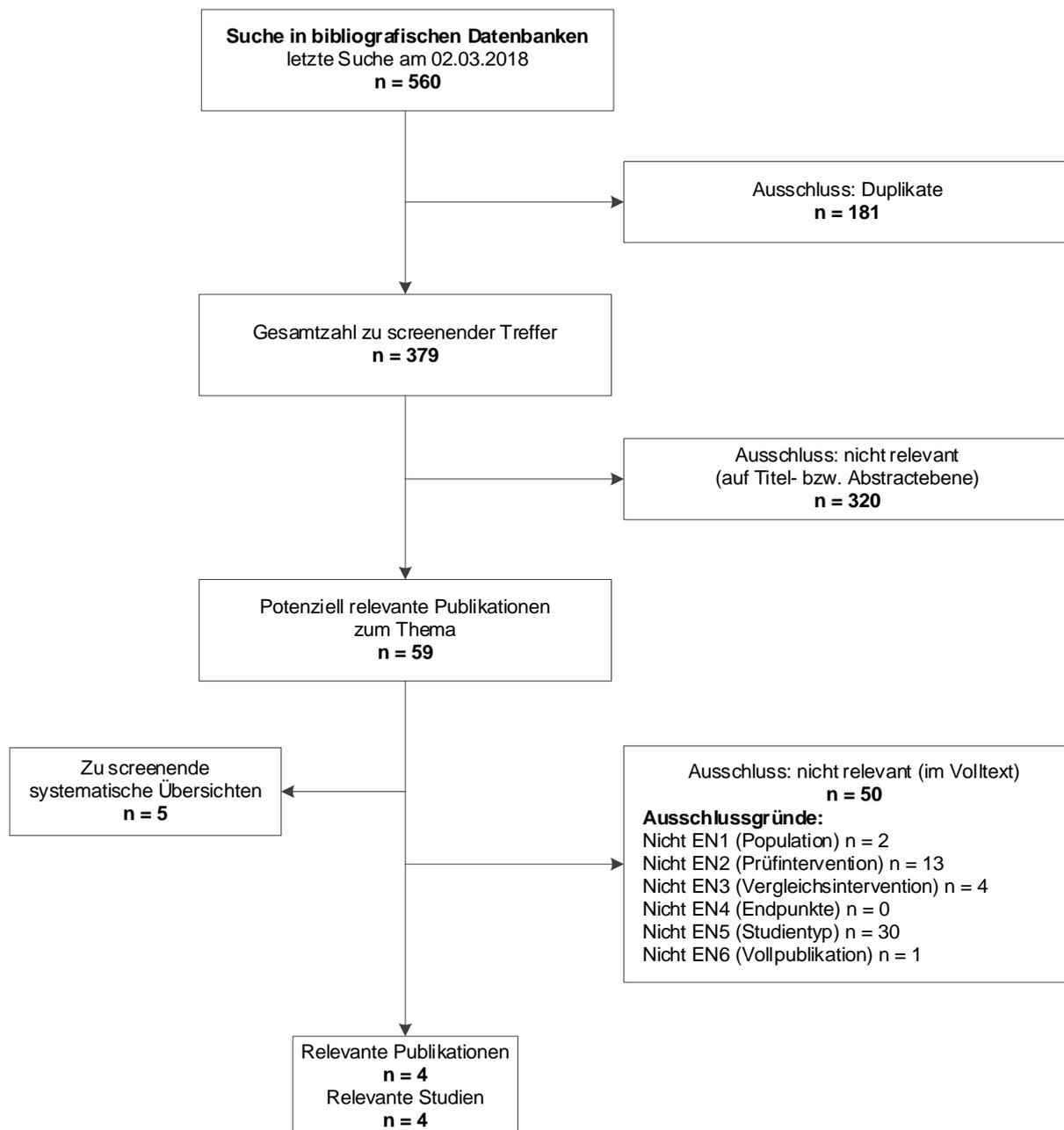


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 4 relevante Studien (4 Dokumente) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8). Die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.1.1.

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Bennun 1999	Ja [14]	nein
Punga 2013	Ja [15]	nein
Ceron-Zapata 2016	Ja [16]	nein
Broder 2016	Ja [17]	nein

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 9 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 9: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, ggf. Studienregister ID, Zitat	Studien-typ	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
Cairo Uni	Studienregistereintrag (letztes Update 11.04.2017), NCT02845193 [37]	RCT	68	Laufend (Januar 2018)*
EgyCleft	Studienregistereintrag (letztes Update 29.01.2018), NCT03029195 [38]	RCT	45	Laufend (November 2018)*
* Status im Register: Rekrutierung der Patientinnen und Patienten.				

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Studie	Population	Intervention	Kontrolle	Endpunkte	Präsentierte Daten
Bennun 1999 (1 Klinik, Argentinien)	Unilaterale komplette Lippen- und Gaumenspalte (N= 91; w/m = 45/46)*	Gaumenplatte mit nasalem Stent (N = 44).	Gaumenplatte ohne nasalen Stent (N = 47).	Anthropometrische Parameter der Nasenregion gemessen an den Tagen 15 und 30, nach Lippen-OP (3. Monat) sowie nach 1 Jahr und nach 6 Jahren	Mittelwerte und Signifikanzgrade sowie Abbildungen
Punga 2013 (Indien)	Unilaterale (N = 17) oder bilaterale (n = 3) Lippen- und Gaumenspalte (N = 20; w/m = K. A)	Gaumenplatte mit nasalem Stent (N = 10).	Gaumenplatte ohne nasalen Stent (N = 10)	Anthropometrische Parameter der Nasenregion gemessen bei 9 Visiten in Intervallen von 2 bis 3 Wochen vor Lippen-OP	Änderungen in Mittelwerten (SDs), Signifikanzlevel
Ceron-Zapata 2016 (Kolumbien)	Unilaterale Lippen- und Gaumenspalte (N = 32; w/m = 15/17)	Hotz's Platte mit nasalem Stent (N = 16).	Hotz's Platte ohne nasalen Stent (N = 16).	Anthropometrische Parameter der Nasenregion gemessen vor Vorbehandlung, vor und nach Lippen-OP (82 und 315 Tagen).	Mittelwerte (SDs), Signifikanzlevel
Broder 2016 (6 Kliniken, USA)	Unilaterale oder bilaterale komplette Lippenspalte ggf. mit Gaumenspalte (N = 110 w/m = K. A.)	NAM (n = 62; unilateral n = 49, bilateral N = 13)	Kein NAM (n = 48; unilateral n = 35, bilateral N = 13)	Aussehen des Gesichts (Abweichungsgrad) gemessen durch Betreuungspersonen vor Vorbehandlung (nur NAM-Gruppe), vor Lippen-OP und nach Gaumen-OP (13 Monate) sowie durch Kliniker vor Therapie und nach Gaumen-OP (13 Monate).	Keine relevanten Primärdaten (nur Abbildungen und Text)
K. A.: keine Angabe; m/w: männlich/weiblich; NAM: Nasenalveolares Molding; OP: Operation; * Zusätzlich zum Vergleich Gruppe von Kindern ohne Gaumenspalte einbezogen.					

Tabelle 11: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Bennun 1999	▪ Säuglinge mit unilateraler kompletter Lippen- und Gaumenspalte	▪ Andere Fehlbildungen und Syndrome, Präsentation ab 3. bis zum 15. Tag nach der Geburt
Punga 2013	▪ Säuglinge (im Alter unter 2 Monaten) mit unilateraler oder bilateraler Lippen- und Gaumenspalte	▪ K. A.
Ceron-Zapata 2016	▪ Säuglinge (im Alter unter 1 Jahr) mit unilateraler Lippen- und Gaumenspalte	▪ Vorherige kieferorthopädische oder – chirurgische Therapie, Schwere Syndrome / Medikamenteneinnahme
Broder 2016	▪ Säuglinge mit unilateraler oder bilateraler kompletter Lippenspalte mit oder ohne Gaumenspalte	▪ Andere Syndrome
K. A.: keine Angabe; m/w: männlich/weiblich		

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Gruppe	N	Alter [Tage] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Weitere Charakteristika	Studien- / Therapieabbrecher n (%)
<b>Bennun 1999</b>					
Intervention	44	K. A.	22 / 22 (50 %)	2 AP sign.*	K. A.
Vergleich	47	K. A.	23 / 24 (49 %)	2 AP sign.*	K. A.
<b>Punga 2013</b>					
Intervention	10	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
Vergleich	10	K. A.	K. A.	K. A.	K. A.
<b>Ceron-Zapata 2016</b>					
Intervention	16	9,7 (5,3)	K. gA.	K. A.	K. gA.
Vergleich	16	11,4 (4,3)	K. gA.	K. A.	K. gA.
<b>Broder 2016</b>					
Intervention	62	K. A.	K. A.	>Spaltengrad	K. A.
Vergleich	48	K. A.	K. A.	<Spaltengrad	K. A.
AP: Anthropometrische Messungen; K. A.: Keine Angabe; K. gA.: Keine getrennte Angabe für die Gruppen; MW: Mittelwert; N: Anzahl eingeschlossener Säuglinge; n: Anzahl Studienabbrecher; SD: Standardabweichung; w/m: weiblich/männlich; sign.*: signifikant unterschiedlich bei der ersten Präsentation.					

### **A3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für alle Studien als hoch eingestuft, da nicht randomisierte Studien generell ein hohes Verzerrungspotenzial besitzen.

### **A3.3 Patientenrelevante Endpunkte**

#### **A3.3.1 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Da das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für alle Studien als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu allen Endpunkten in allen Studien ebenfalls als hoch bewertet.

#### **A3.3.2 Ergebnisse zum Endpunkt: Ästhetik des Gesichts, anthropometrischen Parameter der Nasenregion**

Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion liegen in drei Studien (Bennun 1999, Punga 2013, Ceron-Zapata 2016) vor, Tabelle 13 bis Tabelle 15.

##### **Bennun 1999**

**Bewertete anthropometrische Parameter:** 1) Protrusion der Nasenspitze, 2) Nasale Länge, 3) Columella-Breite, 4) Nasenbreite, 5) Columella-Länge der Spaltenseite, 6) Columella-Länge der Seite ohne Spalte (gemessen mit Messschiebern; zur Dokumentation auch von Kiefermodellen mit Laserscan). Zusätzlich wurden mehrere Parameterverhältnisse berechnet.

**Präsentierte Angaben:** Tabelle mit Mittelwerten der Studiengruppen und Signifikanzgraden für Unterschied zwischen den Studiengruppen (für Zeitpunkte nach 0, 15 und 30 Tagen, 3. Monat, sowie 1 und 6 Jahre) sowie Abbildungen (Mittelwertkurven für Studiengruppen bis 6 Jahre); alle Angaben getrennt für Jungen und Mädchen.

**Abzuleitende Ergebnisse:** Bei der letzten Messung vor Lippenoperation (am 30. Tag) sind alle Parameter, außer Protrusion der Nasenspitze, signifikant unterschiedlich. Bei der Messung nach der Lippenoperation (ca. 3. Monat) sind alle Parameter, außer Protrusion der Columella-Breite bei beiden Geschlechtern und Nasenspitze bei Mädchen, signifikant unterschiedlich. Nach 6 Jahren sind alle Parameter, außer nasaler Länge und nasaler Breite bei Mädchen, sowie mehrere berechnete Parameterverhältnisse signifikant unterschiedlich zugunsten NAM (Werte für NAM-Gruppe liegen zwischen den Werten für Kontrollgruppe und für Kinder ohne Gaumenspalte).

### Punga 2013

**Bewertete anthropometrische Parameter:** 1) Projektion Nasenspitze, 2) bialare Breite, 3) rechte Nasenlochdiameter, 4) linke Nasenlochdiameter, 5) rechte Columella-Länge, 6) linke Columella-Länge, 7) Columella-Breite, 8) Lippenspaltensegment, 9) alveolare Lücke (gemessen mit Messschiebern).

**Präsentierte Angaben:** Tabelle mit Änderungen bis zur Lippenoperation für jede Gruppe in Mittelwerten und SDs sowie Signifikanzlevel für Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Abzuleitende Ergebnisse:** Änderungen in Parametern bis Lippenoperation waren signifikant unterschiedlich für die Länge der rechten und der linken Columella, für die Projektion der Nasenspitze, für die alveolare Lücke sowie für das Lippenspaltensegment zugunsten NAM.

### Ceron-Zapata 2016

**Bewertete anthropometrische Parameter:** 1) vordere Spaltenbreite, 2) Breite in Bereich des Eckzahns, 3) Hintere Bogenbreite, 4) Länge des größeren Spaltensegments, 5) Länge des kürzeren Spaltensegments, 6) Spaltentiefe des größeren Segments, 7) Spaltentiefe des kürzeren Segments (gemessen anhand digitalisierter Stereophotogrammen).

**Präsentierte Angaben:** Tabelle mit Mittelwerten und SDs für jede Gruppe sowie Signifikanzlevels für Zeiteffekt und Therapieeffekt (Unterschied zwischen den Gruppen).

**Abzuleitende Ergebnisse:** nach der Operation war der Therapieeffekt signifikant unterschiedlich nur für die Spaltentiefe des größeren Segments zugunsten NAM. Es zeigte sich auch eine signifikante Therapie-Zeit-Interaktion (Unterschied in Änderungen der Mittelwerte der Gruppen über die Zeit) für Endpunkte vordere Spaltenbreite, Breite in Bereich des Eckzahns und Spaltentiefe des kürzeren Segments.

Tabelle 13: Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion vor Lippenoperation

Studien / Parameter (Bezeichnung gemäß Originalpublikation)	Vor Lippenoperation (alle Angaben in mm)
Bennun 1999	Zeitpunkt: 30. Tag nach Anfang NAM-Therapie; 44 NAM vs. 47 non-NAM Patienten; MW.
1) Protrusion der Nasenspitze (SN-PRN)	G: 7,28 vs. 7,32 NS; B: 7,71 vs. 7,65 NS,
2) Columella-Länge der Seite ohne Spalte (SN-CNF)	G: 5,31 vs. 4,83 Sign; B: 5,25 vs. 4,94 Sign,
3) Columella-Länge der Spaltenseite (SN-CF)	G: 4,65 vs. 2,81 Sign; B: 4,95 vs. 3,60 Sign,
4) Columella-Breite (SN-SN)	G: 4,06 vs. 4,36 Sign; B: 4,31 vs. 4,68 Sign,

5) Nasenbreite (AL-AL) 6) Nasale Länge (N-PRN)	G: 29,95 vs. 30,81 Sign; B: 31,00 vs. 32,37 Sign, G: 22,79 vs. 22,39 Sign; B: 23,55 vs. 22,68 Sign.
Punga 2013  1) Bialare Breite (Änderung*) 2) Rechte Nasenlochdiameter (Änderung*) 3) Linke Nasenlochdiameter (Änderung*) 4) Rechte Columella-Länge (Änderung*) 5) Linke Columella-Länge (Änderung*) 6) Columella-Breite (Änderung*) 7) Alveolare Lücke (Änderung*) 8) Lippenspaltensegment (Änderung*) 9) Projektion Nasenspitze (Änderung*)	Zeitpunkt: 16 bis 24 Wochen nach Anfang NAM-Therapie; 10 NAM vs. 10 non-NAM Patienten; MW (SD)  0,70 (1,09) vs. 0,70 (0,63) NS -0,45 (2,30) vs. 0,300 (0,59) NS -2,55 (2,27) vs. -0,85 (1,00) NS 0,95 (0,93) vs. 0,20 (0,26) Sign 2,20 (1,03) vs. 0,30 (0,35) Sign 0,15 (0,47) vs. 0,10 (0,21) NS -6,10 (4,08) vs. -2,55 (2,46) Sign -5,30 (2,18) vs. -2,10 (1,61) Sign 1,30 (1,23) vs. 0,15 (0,24) Sign
Ceron-Zapata 2016  1) vordere Spaltenbreite (APL-APS) 2) Breite in Bereich des Eckzahns (CPL-CPS) 3) Hintere Bogenbreite (PGL-PGS) 4) Länge des größeren Spaltensegments (APL-PGL) 5) Länge des kürzeren Spaltensegments (APS-PGS) 6) Spaltentiefe des größeren Segments (BPL-CPL) 7) Spaltentiefe des kürzeren Segments (BPS-CPS)	Zeitpunkt: Alter circa 82 Tage; 16 NAM vs. 16 non-NAM Patienten; MW (SD)  8,3 (5,4) vs. 13,9 (8,6) K. A. 28,2 (4,9) vs. 32,4 (7,2) K. A. 38,0 (4,2) vs. 38,5 (4,3) K. A. 30,9 (4,4) vs. 31,7 (3,1) K. A. 23,4 (3,5) vs. 23,0 (1,7) K. A. 14,7 (2,4) vs. 16,7 (1,9) K. A. 13,9 (1,9) vs. 15,5 (1,8) K. A.
Broder 2016	Nicht gemessen

B: Boys; G: Girls; K. A.: keine Angaben zur Signifikanz; MW: Mittelwert; NS: nicht signifikant;  
SD: Standardabweichung; Sign: signifikant.\* Änderung Post minus Prä NAM-Therapie.

Tabelle 14: Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion nach Lippenoperation

Studien / Parameter (Bezeichnung gemäß Originalpublikation)	Nach Lippen-Operation (alle Angaben in mm)
Bennun 1999  1) Protrusion der Nasenspitze (SN-PRN) 2) Columella-Länge der Seite ohne Spalte (SN-CNF) 3) Columella-Länge der Spaltenseite (SN-CF) 4) Columella-Breite (SN-SN) 5) Nasenbreite (AL-AL) 6) Nasale Länge (N-PRN)	Zeitpunkt: 3 Monate nach Anfang NAM-Therapie; 44 NAM vs. 47 non-NAM Patienten; MW.  G: 7,74 vs. 7,52 NS, B: 8,62 vs. 7,85 Sign, G: 5,58 vs. 4,94 Sign; B: 5,70 vs. 5,13 Sign, G: 5,16 vs. 2,89 Sign; B: 5,63 vs. 3,72 Sign, G: 4,57 vs. 4,52 NS; B: 4,88 vs. 4,85 NS, G: 25,22 vs. 30,40 Sign; B: 25,83 vs. 31,95 Sign, G: 23,59 vs. 23,12 Sign; B: 24,38 vs. 22,97 Sign.
Punga 2013	Nicht gemessen

Ceron-Zapata 2016	Zeitpunkt: Alter circa 315 Tage; 16 NAM vs. 16 non-NAM Patienten; MW (SD)
1) vordere Spaltenbreite (APL-APS)	7,4 (5,6) vs. 8,5 (6,4) NS §
2) Breite in Bereich des Eckzahns (CPL-CPS)	28,4 (6,2) vs. 27,1 (7,9) NS §
3) Hintere Bogenbreite (PGL-PGS)	39,2 (4,6) vs. 40,8 (4,0) NS §
4) Länge des größeren Spaltensegments (APL-PGL)	31,7 (3,7) vs. 32,7 (2,6) NS §
5) Länge des kürzeren Spaltensegments (APS-PGS)	24,3 (3,2) vs. 24,5 (2,1) NS §
6) Spaltentiefe des größeren Segments (BPL-CPL)	16,0 (2,4) vs. 17,6 (1,3) Sign §
7) Spaltentiefe des kürzeren Segments (BPS-CPS)	14,3 (2,8) vs. 16,3 (1,7) NS §
Broder 2016	Nicht gemessen

B: Boys; G: Girls; MW: Mittelwert; NS: nicht signifikant; Sign: signifikant; SD: Standardabweichung;.

§ -Signifikanzprüfung bezieht sich auf Therapie-Zeit-Interaktion (Unterschied in Änderungen der Mittelwerte der Gruppen über die Zeit)

Tabelle 15: Langfristige Studienergebnisse zu anthropometrischen Parametern der Nasenregion

Studien / Parameter (Bezeichnung gemäß Originalpublikation)	Langfristig (Angaben in mm außer Relationen)
Bennun 1999	Zeitpunkt: 6 Jahre nach Anfang NAM-Therapie; 44 NAM vs. 47 non-NAM Patienten; MW.
1) Protrusion der Nasenspitze (SN-PRN)	G: 10,80 vs. 9,44 Sign; B: 11,56 vs. 10,45 Sign
2) Columella-Länge der Seite ohne Spalte (SN-CNF)	G: 7,51 vs. 6,80 Sign; B: 8,36 vs. 7,00 Sign.
3) Columella-Länge der Spaltenseite (SN-CF)	G: 7,14 vs. 5,43 Sign; B: 8,33 vs. 5,88 Sign.
4) Columella-Breite (SN-SN)	G: 6,15 vs. 5,80 Sign; B: 7,59 vs. 6,23 Sign.
5) Nasenbreite (AL-AL)	G: 28,76 vs. 28,48 NS; B: 30,20 vs. 28,02 Sign
6) Nasale Länge (N-PRN)	G: 29,68 vs. 29,61 NS; B: 30,34 vs. 28,95 Sign.
SN-SN/SN-CF	G: 0,861 vs. 1,076 Sign; B: 0,912 vs. 1,068 Sign,
SN-SN/SN-CNF	G: 0,818 vs. 0,855 Sign; B: 0,908 vs. 0,897 NS,
SN-CF/SN-PRN	G: 0,671 vs. 0,577 Sign; B: 0,721 vs. 0,604 Sign,
SN-CNF/SN-PRN	G: 0,704 vs. 0,720 NS; B: 0,724 vs. 0,718 NS,
SN-PRN/N-PRN	G: 0,363 vs. 0,319 Sign; B: 0,381 vs. 0,336 Sign,
SN-PRN/Al-AL	G: 0,375 vs. 0,333 Sign; B: 0,383 vs. 0,348 Sign.
Punga 2013	Nicht gemessen
Ceron-Zapata 2016	Nicht gemessen
Broder 2016	Nicht gemessen

B: Boys; G: Girls; MW: Mittelwert; NS: nicht signifikant; Sign: signifikant.

### A3.3.3 Ergebnisse zum Endpunkt: Ästhetik des Gesichts, Symmetrie

#### Broder 2016

**Bewertete Parameter:** Aussehen des Gesichts allgemein, der Nase und Lippe im Vergleich zu Kindern ohne Spalte mittels „Extend of Difference“-Skala (Abweichungsgrad). Bewertung durch Betreuungspersonen (n = 118; einige aufgrund psychischer Krankheiten oder Sprache ausgeschlossen) und durch MKG-Chirurgen anhand standardisierter Foto 4er-Sets (frontal, Profil links und rechts, basal) von nach dem Zufallsprinzip ausgewählten 54 Kindern.

**Präsentierte Angaben:** Keine Primärdaten vorliegend (deswegen keine zusammenfassende Tabelle). Für die Bewertung durch MKG-Chirurgen wird in der Publikation nur eine Abbildung mit Durchschnittswerten und 95 % KI der Vergleichsgruppen für Zeitpunkte vor Therapie und nach Gaumenoperation (Alter ca. 13 Monate) präsentiert. Für die Bewertung durch Betreuungspersonen wird in der Publikation nur eine Abbildung mit Kurven der Durchschnittswerte und 95 % KI der Vergleichsgruppen bis zur Gaumenoperation (Alter ca. 13 Monate) präsentiert.

**Abzuleitende Ergebnisse:** Abweichungsgrad nach Gaumenoperation war ähnlich in den beiden Gruppen (Bewertung des MKG-Chirurgen) bzw. niedriger bei NAM (Bewertung der Betreuungspersonen; laut Abbildung signifikant). Änderung im Abweichungsgrad vom Anfangswert bis zur Gaumenoperation war höher bei NAM (Bewertung der MKG-Chirurgen und der Betreuungspersonen).

#### A3.3.4 Metaanalysen

Es konnte aufgrund der Studienlage keine Metaanalyse durchgeführt werden.

#### A3.3.5 Sensitivitätsanalysen

Es konnten keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

#### A3.3.6 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es konnte keine Analyse für Subgruppenmerkmale und Effektmodifikatoren durchgeführt werden.

## A4 Details der Ergebnisse: Gesundheitsökonomische Bewertung

### A4.1 Bestimmung der Interventionskosten

Die Herstellungskosten der NAM-Apparatur betragen circa 600 bis 800 € gegenüber circa 300 bis 500 € für eine alleinige Gaumenplatte. Die Gesamtkosten der 12 bis 16 Kontrolltermine bei der NAM-Behandlung liegen bei circa 900 bis 1200 €. Die Gesamtkosten der 4 bis 6 Kontrolltermine bei Behandlung mit alleiniger Gaumenplatte bei circa 300 bis 500 €.

Die geschätzten Gesamtkosten der NAM-Behandlung betragen je nach Art und Schweregrad der LKG-Spalte zwischen 1500 und 2000 €. Die geschätzten Mehrkosten der NAM-Behandlung gegenüber alleiniger Gaumenplatte liegen bei 900 bis 1400 €.

In Tabelle 16 werden die Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention dargestellt.

Tabelle 16: Geschätzte Kosten der Prüfintervention und der Vergleichsintervention

Bezeichnung der Intervention	Geschätzte Herstellungskosten (in €)	Anzahl der Kontrolltermine	Geschätzte Kosten der Kontrolltermine (in €)	Geschätzte Gesamtkosten (in €) /Erstattungs-fähigkeit	Begründung (Quelle)
NAM (Gaumenplatte mit nasalem Stent)	600 bis 800	12 bis 16	900 bis 1200	1500 bis 2000 /teilweise	Schätzung auf Basis von Betroffenen/Sachverständigenangaben
Kein NAM (Gaumenplatte ohne nasalen Stent)	300 bis 500	4 bis 6	300 bis 500	600 bis 1000 /ja	Schätzung auf Basis von Betroffenen/Sachverständigenangaben

Die Schätzungen beziehen sich auf gesetzlich versicherte Patienten.

### A4.2 Kosteneffektivität

#### A4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung

##### A4.2.1.1 Primäre Informationsquellen

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A10.2. Die letzte Suche fand am 02.03.2018 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A9.2.3.

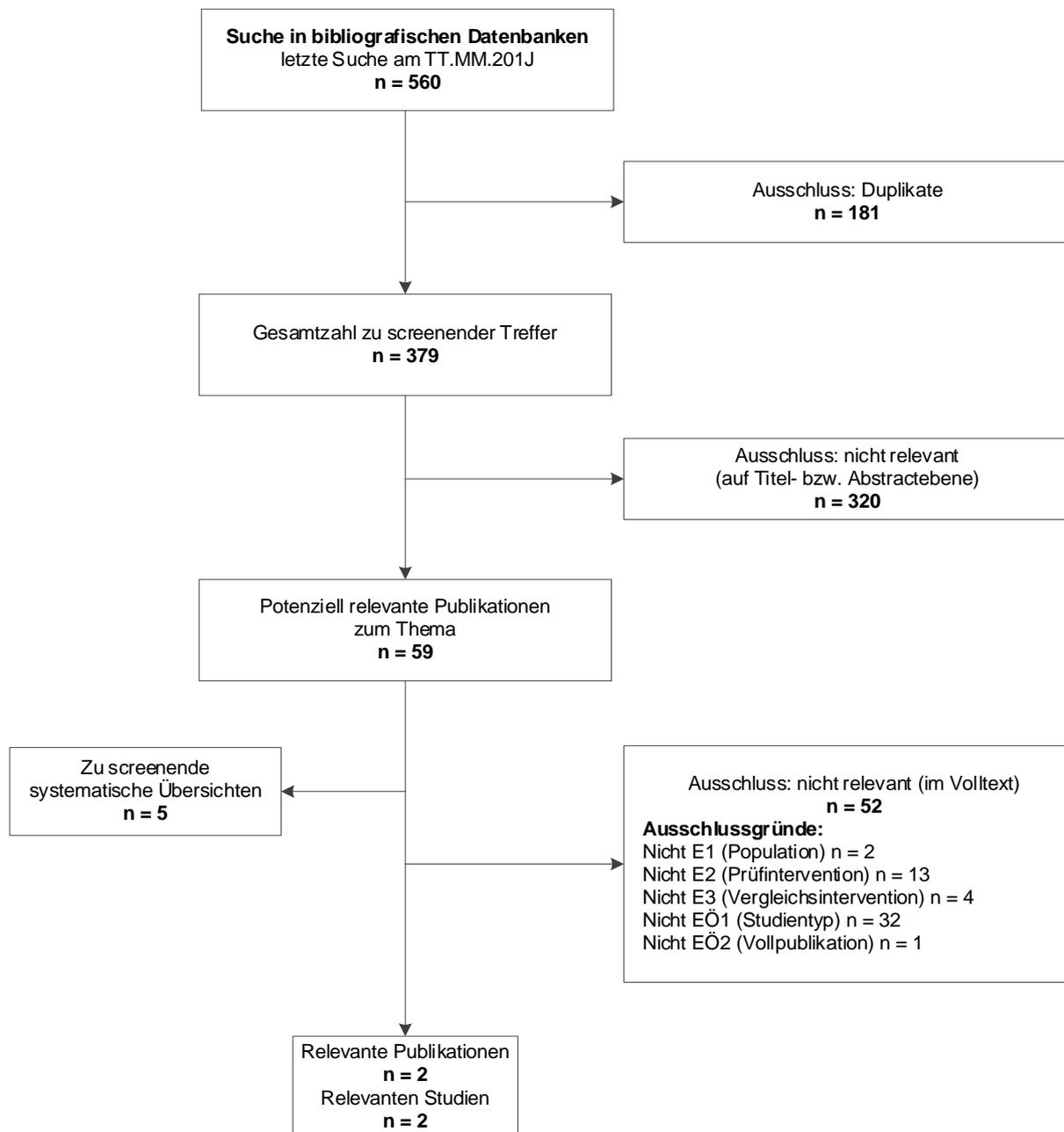


Abbildung 2: Ergebnis der bibliografischen Recherche und der Studienselektion

#### A4.2.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

### Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A9.2.2. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien bzw. Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

### Autorenanfragen

Eine Anfrage bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da davon auszugehen war, dass solche Informationen keinen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

#### A4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 17). Die entsprechenden Referenzen finden sich in A9.1.1.

Tabelle 17: Studienpool der gesundheitsökonomischen Bewertung

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
Patel 2015	J Craniofac Surg, 2015; 26(4): 1229–1233 [23]
Shay 2015	Plast. Reconstr. Surg, 2015; 136(6): 1264-1271 [25]

#### A4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

##### A4.2.2.1 Studiendesign und Vorgehensweise der Studien

In Tabelle 18 werden Studiencharakteristika der eingeschlossenen gesundheitsökonomischen Studien dargestellt.

Tabelle 18: Studiencharakteristika

Studie	Studiendesign und Vorgehensweise	Studienpopulation relevante Charakteristika	Strategien		Land und Versorgungskontext	Endpunkt Kosteneffektivität	Studienfinanzierung
			Prüfintervention	Vergleichsintervention			
Patel 2015	Kostenvergleichsanalyse	Unilaterale (n = 200) / bilaterale (n = 76) Lippen- und Gaumenspalte	NAM und Chirurgie (Lippen- und Nasenrekonstruktionen)	Kein NAM, nur Chirurgie (Lippen- und Nasenrekonstruktionen)	USA, ambulant (NAM) / Hochschulklinik (Chirurgie)	Getrennte Betrachtung. Effektivität: Risiko einer frühen (im Alter von 5 bis 14 Jahren) sekundären nasalen Rekonstruktionschirurgie. Kosten pro Patient (NAM Therapie, primäre Rekonstruktion, sekundäre nasale Rekonstruktion).	Keine Angaben, kein Interessenkonflikt
Shay 2015	Kostenvergleichsanalyse	Unilaterale (n = 59) / bilaterale (n = 18) Lippen- und Gaumenspalte	NAM	Chirurgische Adhäsion der Lippenspalte	USA	Getrennte Betrachtung. Effektivität: Betreuungslast (basiert auf Gesamtanzahl von erfolgten / nicht wahrgenommenen Terminen), Therapiekomplikationen. Kosten pro Patient (kieferorthopädische, chirurgische, Visite und Krankenhausaufenthalt)	Finanzierung durch Klinik und Universität; kein Interessenkonflikt

NAM: Nasoalveolar-Molding.

In Tabelle 19 werden die Charakteristika der begleitenden gesundheitsökonomischen Evaluation dargestellt.

Tabelle 19: Studiencharakteristika begleitende gesundheitsökonomische Evaluation

Studie	Studientyp	Einschlusskriterien	Randomisierungsverfahren	Studiendauer	Umgang mit Unsicherheit
Patel 2015	Retrospektive kontrollierte Studie (Krankenakten aus den Jahren 1990 bis 1999).	Säuglinge mit kompletter (uni / bilateralen) Lippen- und Gaumenspalte (nur Säuglinge mit kompletten Daten eingeschlossen)	Keine. Therapiezuweisung durch Auswahl (Kriterien nicht angegeben, aber nicht Ausmaß der Fehlbildung) oder Präsentation nach 3 Monaten	K. A. Daten für sekundäre nasale Rekonstruktion-Operationen im Alter von 5 bis 14 Jahren	Kein (Berechnungen aus Literaturdaten).
Shay 2015	Retrospektive kontrollierte Studie. (Krankenakten aus den Jahren 2007 bis 2012).	Säuglinge mit Lippen- und Gaumenspalte (nur Säuglinge mit kompletten Daten eingeschlossen)	Keine. Therapiezuweisung: Wunsch der Familie, Fähigkeit zur Compliance, Bewilligung der Krankenversicherung	K. A. Daten für die Zeit vor Lippenoperation	Kein.

K. A.: keine Angaben.

In Tabelle 20 werden die in die Analyse eingehenden Daten zum Nutzen dargestellt.

Tabelle 20: Daten zum Nutzen

Studie	Primäre Nutzenparameter (Effektmaß)	Quellen [Zitat]
Patel 2015	Nutzenschätzung nur indirekt aus dem Unterschied in Raten einer frühen sekundären nasalen Rekonstruktionschirurgie (NAM vs. kein NAM). UCLP: 3 % (5/172) vs. 21 % (6/28) (p = 0,00007), BCLP: 7 % (5/71) vs. 40 % (2/5) (p = 0,064)	Krankenakten aus den Jahren 1990 bis 1999
Shay 2015	Nutzenschätzung nur indirekt aus den Unterschieden in Komplikationen: 5,7 % (2/35, NAM-Bruch) vs. 16,7 % (7/42, Auseinanderweichen von Lippenadhäsionen)	Krankenakten aus den Jahren 2007 bis 2012

NAM: Nasoalveolar-Molding; UCLP/BCLP: uni-/bilaterale Lippen- und Gaumenspalte

In Tabelle 21 werden die in den Studien verwendeten Daten zu Kosten dargestellt.

Tabelle 21: Daten zu Kosten

<b>Studie</b>	<b>Währung (Indexjahr)</b>	<b>Diskontrate</b>	<b>Perspektive</b>	<b>Kostenarten</b>	<b>Kostenparameter &lt;Quellen&gt; (für Mengen und Preise)</b>
Patel 2015	USD (1990-1999)	Keine Diskontierung	Nicht angegeben	Nur direkt medizinische	Abrechnungsdaten aus den Jahren 1990 bis 1999.
Shay 2015	USD 2012 (adjustiert)	Keine Diskontierung	Nicht angegeben	Nur direkt medizinische	Abrechnungsdaten aus den Jahren 2007 bis 2012.

**A4.2.2.2 Bewertung der Berichtsqualität**

In Tabelle 22 werden die Ergebnisse der Bewertung der Berichtsqualität der eingeschlossenen Studien dargestellt.

Tabelle 22: Bewertung der Berichtsqualität

Kriterium		Patel 2015: Berichtet/ Begründet	Shay 2015: Berichtet/ Begründet	Kommentare
<b>Hintergrund</b>				
1	Hintergrund der Studie und Präzisierung der Studienfrage	Ja/Ja	Ja/Ja	
<b>Methoden</b>				
2	Charakterisierung der Studienpopulation und der Subgruppen	Ja/Ja	Ja/Ja	
3	Interventionsalternativen	Ja/Ja	Ja/Nein	
4	Entscheidungs-/ Versorgungskontext	Ja/Ja	Ja/Ja	
5	Wahl der Perspektive	Nein/Nein	Ja/Nein	
6	Zeithorizont	Ja/Ja	Ja/Nein	
7	Schwellenwert	Nein/Nein	Nein/Nein	
<b>8</b>	<b>Nutzenparameter</b>			
8a	Auswahl der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Ja/Nein	Ja/Nein	
8b	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Ja/Ja	Ja/Ja	
8c	Qualität der in die Analyse eingehenden Nutzenparameter	Nein/Nein	Nein/Nein	
<b>9</b>	<b>Nutzwerte</b>			
9a	Quellen der in die Analyse eingehenden Nutzwerte	Keine	Keine	
9b	Erhebungsmethode und Referenzkollektiv der Nutzwerte	Keine	Keine	
<b>10</b>	<b>Ressourcenverbrauch und Kosten</b>			
10a	Vollständigkeit der eingehenden Ressourcen und Kostenparameter (unter Berücksichtigung der gewählten Perspektive)	Ja*/Nein	Ja*/Nein	
10b	Quellen der in die Analyse eingehenden Ressourcen und Kostenparameter	Ja/Nein	Ja/Nein	
10c	Erhebungsmethode der Ressourcen und Kostenparameter	Ja/Nein	Ja/Nein	
10d	Währung (inkl. Umrechnung) und IndexJahr (inkl. Inflation)	Ja/Nein	Ja/Ja	
<b>11</b>	<b>Modelle (sofern zutreffend)</b>			
11a	Wahl der Modellierungstechnik	N. Z.	N. Z.	

Kriterium		Patel 2015: Berichtet/ Begründet	Shay 2015: Berichtet/ Begründet	Kommentare
11b	Darstellung der Modellstruktur	N. Z.	N. Z.	
11c	Zykluslänge	N. Z.	N. Z.	
11d	In das Modell einfließende Daten (z.B. Übergangswahrscheinlichkeiten, Verteilungen)	N. Z.	N. Z.	
11e	Annahmen	N. Z.	N. Z.	
11f	Modellvalidierung	N. Z.	N. Z.	
12	Diskontierung Kosten und Nutzen	N. Z.	N. Z.	
<b>13</b>	<b>Statistische Verfahren</b>			
13a	Methoden zur Analyse der Unsicherheit (z.B. Sensitivitätsanalysen)	Keine	Keine	
13b	Weitere analytische Methoden (z.B. Datensynthese, Umgang mit unterschiedlichen Datenverteilungen, fehlenden/zensierten Daten, Extrapolationen)	Keine	Keine	
<b>Ergebnisse</b>				
14	Ergebnisse der Analyse/ Modellierung für jede Intervention absolut und inkrementell	Nein#/Nein	Ja\$/Nein	
15	Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (uni-/ multivariat, probabilistisch)	Keine	Keine	
16	Heterogenität/ Subgruppen mit unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. Kosten, Nutzenparameter oder Kosteneffektivität	Ja#/Nein	Nein/Nein	
<b>Diskussion</b>				
17	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen	Ja/Ja	Ja/Ja	
18	Diskussion der Übertragbarkeit	Ja/Ja	Ja/Ja	
19	Schlussfolgerungen	Ja/Ja	Ja/Ja	
<b>Weiteres</b>				
20	Interessenkonflikte und Studienfinanzierung	Ja/Nein	Ja/Nein	

N. Z.: Nicht zutreffend; \*: Gemäß Fragestellung; #: Nur absolute Ergebnisse für jede Intervention und inkrementellen Kosten für Subgruppen (uni-/bilaterale Lippen- und Gaumenspalte); \$: nur absolute Ergebnisse für jede Intervention dargestellt

### A4.2.2.3 Bewertung der Übertragbarkeit

Tabelle 23: Bewertung der Übertragbarkeit

Übertragbarkeit auf die zu untersuchende Fragestellung und den Kontext	Patel 2015 (ja/nein/ teilweise/ unklar)	Shay 2015 (ja/nein/ teilweise/ unklar)
Bildet die Fragestellung der Studie exakt die Fragestellung des HTA-Berichts ab?	teilweise	teilweise
Entspricht die Studienpopulation in der Publikation der Population der Fragestellung des HTA-Berichts? (Bezugspunkte: Patientenselektion, Baselinecharakteristika)	Ja	Ja
Werden die für die Fragestellung des HTA-Berichts relevanten Endpunkte in der Studienpublikation berichtet?	teilweise	teilweise
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Daten für die Effekte übertragbar auf die Fragestellung des HTA-Berichts?	Ja	Ja
Sind die in der Studienpublikation herangezogenen Kosten übertragbar auf das deutsche Gesundheitssystem (Perspektive, Versorgungskontext, Empfehlungen in Leitlinien, zusätzlich erforderliche Leistungen etc.)?	teilweise	teilweise
Sind epidemiologische, demographische und sozioökonomische Parameter (Prävalenz und Inzidenz, genetische Varianten, Lebenserwartung, Patientenpräferenzen) übertragbar auf die Studienpopulation im HTA-Bericht?	Ja	Ja
Ist die Modellstruktur übertragbar auf die zu untersuchende Fragestellung des HTA-Berichts?	Kein Modell	Kein Modell
Gibt es weitere relevante Aspekte, die einen Einfluss auf die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Fragestellung des HTA-Berichts haben?	Nein	Nein

### A4.2.3 Ergebnisse zur Kosteneffektivität

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien werden in Tabelle 24 dargestellt. Die ermittelten Kosten pro Patientin beziehungsweise Patient und die inkrementellen Kosten-Nutzen-Verhältnisse werden jeweils entsprechend der in der Studie dargestellten Währung und dem entsprechenden Indexjahr angegeben. Um die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien vergleichen zu können, werden die Kostenangaben zusätzlich (sofern notwendig) in € konvertiert und mittels des aktuellen Harmonisierten Verbraucherpreisindex (HVPI) des Statistischen Bundesamts inflationiert.

Tabelle 24: Ergebnisse Kosten-Nutzen

Studie	Kosten bzw. Kostendifferenzen der Interventionen pro Patientin / Patient (mit dem dort angegebenen Maß der Unsicherheit, z. B. Konfidenzintervall)	Nutzen bzw. Nutzendifferenzen pro Patientin / Patient (mit dem dort angegebenen Maß der Unsicherheit, z. B. Konfidenzintervall)	inkrementelles Kosten-Nutzen-Verhältnis pro Patientin / Patient	Schwellenwert	Ergebnisse aus Sensitivitätsanalysen	Schlussfolgerungen der Studienautoren
<b>Patel 2015</b>	Gesamtkosten in USD (NAM vs. kein NAM): UCLP = 35664 vs. 36154, BCLP = 49700 vs. 52081. (Einschließlich der Kosten früher sekundärer nasaler Rekonstruktionschirurgie: Raten (NAM vs. kein NAM): UCLP: 3 % vs. 21 %, BCLP: 7 % vs. 40 %).	Nutzenschätzung nur indirekt aus dem Unterschied in den Raten einer frühen sekundären nasalen Rekonstruktionschirurgie: (bereits berücksichtigt bei Gesamtkosten)	K. A.	K. A.	Nicht durchgeführt	NAM reduziert die Kosten bis zu 5-14 Jahren.
<b>Shay 2015</b>	Gesamte Behandlungskosten (einschl. Therapie, Visite und Krankenhausaufenthalt): 8740 USD (NAM) vs. 15416 USD (chirurgische Adhäsion). (Einschließlich der Kosten von Komplikationen: NAM-Bruch bei 5,7% vs. Auseinanderweichen von Lippenadhäsionen bei 16,7%).	Nutzenschätzung nur indirekt aus dem Unterschied in Komplikationen (bereits berücksichtigt bei Gesamtkosten).	K. A.	K. A.	Nicht durchgeführt	NAM reduziert die Kosten im Vergleich zur chirurgischen Lippenadhäsion, verursacht aber mehr Belastung für die Familien bis zur Lippenoperation.

K. A.: keine Angabe; NAM: Nasoalveolar-Molding; UCLP/BCLP: uni-/bilaterale Lippen- und Gaumenspalte

## A5 Details der Ergebnisse: Ethische, soziale, rechtliche und organisatorische Aspekte

### A5.1 Ethische Aspekte

Zur Informationsbeschaffung wurde ein mehrstufiges Vorgehen gewählt: 1.) Orientierende Recherche; 2) Treffen mit Betroffenen; 3) Diskussionsrunde mit Stakeholder.

Zur Gewichtung der identifizierten ethischen Aspekte wurde ebenso ein mehrstufiges Verfahren gewählt: 1) Treffen mit Betroffenen; 2) Diskussionsrunde mit Stakeholder.

#### A5.1.1 Stakeholder

Für die zu bewertende (Prüf-)Intervention wurden die in Tabelle 25 aufgeführten Stakeholder (Betroffene sowie unmittelbar und mittelbar Beteiligte und gegebenenfalls deren Interessenvertretungen) identifiziert.

Tabelle 25: Aufzählung der Stakeholder mit Bezug zur zu bewertenden Technologie

Stakeholder	Bezug zu der zu bewertenden Technologie
Betroffene Personen (i. d. R. Kinder)	Technologie wird bei betroffener Person eingesetzt
Erziehungsberechtigte	Rechtliche Vertretung/Bindungsperson betroffene Person
Sachverständige Chirurgie	Durchführung der Intervention
Sachverständige Nutzenbewertung	Bewertung vor allem der medizinischen Nutzendimension
Sachverständige Gesundheitsökonomie	Bewertung der ökonomischen Dimensionen
Sachverständige Ethik	Bewertung der ethischen und sozialen Dimensionen
Sachverständige Rechtswissenschaft	Bewertung der rechtlichen Dimensionen
Sachverständige Gesundheitswissenschaft	Mitbewertung ökonomische, ethische und soziale Dimensionen
Sachverständige Patientenbeteiligung	Mitbewertung der ethischen und sozialen Dimensionen

#### A5.1.2 Informationsbeschaffung

##### A5.1.2.1 Orientierende Recherche

Für die Informationsbeschaffung wurde eine orientierende Recherche der Fachliteratur durchgeführt. Dabei wurde mit verschiedenen Suchbegriffen (z. B. orafacial cleft, nasolaveolar molding, cleft lip parate, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten) vor allem in PubMed, aber auch in Google Scholar gesucht. Ein erheblicher Anteil der dadurch in den Datenbanken dargestellten Literatur wurde bereits bei Betrachtung von Titel und Abstract nicht weiter verfolgt. Es gab kaum Literatur, die sich spezifisch mit ethischen Aspekten der NAM-Methode auseinandersetzt; dies war bei ethischen Aspekten bei LKG generell etwas eher der Fall. Literatur, die sich spezifischer mit ethischen Aspekten auseinandersetzt, tat dies aber nicht im Zusammenhang mit der Intervention selber (Therapiewahl, Planung, Durchführung), sondern entweder forschungsethisch (dürfen u. a. RCTs durchgeführt werden?) [39,40] oder im Zusammenhang mit genetischer Diagnostik oder Pränataldiagnostik [41-43] und wie mit deren

Ergebnissen (also dass eine LKG vorliegt) hinsichtlich Schwangerschaftsabbruch oder gar Eugenik umzugehen ist. Diese Themen wurden für die Auswertung nicht berücksichtigt, da sie nicht Gegenstand der Fragestellung dieses HTA-Berichts sind. Die verwendete Literatur thematisierte ethische Aspekte daher oft eher beiläufig und nicht als thematischer Schwerpunkt. Dennoch konnten 13 Fachartikel in dieser Weise für die Analyse verwendet werden. (Die Literaturangaben der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.1).

#### **A5.1.2.2 Treffen mit Betroffenen**

Neben der Recherche von Fachliteratur wurden zusätzlich die beiden Transkripte der Betroffenenbefragung zur Ermittlung patientenrelevanter Endpunkte (Dezember 2017) als Informationsquelle für ethische Aspekte genutzt. Ebenfalls wurden vier Leitfaden-Interviews mit Eltern von betroffenen Kindern (September 2018) durchgeführt und als Informationsquelle verwendet.

#### **A5.1.2.3 Diskussionsrunde mit Stakeholder**

Wenige weitere ethische Aspekte wurden zudem durch eine moderierte Sachverständigen-Diskussionsrunde gewonnen). Am 10. September 2018 wurde in den Räumen des Instituts für Geschichte, Ethik und Philosophie an der Medizinischen Hochschule Hannover eine zweistündige moderierte Sachverständigen-Diskussionsrunde durchgeführt. Hierzu wurden fünf Sachverständige eingeladen: Ein Chirurg aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, der LKG-Patienten behandelt und auch mit der NAM-Methode vertraut ist; ein Gesundheitsökonom mit HTA-Erfahrung; eine Expertin und ein Experte für medizinische Nutzenbewertung mit HTA-Erfahrung und Public Health-Hintergrund; eine Expertin für Patientenbeteiligung mit Public Health-Hintergrund. Anwesend waren darüber hinaus ein Experte der Medizinethik mit Philosophie-Hintergrund (Moderator), ein Experte der Medizinethik mit Public Health-Hintergrund (Co-Moderator / Protokollant) sowie eine studentische Hilfskraft (Protokollantin).

Der Moderator fragte nacheinander alle sieben übergeordnete Fragen des Fragenkatalogs von Hofmann ab mit dem Ziel, weitere ethische Aspekte durch die Runde von Sachverständigen zu identifizieren. Es wurde nur ein weiterer ethischer Aspekt genannt (das Fehlen von RCTs dürfe nicht mit dem Fehlen eines Nutzens gleichgesetzt werden). Da dieser ethische Aspekt nicht Teil des Spektrums ethischer Aspekte der Technologie ist, wurde er entsprechend dort nicht aufgeführt, sondern als separates Ergebnis behandelt.

#### **A5.1.2.4 Weitere**

Aus der Durchsicht der anderen Domänen sind keine weiteren, d. h. nicht bereits identifizierten ethische Aspekte in das Spektrum eingegangen.

### A5.1.3 Informationsaufbereitung

Es konnten insgesamt 37 ethische Aspekte identifiziert werden. Alle Aspekte wurden (deduktiv) mindestens einem maßgeblichen Prinzip (Wohltun, Nicht-Schaden, Respekt vor der Autonomie der zu behandelnden Personen, Gerechtigkeit, Effizienz und Legitimation) zugeordnet: 12 Aspekte dem Prinzip „Nutzen“, 13 dem Prinzip „Schaden“, 3 dem Prinzip „Kosten“, 2 dem Prinzip „Gerechtigkeit“ und 7 dem Prinzip „Selbstbestimmung“; das Prinzip „Legitimität“ weist keine ethischen Aspekte auf. Von den 37 ethischen Aspekten sind 28 ethische Risiken und 9 ethische Herausforderungen. 12 Aspekte wurden als krankheitsbezogen und 25 Aspekte als interventionsbezogen klassifiziert. 25 Aspekte wurden ausschließlich durch die orientierende Recherche identifiziert, 6 Aspekte ausschließlich durch die Interviews und 1 Aspekt ausschließlich durch die Sachverständigen-Diskussionsrunde; die verbliebenen 5 Aspekte konnten sowohl durch die orientierende Recherche als auch durch die Interviews identifiziert werden. Für spezifischere Gruppierungen dieser ethischen Aspekte wurden (induktiv) Unterkategorien gebildet (siehe Tabelle 26).

Trotz der eher unspezifischen Literatur ist es möglich gewesen, ein relativ breites Spektrum zu generieren. Dies war möglich, da in der Literatur zwar nicht spezifisch ethische Aspekte der NAM-Methode thematisiert wurden (dies also nicht das Ziel oder der primäre Inhalt des jeweiligen Fachartikels gewesen ist), diese aber teilweise im Verlauf des Textes erwähnt wurden. Zudem sind viele ethische Aspekte nicht NAM-spezifisch ausgefallen, sind aber ungeachtet dessen für die ethische Bewertung der NAM-Methode ebenfalls relevant (so ist z. B. das Risiko, Betroffene aufgrund einer bestimmten Erkrankung anders zu behandeln als andere Betroffene bei anderen Interventionen ebenso denkbar, aber bei der NAM-Methode auch zutreffend).

Die identifizierten ethischen Aspekte, deren Relevanz in der Erkrankung (LKG) – nicht der Intervention – begründet ist, sind nur indirekt relevant für die ethische Bewertung der NAM-Methode oder (chirurgischen) Interventionen im Allgemeinen. Sie sind relevant unter den beiden Annahmen, dass a) die Intervention die einzige oder zumindest eine maßgebliche Maßnahme ist, diese krankheitsbezogenen Aspekte zu vermeiden oder zu verringern (weshalb es ethische Gründe für die NAM-Methode gibt), und dass b) die NAM-Methode hierbei besser oder zumindest vergleichbar ist mit anderen (chirurgischen) Interventionen. Letzteres kann allerdings nicht durch die Ethik beantwortet werden, sondern müsste durch eine Nutzenbewertung geklärt werden.

Insgesamt lassen sich aus den gefundenen ethischen Aspekten drei übergeordnete Themen verorten, auf die offenbar bei LKG-Behandlungen allgemein und insbesondere bei der NAM-Methode geachtet werden muss: 1) Probleme aufgrund der schlechten Evidenzlage oder Probleme bei der Generierung (guter) Evidenz, 2) Probleme durch begrenzte Verfügbarkeit (Zentren, Operateure), Finanzierbarkeit (Kostenübernahme, Anfahrtswege) und

organisatorische Möglichkeiten (Belastung der Eltern / Familie), welche eine erfolgreiche Behandlung gefährden, 3) Problem, dass Therapieentscheidungen auf unausgewogenen (nicht laien-verständlichen, einseitigen, kognitiv oder psychologisch überfordernden) Informationen basieren.

#### **A5.1.4 Informationsgewichtung**

##### **A5.1.4.1 Treffen mit Betroffenen**

Anhaltspunkte für die Gewichtung ethischer Aspekte wurden aus den vier Leitfaden-Interviews mit Eltern von betroffenen Kindern gewonnen. Der Themenkomplex zur Evidenz wurde nicht mit Betroffenen diskutiert, da unterstellt wird, dass Laien die Bedeutung von entsprechenden Herausforderungen nicht adäquat beurteilen können. Die Anhaltspunkte aus den Interviews zur Bedeutung bestimmter Aspekte werden im Folgenden narrativ zusammengefasst.

**Probleme durch begrenzte Verfügbarkeit (Zentren, Operateure), Finanzierbarkeit (Kostenübernahme, Anfahrtswege) und organisatorische Möglichkeiten (Belastung der Eltern / Familie), welche eine erfolgreiche Behandlung gefährden.**

##### ➤ **Spezialisierte Zentren und Anfahrtsweg**

Das Problem, dass LKG-Behandlungen und insbesondere die NAM-Methode in der Regel in spezialisierten Zentren angeboten werden, wird von den befragten Eltern wahrgenommen (siehe hierzu „Herausforderung, zwischen Qualität (wenige Zentren) und lokale Verfügbarkeit (weite Anfahrtswege) zu balancieren“ in Tabelle 26). Manche der befragten Eltern berichten davon, dass entweder wenig Wahlmöglichkeit besteht (z. B. sofortige Überweisung in spezialisiertes Zentrum gleich nach der Geburt, Interview #3) oder dass ohnehin einer ärztlichen Empfehlung gefolgt wird, selbst wenn alternative Behandlungsorte bekannt sind (Interview #4, tlw. #6). Manche Eltern informieren sich vorher (sofern möglich) und nehmen längere Anfahrtswege, größeren Organisationsaufwand (gerade bei Berufstätigkeit oder wenn neben dem zu behandelnden Kind noch andere Kinder zu versorgen sind) in Kauf, wenn dadurch eine qualitativ hochwertigere Behandlung erwartet werden kann:

„B: Ja, wir wohnen selber nicht in XY, wir wohnen in XY, das sind 170 Kilometer, wo er geboren war, das war für uns nicht einfach erstmal, war richtig dramatisch [...]. Da habe ich, ich selber mir die Entscheidung getroffen dass ich ihn nicht in XY [Heimatort] behandeln, dass ich in andere Stadt [unverständlich]. Dann hat man mich informiert, dass in XY [Behandlungsort] das Klinikum ist spezialisiert auf diese Sache, wäre besser als die anderen. Da hab ich mir gedacht, wäre XY [andere Stadt, weiter entfernt] noch besser, wäre ich dorthin gefahren, ganz ehrlich. [...]“ (Interview #5)

„B: Also wir haben zu dem Zeitpunkt in XY gewohnt, und in XY speziell oder direkt gab es halt keinen Spezialisten dafür, das heißt die haben uns direkt gesagt wir müssen woanders hin, und im Grunde hat, glaube ich, meine Frauenärztin damals schon XY [Stadt mit spezialisierter Klinik] empfohlen, wir wussten aber, von XY [Heimatstadt] ausgehend hätten wir jetzt auch nach XY, oder XY, oder XY [andere Kliniken in anderen Städten] [...] gehen können. Aber wir haben uns so ein bisschen vorab

informiert und XY [Stadt mit spezialisierter Klinik] hatte so die größte Erfahrung und die häufigsten OP-Zahlen vor allem, was das anging. Und von XY [andere Klinik in einer anderen Stadt] hatten wir auch z.B. negative Erfahrungsberichte gehört. Man muss sich ja dann irgendwie so als Eltern auf so was verlassen oder Anhaltspunkte suchen. [...] Aber hieß natürlich schon Anfahrtsweg von einer Stunde ungefähr [...]. [...] Also wir haben schon ein bisschen verworfen, sag ich mal auch wegen dem Anfahrtsweg, jetzt zu sagen, o.k. wir gucken uns jetzt noch XY [weit vom Heimatort entfernte Stadt] an [...], weil das nicht Konzepte waren die uns mehr überzeugt haben [...]“ (Interview #6)

Fazit: Die entsprechenden ethischen Aspekte dürften aus Betroffenen­sicht mit Regelmäßigkeit auftreten, sind jedoch nicht immer schwerwiegend (abhängig z. B. von der Familien- oder ökonomischen Situation). Abwägungen erfolgen tendenziell zugunsten der Qualität der Einrichtung, nicht zugunsten kürzerer Wege / weniger Aufwand.

### ➤ **Finanzielle Belastung**

Die mögliche finanzielle Belastung einer Behandlung für die Eltern / Familie, insbesondere bei der NAM-Methode und die damit einhergehende mögliche soziale Ungerechtigkeit wird auch von einem Teil der befragten Eltern als ein Thema anerkannt sie selber berichten aber persönlich von keinen Problemen, da ihre Kosten von den Krankenkassen in Deutschland übernommen wurden (Interview #5, #6) (siehe hierzu u.a. „Risiko, dass Behandelte mit den selbst zu übernehmenden Kosten überfordert sind“ in Tabelle 26):

„B: [...] Und dann halt auch der finanzielle Aufwand. Weil ich weiß bei uns war bei der NAM-Methode auch im Gespräch ob das bezahlt wird oder nicht, ich habe dann bei der Krankenkasse erreicht, dass es bezahlt wird, aber ich weiß, dass es nicht überall der Fall ist, und dann ist es natürlich auch in manchen Familien einfach ausgeschlossen oder nicht möglich, oder man muss sich das dann immer wieder überlegen ob man es leisten kann, so einen Betrag zu bezahlen. Weil so gering war der ja auch nicht. [...] Also ich denk mal das Allerwichtigste, wenn es jetzt wirklich um diese NAM-Methode geht, ist erst mal allen den Zugang zu ermöglichen, das heißt das finanziell zu sichern [...].“ (Interview #6)

Doch auch wenn es die Möglichkeit gibt, dass die Krankenkassen die Anfahrts- und vor allem Behandlungskosten übernehmen, ist damit ein organisatorischer Aufwand verbunden, der beispielsweise für Eltern mit wenig Zeitreserven, Bildung oder mit Migrationshintergrund schwierig zu leisten ist:

„B: Und der Aufwand natürlich auch. Man kriegt Entschädigung von der Krankenkasse für Anfahrtswege etc., aber es ist immer mit einem großen Aufwand verbunden, den halt auch nicht jeder leisten kann, [...]. Und mit diesen ganzen Anträgen [der Krankenkassen], also ich würde von uns behaupten, dass wir ganz gut mit zurecht kommen, und trotzdem war es eine Herausforderung. Bei anderen Personen sieht es vielleicht anders aus, und man kommt da eigentlich gar nicht gut alleine mit klar, das heißt man bräuchte eigentlich irgendwelche Beratungsstellen, an die man sich wenden kann [...].“ (Interview #6)

Fazit: Gemäß dieser Interviews lässt sich sagen, dass ethische Aspekte, die in Verbindung mit der Finanzierung von LKG-Behandlungen generell respektive spezifisch mit NAM-Behandlungen zusammenhängen, mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten und deren Vorliegen angesichts sozialer Ungerechtigkeit (die hier auch auf einem überfordernden

Umgang mit Anträgen beruhen kann) sowie dem möglichen Schaden (wenn nämlich eine Behandlung aus finanziellen Gründen nicht durchgeführt wird) als schwerwiegend betrachtet wird.

### ➤ **Emotionale Belastung und organisatorischer Aufwand**

Weitere Belastungen, mit denen Eltern von zu behandelnden Personen konfrontiert sind, sind nach Schilderungen mancher interviewter Betroffener mit dem organisatorischen / koordinativen Aufwand der vielen Behandlungs- und Therapietermine verbunden (Interview #5, #6):

„B: [...] O.k., obwohl [?] es im Moment auch nicht einfach für uns ist, [...] der hat Gymnastiktermine, Therapietermine, Sprachtermine. Meine Frau, wenn er von der Schule kommt, da müssen wir immer da für ihn alle zuhause sein, so, um die ganzen Termine ausführen [?] zu können. [...]“ (Interview #5)

Ebenfalls sei die grundsätzliche emotionale Belastung zu bedenken, die sich nicht nur aus dem Umstand, kein gesundes Kind zu haben, ergibt, sondern auch dadurch, das Kind bei Behandlungen zu erleben, wenn es Schmerzen hat oder z. B. kurzzeitig bei einem Abdruck keine Luft mehr bekommt (Interview #6), oder wenn erhebliche Risiken mit der Behandlung verbunden sind („[D]as haben wir so mehr oder weniger unterdrückt [...]. Wollten darüber eigentlich nicht nachdenken“, Interview #4).

Fazit: Auf Basis dieser Interview-Äußerungen kann bei einem ethischen Aspekt wie „Risiko, dass Familien / Eltern von betroffenen Kindern erhöhtem Stress ausgesetzt sind und insgesamt die Familienharmonie reduziert ist“ von einer gewissen Wahrscheinlichkeit und Schweregrad ausgegangen werden.

**Problem, dass Therapieentscheidungen auf unausgewogenen (nicht laien-verständlichen, einseitigen, kognitiv oder psychologisch überfordernden) Informationen basieren.**

### ➤ **Informierung über NAM-Methode als Behandlungsoption**

In diesem Zusammenhang wird von einem Elternteil betont, dass es gerade bei der NAM-Methode aber auch wichtig ist, dass über diese Behandlungsoption informiert wird, d. h. Eltern überhaupt eine Entscheidung treffen können, ob sie diese Behandlung durchführen lassen wollen, und wo (Interview #6). Gegenwärtig sei das mit „viel Glück“ bzw. Zufall verbunden, ob man als Eltern über diese Option informiert wird oder nicht:

„B: [...] Und dann die Aufklärung dazu zu haben, weil ich weiß halt auch, dass wir schon noch ein bisschen Exoten waren, so wenn ich jetzt in den deutschlandweiten Austausch mit Eltern denke, mit dieser NAM-Methode, da kennen ja immer noch ganz viele Eltern überhaupt nicht, dass es diese Methode überhaupt gibt, und da wären sicher einige Fälle wo das auch ratsam gewesen wäre, aber halt nicht alle so weit sind. Wir hatten jetzt Glück dass da, wo wir waren, das bekannt war und direkt vorhanden, aber ich weiß gar nicht wie viele da in Deutschland überhaupt schon Erfahrungen gesammelt haben und anbieten.“

I: Und dann auch darüber informieren, dass das auch eine Option ist.

B: Genau. Das heißt man muss ja im Prinzip Glück haben dass man an Leute gerät, die einem das überhaupt sagen [...].“ (Interview #6)

Fazit: Dadurch kann hinsichtlich unter anderem des ethischen Aspekts „Risiko, dass Fachpersonal unzureichende Kenntnis der NAM-Methode hat und Betroffene nicht über diese Option informieren können“ gesagt werden, dass er aus Sicht dieses Elternteils verbreitet ist und auch problematisch, insofern eine möglicherweise hilfreiche Behandlungsoption dadurch nicht zur Auswahl steht (vgl. auch Ergebnisse der Sachverständigen-Diskussionsrunde).

### ➤ **Informierung über Chancen und Risiken der NAM-Methode**

Die Gespräche mit den behandelnden ärztlichen Fachkräften werden von allen befragten Eltern als besonders wichtig betont (insbes. Interview #4). Es wird aber auch darauf hingewiesen, dass die Informierung nicht nur die Vorteile von Behandlungen (z. B. OPs) oder die Entwicklungsmöglichkeiten zum Gegenstand haben sollten, sondern auch – in ehrlicher Weise – die Nachteile und Risiken (vor allem Interview #3), d. h. nicht einseitig informiert wird.

Bezüglich der Art und Weise der Informierung betonen einige der befragten Eltern, dass gerade die ärztliche Informierung zu den Entwicklungsmöglichkeiten (z. B. Aussehen) schwer für Laien verständlich sei, unter anderem wegen verwendeter Fachbegriffe (Interview #3, #5). Bilder hingegen werden als hilfreiches Medium genannt (Interviews #3, #6), die eventuell auch intensiver für die Informierung von Laien genutzt werden sollten:

„B: [...] dass sie das mehr fürs Volk erklären sollten, also, weil manchmal musstest du wirklich schon ein bisschen Wissen mitbringen um zu verstehen. Ich finde auch sie könnten mehr mit Bildern arbeiten, so von wegen das ist der Ist-Zustand ihres Kindes, das kann so nicht bleiben, wir wollen da hin, zum Beispiel, nicht dieser Prospekt der hier [behandelnde Klinik] ausgegeben wird am Anfang, der ist zwar ganz o.k. für Einsteiger, aber wenn man schon mal hier gelandet ist, dann ist man ja kein Einsteiger mehr. Ich finde, man kann mehr mit Bildern arbeiten [...] Nicht nur reden, weil sie doch viel mit Fachbegriffen um sich schlagen [...]“ (Interview #3)

Fazit: Der ethische Aspekt „Risiko, Betroffene unzureichend über die Vorteile und Nachteile (Risiken) sowie den Ablauf der chirurgischen Intervention zu informieren“ dürfte deshalb aus Betroffenenansicht einen nicht vernachlässigbaren Schweregrad aufweisen. Sowohl die eher negativen Schilderungen (Interview #3) wie auch die eher positiven Schilderungen (Interview #4 und #5) weisen zudem darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit, dass dieser Aspekt eine Rolle spielt, hoch sein dürfte.

Schwierig erlebt wird allerdings bei aller Informierung das Gefühl, mit diesen vielen Informationen alleine gelassen zu werden:

„B: Ich glaube das Schlimmste oder Schwierigste ist die Informationsflut. [...] Aber man hat als Eltern dann auch keinen an der Hand der das irgendwie für einen koordiniert. [...] Das finde ich eigentlich das Schwierigste, dass man so aufgeschmissen ist, weil man das alles selbst in der Hand hat und ich glaube, dass das auch andere Familiensituationen gibt mit Alleinerziehenden oder auch mehr Kinder [...], wo

man dann nicht unbedingt die Möglichkeit hat, noch Bücher durchzulesen und überall hinzufahren und vorab an Informationen heranzuholen. [...]“ (Interview #6)

Fazit: Vor dem Hintergrund der Äußerungen in den Interviews, kann hinsichtlich eines ethischen Aspektes wie „Herausforderung, die betroffenen Kinder und / oder Familie / Eltern angemessenes Wissen zur Therapie zur Verfügung zu stellen („voll informiert“ oder Überforderung?)“ sowohl eine beachtliche Wahrscheinlichkeit des Vorkommens als auch eine hohe Gewichtigkeit angenommen werden.

### ➤ **Teilhabe an der Entscheidungsfindung**

Die Wichtigkeit der Informierung wird allerdings etwas konterkariert durch Schilderungen aller betroffener Eltern (Interviews #3 bis #6), dass sie oft wenig Teilhabe an der Entscheidungsfindung über die Behandlungen haben, da letztlich ein „Fahrplan vorgegeben“ ist (Interview #6), wie die Behandlung ab Geburt abzulaufen habe, so beispielsweise:

B: „Ja die Entscheidung wurde mir eigentlich abgenommen, weil es gab ja hier einen Plan, von Geburt an bis 18 gibt es ja einen Plan für so was, und dann hat man uns halt gesagt [...], wir mussten dann halt wie gesagt mit 3 Monaten, mit 6 Monaten, 9 Monaten, und dann mussten wir hier stehen [?], dann dass und dass und dass, Punkt.

I: Sie haben sich also dann an diesen Plan gehalten?

B: Genau, ich habe da ja auch keine Ahnung von, und er soll ja ein vernünftiges Leben haben, und musste ja gemacht werden. [...]“ (Interview #3)

„B: [...] [Er] war drei Tage alt. Und dann hieß es gleich, haben wir mit dem Arzt gesprochen, der hat gesagt, wir machen das erst mal so, wenn er 6 Monate alt ist dann machen wir das so, und wenn er 9 Monate alt ist kommt die nächste OP, und wenn er ein Jahr alt ist verschließen wir den Gaumen, so hieß es, ne [...]“ (Interview #4)

Fazit: Der ethische Aspekt „Herausforderung, die betroffenen Kinder und / oder Familie / Eltern angemessen in die Planung und Umsetzung der Therapie zu involvieren“ ist daher aus Betroffenenansicht vermutlich als sehr wahrscheinlich hinsichtlich seines Auftretens einzustufen, vom Schweregrad her aber fraglich, insofern die befragten Eltern die medizinischen Gründe für dieses Vorgehen in der Regel anerkennen (so z. B. explizit Interview #3 und #5).

Allgemeine Bemerkungen zum Spektrum ethischer Themen: Die konkreten Formulierungen der Aspekte sollte zwar nicht Gegenstand der Diskussionen sein, diesbezügliche Anmerkungen wurden aber dennoch berücksichtigt. Zwei Aspekte wurden daher leicht angepasst. Ein weiterer Aspekt wurde als für die NAM-Methode irrelevant eingestuft und durch einen neuen, von der Runde der Sachverständigen eingebrachten Aspekt ersetzt, der sich durch die Diskussion über den dann gestrichenen Aspekt ergeben hatte (siehe Tabelle 26).

Die protokollierten Ergebnisse für Gewichtung der 22 ethischen Aspekte wurden verglichen, in der Ethik-Domäne diskutiert und den jeweiligen Aspekten als weitere Klassifizierung hinzugefügt (siehe Tabelle 26). Dabei wurde die Übertragbarkeit der ethischen Aspekte nicht

mehr als eigenständige Kategorie geführt, da nur ein ethischer Aspekt diesbezüglich von den Sachverständigen bemängelt worden war und dieser Aspekt aus der finalen Ergebnisdarstellung entfernt wurde. Bei nicht abgefragten Aspekten wurde bei beiden Kategorien ein „unklar“ gegeben. Aussagen zu einer gewissen Eintrittswahrscheinlichkeit wurden im weiteren unterschiedlichen Stakeholdern (Kliniker, Betroffene, Wissenschaft und Systemverantwortliche) zugeordnet und entsprechend in der Tabelle 26 dokumentiert.

Die Gewichtung berücksichtigt ausschließlich die Meinungen der Sachverständigen dieser einen Diskussionsrunde.

Tabelle 26: Informationsaufbereitung zu den identifizierten ethischen Aspekten

Nutzen			
Unterkategorie	Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle / Zitat / Referenz	Quelle
Realisierung verschiedener Nutzenpotentiale durch Intervention	Risiko, den ästhetischen Nutzen von NAM zu überschätzen. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	“Proponents of NAM claim several benefits, including improved aesthetic outcome, reduced overall costs, and a psychosocial benefit to the family. [...] / [...] “Opponents of NAM argue that it is complex and expensive and offers no lasting clinical benefit. [...]” ([44], p. 256/259)	Recherche
	Wahrscheinlichkeit: unklar; Schweregrad: unklar.		
	Risiko, den psychosozialen Nutzen von NAM zu überschätzen. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	“Proponents of NAM claim several benefits, including improved aesthetic outcome, reduced overall costs, and a psychosocial benefit to the family. [...]” ([44], p. 256)	Recherche
	Wahrscheinlichkeit: unklar; Schweregrad: unklar.		
	Herausforderung, den Zeitpunkt der Intervention zu bestimmen, von dem verschiedene Nutzenpotentiale abhängig sind. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“One advocates an early closure of both lip and palatal clefts. The claimed advantage is the early reestablishment of speech and chewing function, and early palatal development. The other school advocates delayed surgical hard palatal closure so that growth of the face is accorded the highest priority.” ([39], p. 225)</p> <p>“The efficiency of presurgical orthopaedic treatment in infants with cleft lip and palate has been long discussed controversially. The points of controversy have been varied, related to not only the effectiveness of this treatment but also the timing of treatment and the type of force used. [...] ([45], p. 282)</p> <p>“In cleft care, optimal timing of the treatment steps is essential to optimize functional and aesthetic outcome.” ([46], p. 1-2)</p> <p>“One of the major concerns of presurgical orthopedics, including NAM, is an adverse effect on maxillary growth. [...]” ([44], p. 260)</p>	Recherche
	<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> Für Kliniker und Betroffene relevant. (Alle Entscheidungen haben Vor- und Nachteile, etwa 25 % der Eltern haben keine Präferenz beim ersten Gespräch, die meisten werden von den Einweisern an das Zentrum geschickt, womit faktisch schon „Vorentscheidungen“ getroffen sind (das Zentrum derzeit nicht alles anbietet). Wenn die NAM-Methode angewendet wird, ergibt sich daraus ein späterer Zeitpunkt für die Intervention und i. d. R. weniger OPs);</p> <p><b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> Teilw. hoch (OP-Risiken).</p> <p><b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene eher wenig relevant (u. a. wird ohnehin den ärztlichen Empfehlungen diesbezüglich gefolgt); <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene wenig bedeutsam.</p>		

<p><b>Beurteilung und Genese von Evidenz</b></p>	<p>Herausforderung, das finale Outcome einer Intervention erst nach Jahren (nach Pubertät) erheben zu können. (Dadurch entsteht gute Evidenz zu (ver-)alten(-en) Technologien). (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“The difficulty in evaluating these two concepts of treatment is that many years must elapse before the results of the treatments can be evaluated with any certainty. Ideally, the patient should be past puberty before any final evaluation of the two treatments can be made.” ([39], p. 225)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker relevant. (nicht nur als Nutzer der externen Evidenz, Klinikern fehlen Verlaufsbeobachtung als Lernerfahrungen auf dem Weg zu einem erfahrenen Operateur (interne Evidenz). Zudem ist es schwer Förderer für Langzeitstudien (18 Jahre plus) zu finden) <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
<p>Herausforderung, das finale Outcome (hinreichend) kausal auf eine Intervention zurückzuführen, da Betroffene i. d. R. diverse weitere Operationen /Interventionen erhalten. Daher kaum gute Evidenz zu „frühen“ Interventionen. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>		<p>“Here too, one is faced with problems that complicate an accurate outcome assessment. For instance, over the years, a long series of operations, orthodontic treatments, prosthetic reconstructions, etc., may also have had a decisive influence on the development and appearance of the face, so that in a patient at the age of 17, it can prove difficult to evaluate the results attributable only to early primary operations.” ([39], p. 225)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Klinik und Wissenschaft eher <u>nicht</u> relevant (Wichtig ist, dass Outcomes differenziert werden (z. B. Nase, Gebiss, Lippe / Ästhetik), ob dies ausreichend gemacht wird ist Gegenstand aktueller Doktorarbeiten). Zudem ist die Operationalisierung von Outcome eine Herausforderung (Symmetrie, Ästhetik, Funktionalität bei XY... etc.); <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
<p>Risiko schlechter Evidenzbasis durch Eigenevaluation (Bias). (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>		<p>“It is also important to be aware of who is evaluating the treatment outcome of a center. Clearly, it should not be staff members from the center involved in the treatment.” / “Unfortunately, there was no mention of any method error analysis, nor was it stated whether the test was a blinded one. This is a critical point because of the potential bias that therapists from the individual centers may have had in evaluating their own results objectively.” ([39], p. 225 / 228)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Klinik und Wissenschaft sehr relevant (nur wenige Evaluationen berücksichtigen auch die Elternperspektive); <b>Schweregrad:</b> unklar</p>			
<p>Risiko, bei der Evaluation auf <u>ein</u> Outcome zu Fokussieren (Sprachfunktion oder Aussehen), wodurch für Betroffene ggf. sehr relevante Ergebnisse nicht erhoben werden. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>		<p>“[...] These authors pointed out that it was important to evaluate treatment outcomes in a multifaceted way. In their studies, the following aspects were evaluated craniofacial morphology, dental arch relationships, nasolabial appearance, and speech. [...]” / “[...] It has been shown that, in some cleft lip and palate centers, speech is accorded a high priority that leads to an early closure of both the hard and soft palates. Other centers give a higher priority to growth and postpone closure of the hard palate to avoid growth impairment of the maxilla as a result of scar tissue formation. It is obviously difficult to decide on priorities because there are differing opinions on what is most important: speech or appearance?” ([39], p. 227 / 234)</p> <p>“However, there is often a lack of agreement among clinicians on the best way to assess and measure the outcomes of their interventions.” / “[...] Although several teams entered into the registry, controversy resulted from lack of agreement on which outcome variables should be measured.” ([47], p. 549 / p. 551)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			

	Herausforderung, das Outcome bzw. den Nutzen einer Intervention ausreichend abzuschätzen aufgrund der Variabilität der Erkrankungsformen (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“Even in children born with the same type of cleft and treated by identical treatment procedures, the treatment outcome can differ very considerably, because a great variability in craniofacial form and cleft form is observed in persons born with a cleft lip and palate.” ([39], p. 231)</p> <p>“[...] Various surgical strategies are successful, which may signify that many different surgical treatment approaches can coexist. Indeed, logic dictates that that this must be true, because cleft defects and cleft affected faces are highly variable and it would strain credulity to conclude that a single procedure is applicable to all clefts within a particular cleft type. [...]” ([40], p. 273)</p>	Recherche
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker relevant (Erfahrene Operateure können Outcome gut abschätzen, aber Erfahrung wird erst gesammelt); <b>Schweregrad:</b> unklar.		
	Risiko, psychologische Outcomes bei den Interventionen und der Betreuung zu vernachlässigen (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“Little has been published about the psychological functioning of adults born with craniofacial anomalies. Turner et al. (1997) interviewed patients with cleft and palate (15 and 20 years old) and their parents about satisfaction with cleft care. Sixty percent of the parents and 37% of the patients made suggestions for improvements in cleft care. Seven families (7%) were referred for counseling for cleft-associated emotional problems as a result of the study. This study demonstrates the importance of identifying psychological outcome as well as clinical outcome to improve the rehabilitation of CLP patients. [...]” ([48], p. 379)</p>	Recherche
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker und Betroffene relevant (Betreuung in den Zentren eher als Komm-Struktur denn als Bring-Struktur organisiert, pro-aktive Nachbetreuung aufwändig); <b>Schweregrad:</b> sehr subjektiv, aber denkbar teilw. schwer.		
<b>Rahmenbedingungen für eine Intervention mit guten Nutzenpotentialen</b>	Risiko, durch disziplinär zu einseitigem Behandlungsteam den Nutzen für Betroffene zu verringern (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“There is general agreement that the diagnosis and management of the complex nature of cleft lip and palate individuals require the expertise of a multidisciplinary team to treat the patients. [...]” ([39], p. 226)</p> <p>“An interdisciplinary approach fostered collaboration with other specialties including surgeons and speech pathologists. While the orthodontist’s role is central to the overall management of children born with orofacial clefts, a close collaboration with surgeons, speech and language pathologists, geneticists and dysmorphologists, and paramedical specialists is imperative for team care.” [47], p. 543)</p>	Recherche
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.		
	Herausforderung, ausreichender Qualitätssicherung (deutlich bessere Outcomes durch spezialisierter Zentren/ hohe Fallzahlen/ routiniertere Operateure), gerade in Europa (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“Furthermore, a growing body of evidence has shown a close association between the quality of outcome and the availability of high-volume operators in a centralized system [...]. Successful primary repair of complete clefts requires technical skills that are unlikely to be achieved with infrequent practice. [...]” ([39], p. 226-227)</p> <p>“Whereas the technique [NAM] is relatively well known in the U.S. [10], only a very small number of cleft centres in Europe apply NAM on a regular basis to date.” ([46], p. 2)</p>	Recherche
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker und das Gesundheitssystem sehr relevant. (Es gibt zwei Philosophien: a) alle Oberärzte sollen Leistung anbieten können und b) Wissen wird von einer Koryphäe an einen Schüler weiter gegeben. Zudem wird NAM-Methode in Deutschland von niedergelassenen Kieferorthopäden angeboten, welche keine tragfähige Beziehung zur Wissenschaft und zu den spezialisierten Zentren haben); <b>Schweregrad:</b> Für Pat. unklar. Nachwuchsärzte gehen teilw. zum Lernen nach Afrika / in Entwicklungsländer, um dort erste OPs machen zu können und Fallzahlen zu sammeln.		

	<p>Risiko, dass aufgrund unzureichender Compliance / Unterstützung der betroffenen Kinder bzw. der Eltern kein positives (ästhetisches) Outcome erreicht wird. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“In eight cases NAM was terminated prematurely because of the lack of parental support. Documentation of these cases was not possible, since the patients did not keep their appointments for impressions and photographs.” / “Reasons for a temporary interruption of NAM or the premature termination of the treatment were either lack of parental support or child-related reasons such as skin irritations or restlessness. Since the patients were seen by our team only once a week, the parents were responsible for the daily taping procedures. This demonstrates that parental support and compliance is essential and crucial for the success of NAM” ([46], p. 5 / p. 8)</p> <p>“One of the biggest drawbacks of the NAM appliance is parental compliance. In addition to bringing patients to the office for weekly adjustments, parents and caregivers assume the responsibility of daily care for the appliance. The responsibility of cleaning, taping, and maintaining the appliance is a large task considering these families are under psychological stress, having just undergone the birth of a child with a significant orofacial defect. Compliance issues were of great concern, with an estimated incidence of 30% for broken appointments and an estimated incidence of 26% for removal of the NAM appliance by the tongue, according to 1 study. [...]” ([44], p. 259)</p> <p>“As with any orthodontic treatment, broken appointments often result in prolonged treatment or compromised final outcomes and may result in additional surgeries. NAM therapy is timeconsuming to the families, in some cases requiring hours of travel to craniofacial centers each week and extended time spent in the waiting area. Successful therapy involves a considerable commitment on the part of parents/caregivers. They must be properly educated and motivated about NAM treatment, [...]” ([49], p. 525)</p> <p>“[...] B: [...] Manchmal ist man schon so ein bisschen deprimiert. Aber das man dann weiter kämpft und sagt, ok, ich hab was geschafft oder wo ich halt sehr sehr großen Dank habe sind halt natürlich meine Eltern, die mich immer weiter unterstützt haben. Ist halt auch kein kurzer Weg immer hier her zu kommen. Nur man muss bedenken, da meine Eltern sehr frisch hier hergekommen sind, dass das für die von Geldphase auch nicht immer sehr einfach war. Das die mich immer weiter unterstützt haben, und gesagt haben, ok, wir schaffen das und das ich jetzt sagen kann, guck mal du bist schon so erwachsen geworden, du hast so viel schon erreicht und das was jetzt vor dir kommt, das schaffst du auch noch. [...]” (Transkript Interview #2, p. 10)</p>	<p>Recherche Interview Betroffene</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker und Betroffene sehr relevant (insb. bei der NAM-Methode); <b>Schweregrad:</b> Teilw. erheblich (Behandlungsergebnis in Gefahr, ggfs. weitere OPs nötig, damit auch zusätzliche Risiken)</p>			

Schaden			
Unterkategorie	Konkreter ethischer Aspekt	Belegstelle/Zitat/Referenz	Quelle
<b>Krankheitsbedingte Einschränkungen und Schadenspotentiale für den Patienten durch Nichtrealisieren der Intervention (und deren Nutzenpotentiale)</b>	Risiko, unter körperlichen Einschränkungen wie Atmungs- oder Hörschwierigkeiten oder zu leiden (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)	<p>„[...] Children with CL/P are at risk for a variety of complications. Medically, they may suffer from frequent episodes of otitis media resulting in hearing loss [...]“ ([50], p. 2414)</p> <p>„[...] I: Und auch körperlich, außer dass Sie nicht so gut Luft bekommen, haben Sie gesagt oder? B: Genau, das ist halt die größte Beschwerde für mich, das man halt ab und zu mal dort steht und... oder sich halt denkt nach der 2. OP es hat immer noch nichts gebracht. Das ist halt das, was jemand schon so ein bisschen bedrückt. [...]“ ( Transkript Interview #2, p. 2)</p> <p>„[...] I: Und wie ist es dann weiter gelaufen? M: Ja, dann waren wir regelmäßig zu den Untersuchungen hier und im Mai. Ich sag jetzt mal grob mit einem halben Jahr, wurde dann die Lippe verschlossen und kurz danach wurde dann auch eine, auch hier in der Phoniatrie(?), eine Unterentwicklung des Gehörs festgestellt. Da hatte er noch über 6 Monate ungefähr Hörgeräte, um die Entwicklung halt des Gehörs zu fördern und mit 11 Monaten wurde dann der Gaumen verschlossen. [...]“ (Transkript Interview #1, p. 2)</p>	Recherche Interview Betroffene
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.		
	Risiko, als Betroffene aufgrund eingeschränkter Sprachperformanz für weniger intelligent gehalten zu werden, was soziale Interaktionen erschwert und zu Mobbing führen kann (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“People with speech problems [...] report that others pretend to understand them [...]. The person with the problem may be fully aware of his limited intelligibility and may actually know that the listener really does not understand. The sense of pretension that all is normal may undermine social interactions and make encounters quite uncertain.” ([51], p. 153)</p> <p>“From the patient’s and caregiver’s perspectives, the stigma of facial scars and unintelligible speech are central to the person’s health-related quality of life, especially as adolescence approaches. [...] Those born with orofacial clefts usually have normal mental intelligence and capacities that make the teasing and bullying they experience even more painful and distressing.” ([47], p. 545)</p> <p>„[...] Children with CL/P are at risk for a variety of complications. Medically, they may suffer from frequent episodes of otitis media resulting in hearing loss [...]. As such, they often have difficulty with speech articulation which if severe enough has the potential to lead to communication disorders [...]“ ([50], p. 2414)</p>	Recherche
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.		
	Risiko, als Betroffene eher vernachlässigt oder misshandelt zu werden (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“Furthermore, research suggests that children with special needs are more likely to be neglected or abused than are other children.” ([51]1991, p. 154)</p>	Recherche
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.		

	<p>Risiko, als Betroffene eher Problem mit dem Körperbild und der Zufriedenheit mit dem Aussehen zu haben als Personen ohne LKG (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“Although children and adults with CLP seem relatively satisfied with their body image [...], some features specifically associated with CLP, such as the nose and teeth, are considered less than satisfactory [...], and may result in problems with body image [...]” ([52], p. 280)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
	<p>Risiko, als Betroffene mit dem Selbstbild und dem Aussehen stärker unzufrieden zu sein als Personen ohne LKG (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“Compared with control children, children with CLP have been shown to have the lowest self-concept scores of any type of cleft [...]. Those with visible defects (i.e. cleft lip or CLP) have expressed greater dissatisfaction with their appearance than those without a cleft lip [...]” ([52], p. 281)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
	<p>Risiko, als Betroffene eher an Ängsten und Depressionen zu leiden als Personen ohne LKG (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“Anxiety and depression have been reported to be twice as prevalent in adults with CLP compared with normal controls [...]” ([52], p. 280)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
	<p>Risiko, als Betroffene geringere Konversationsfähigkeiten zu haben als Personen ohne LKG (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“Children with CLP have been shown to have poorer conversational skills compared with controls [...]” ([52], p. 280)                   “A research study on the development of children with cleft lip and palate infants and toddlers, from birth till the age of three, reveals that toddlers with cleft palate exhibit ‘at-risk/delayed’ development in the expressive language domain at 36 months [...]. It is also observed that factors directly affecting the psychological development of a child born with cleft lip and palate include possible speech and language disorders, facial disfigurement, and hearing loss [...]” ([53], p. 56)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
	<p>Risiko, im Alltag an die Deformation erinnert zu werden und sich darüber Gedanken zu machen (z. B. beim Lächeln, bei der Mundposition usw.) (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>„[...] I: Woran haben Sie das festgestellt?                  B: Durch den Schneidezahn, den hatte ich ja vorher gar nicht. Also er war sehr sehr klein. Und immer wieder ist er halt abgebrochen, weil er halt keine Unterstützung hatte. Und so nach gute 2 Monate hab ich schon gesehen, dass der wirklich gewachsen ist und dadurch hatte ich ja auch die Lücke nicht mehr. Das heißt man kann dadurch auch besser Lächeln oder achtet nicht drauf den Mund irgendwie zu haben. Das ist halt schon für mich was Schönes.“ (Transkript Interview #2, p. 3)</p>	<p>Interview Betroffene</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			

<p><b>Krankheits- bedingte Einschränkungen und Schadens- potentiale für die Familie / Eltern</b></p>	<p>Risiko, dass Familien / Eltern von betroffenen Kindern erhöhtem Stress ausgesetzt sind und insgesamt die Familienharmonie reduziert ist (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“There is evidence that children with special needs elicit considerable family stress, possibly affecting parental marital status and family harmony [...]” ([51], p. 154)</p> <p>“Other studies have addressed children with CLP from the point of view of the child’s perception of their parents. Children with CLP tend to see their parents as having more negative feelings and worrying more [...]” ([52], p. 279)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Outcome- bezogene Schadens- potentiale</b></p>		<p>Risiko, als Betroffene zu hohe Erwartungen an das Outcome der Intervention zu haben und anschließend enttäuscht zu werden (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Negative Begleiteffekte und Schadens- potentiale durch die Intervention</b></p>		<p>Herausforderung, zwischen Qualität (wenige Zentren) und lokale Verfügbarkeit (weite Anfahrtswege) zu balancieren. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>Recherche (Diskussion runde)</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> unklar; <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> unklar. <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene relevant; <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene unterschiedlich, aber bedeutsam.</p>		<p>„Unrealistic, high expectations post-surgery may also lead to dissatisfaction, which may further affect an individuals self-satisfaction. This disappointment and dissatisfaction can also be experienced by parents.“ ([53], p. 58)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> Für Kliniker und Betroffene relevant (gewisse Elterntypen haben (immer) hohe Erwartungen, aber das ist nicht NAM- oder LKG-spezifisch (z. B. auch in der Schule etc.). Empirische Ergebnisse zeigen, dass Eltern die Ergebnisse der OP eher positiver einschätzen als die Ärzte. Es wird versucht, dem Risiko durch frühzeitige Aufklärung entgegenzuarbeiten); <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>		<p>„Furthermore, NAM can be costly if not covered by insurance [...] and challenging to parents who may have to travel long distances since NAM is not considered the standard of care at all CL/P treatment facilities [...]“ / “[...] In addition, many participants noted that they simply adapted to and followed that required with the NAM process. This included the travel to appointments regardless of the distance, adapting their work schedule and adjusting to any expense associated with travel. [...]“ ([50], p. 2415/p. 2417)</p> <p>Ergebnis Sachverständigen-Diskussionsrunde: Das Problem mit möglichen langen Anfahrtswegen aufgrund weniger spezialisierter Zentren steht dem Problem unzureichender Qualität bei flächendeckendem Einsatz von NAM durch unzureichend ausgebildetes Fachpersonal (= zu geringe Fallzahlen) gegenüber.</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> Für das Gesundheitssystem und Betroffene relevant. (Wenige (nur 2-3) Zentren bieten in Deutschland die NAM-Methode an); <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> kann erheblich sein, da Kosten (z. B. für Fahrt und Unterbringung) nicht ausreichend abgedeckt werden (finanzielle Belastung). <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene mit Regelmäßigkeit gegeben (Abwägungen erfolgen tendenziell zugunsten der Qualität der Einrichtung, nicht zugunsten kürzerer Wege / weniger Aufwand); <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene nicht grundsätzlich schwerwiegend (abhängig von konkreter Familiensituation oder ökonomischer Situation u. Ä.).</p>			

	<p>Risiko, dass sich die Behandlungen für die Betroffenen sehr lange hinziehen und der Eindruck entsteht, nie zu Ende zu gehen (u. a. Potential für psychisches Leid) (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>„[...] I: Das es endlich mal zu Ende ist? B: Genau, das man... Klar, Erfolge sieht man schon sehr und ich hab ja auch jahrelang immer eine Spange getragen, eine Zahnsperre und sowas alles. Da habe ich ja jetzt auch einen Erfolg. Und ich hoffe, dass das jetzt mit der Nase... Und die Lippe, die wird ja auch demnächst jetzt mal korrigiert. Das man dann irgendwann mal sagen kann: ‚Ok, ich muss hier nicht mehr hin.‘ Es ist jetzt nicht so schlimm, aber man möchte irgendwann mal auch mal komplett... I: Fertig sein...“ (Transkript Interview #2, p. 4)</p> <p>„[...] I: Und die Behandlung selber, wie haben Sie die wahrgenommen? B: Eigentlich recht gut, ja. Also wie gesagt, ich bin halt eigentlich super zufrieden hier. Was mich noch zufrieden stellen würde, würde halt, dass das vielleicht irgendwann mal ein Ende hat und dass ich sage, ok, ich hab halt alle OPs hinter mir, total erfolgreich, klar mit mehreren Anläufen aber das ich wie gesagt, irgendwann mal abschalten kann oder mal einen Schlussstrich ziehen kann. [...]“ (Transkript Interview #2, p. 9)</p>	<p>Interview Betroffene</p>
	<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Klinker eher nicht relevant. (Allerdings: Betroffene schätzen Aspekt als relevant ein, vgl. Interview Transkripte von Betroffenen); <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>		
	<p>Risiko, dass die Betroffenen die Schmerzen, Nebenwirkungen und Lebenseinschränkungen der Intervention unterschätzt (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>„[...] I: Wenn Sie sich jetzt nochmal an die Behandlung erinnern, welche Wirkung oder Nebenwirkungen haben die Behandlungen oder Operationen so nach sich gezogen? Was haben Sie wahrgenommen? B: Wo ich jetzt die... Das mit dem Schneidezahn? Die OP? I: Ja B: Ja klar, ich war halt, wie soll ich sagen, ich konnte halt ungefähr 2-3 Wochen nicht richtig gehen, durch den Knochen aus dem Becken. War dann halt ein bisschen auch bisschen geschwächt natürlich. Ich sollte 8 Wochen flüssige Nahrung nur zu mir nehmen. Weil grade mit dem Kauen, ist halt... ein ja vermeiden. Es war schon eine... so wenn ich entscheiden würde von den 3 OPs, war es die, da wo ich halt am meisten gelitten habe. Das war halt, das am schlimmsten. I: Das glaube ich, 8 Wochen nur flüssige Nahrung... B: Ja, also da habe ich auch richtig abgenommen. Da war ich 17, da wog ich halt 43kg, also sehr sehr mager.“ (Transkript Interview #2, p. 7)</p> <p>„[...] I: Haben sie denn... Diese Behandlungen, sind die schmerzhaft? B: Ja, ziemlich schmerzhaft. Also es ist keine leichte OP, die man einfach so auf die Schulter nehmen kann. Eine OP hat jetzt 4 Stunden gedauert. Es ist ja auch Feinarbeit gefragt. [...]“ (Transkript Interview #2, p. 8)</p>	<p>Interview Betroffene</p>
	<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>		

Kosten			
Unterkategorie	Konkreter ethischer Aspekt	Belegstellte/Zitat/Referenz	Quelle
-	Risiko, dass die Vergütungsstruktur die Wahl der Einrichtung bzw. der Intervention vor allem anderen (wie z. B. Qualität / Performance) beeinflusst (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“Proponents of NAM claim several benefits, including improved aesthetic outcome, reduced overall costs, and a psychosocial benefit to the family. [...] / [...] “Another argument for using NAM is that it reduces overall costs, because the patients have less need for alveolar bone graft and fewer revision nasal surgeries later in life [...]. Opponents of NAM argue that it is complex and expensive and offers no lasting clinical benefit. [...] / [...] “Although data are still evolving on the long-term costs and possible cost savings attributed to NAM, the treatment does cost more in the short term. [...]“ ([44], p. 256/259/260)</p> <p>Ergebnis Sachverständigen-Diskussionsrunde: Die Frage, ob die NAM-Methode letztlich mehr oder weniger Kosten verursacht, hängt auch mit der Vergütungsstruktur (z.B. in Deutschland) zusammen, daher in diesem Zusammenhang zu setzen.</p>	Recherche (Diskussionsrunde)
	<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker, Betroffene und das Gesundheitssystem relevant. (Da NAM-Methode eher günstiger ist, allerdings werden Kosten derzeit amb. und stat. sehr unterschiedlich abgedeckt. Dadurch haben stat. Einrichtungen ein Interesse an vielen OPs (= DRG-System), was grundsätzlich gegen die NAM-Methode spricht. Außerdem müssen Folgekosten durch lange Anfahrten etc. beachtet werden; <b>Schweregrad:</b> Auswirkungen auf die Gesundheit unklar; Preise amb. derzeit frei festlegbar, was es teilw. teuer für Selbstzahler machen kann.</p>		
	Herausforderung, Nutzen / Risiko und Kosten / Aufwand bei einer Therapieempfehlung angemessen gegeneinander abzuwägen (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>Ergebnis Sachverständigenrunde: kein Standardverfahren in Deutschland, zudem Vergütung amb. und stat. nicht gleich; ferner Narkoserisiko bei sehr kleinen Babys bei vielen OPs (je nach Zeitpunkt der Entwicklung des Babys)</p>	Diskussionsrunde
	<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker relevant; <b>Schweregrad:</b> Teilw. sehr hoch</p>		

-	<p>Risiko, dass Betroffene mit den selbst zu übernehmenden Kosten überfordert sind. (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>„Furthermore, NAM can be costly if not covered by insurance [...]“ ([50], p. 2415)</p> <p>„[...] B: [...] Nur man muss bedenken, da meine Eltern sehr frisch hier hergekommen sind, dass das für die von Geldphase auch nicht immer sehr einfach war. [...]“ (Transkript Interview #2, p. 10)</p> <p>„[...] I: Und mussten Sie eigentlich jetzt in dem ganzen Verlauf, Sie oder ihre Eltern etwas dazu bezahlen?                  B: Sehr sehr viel, ja. Also mein Retainer den ich im Mund habe, den habe ich ja auch komplett bezahlt. Der kostet ja auch schon 400 Euro. Und 24 Jahre muss man berechnen, hatte Papa auch über die 20% bezahlt.                  I: Welche 20%?                  B: Von der Krankenkasse zahlt ja nur 80, und der Rest zahlen wir ja dazu. Die 20%, grade Kieferorthopädische...                  I: Ach, die Kieferorthopädische Behandlung?                  B: Ja. Die Zahlt man ja auch schon. Da am Anfang meine Eltern frisch hierhergekommen sind und man sozusagen noch keine Krankenkasse hatte, hat der ja auch alles von sich selbst bezahlt. [...]“ (Transkript Interview #2, p. 12)</p> <p>„[...] B: Ja. Die Zahlt man ja auch schon. Da am Anfang meine Eltern frisch hierhergekommen sind und man sozusagen noch keine Krankenkasse hatte, hat der ja auch alles von sich selbst bezahlt. Und das ist dass, was mich halt immer noch sagt, meine Eltern haben nie aufgegeben, warum soll ich denn aufgeben? In so einer schwierigen Situation, man kommt hier her, ich hab mehrere Geschwister, dann hat man halt ein krankes Baby noch zuhause, was man halt noch versorgen muss, man ist an Geldmangel. Aber man kämpft immer noch weiter.“ (Transkript Interview #2, p. 12-13)</p>	<p>Recherche Interview Betroffene</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> Für Betroffene relevant, für Kliniker eher nicht relevant. (Frage der Kostenübernahme hängt sehr vom durchführenden Arzt bzw. der Krankenkasse ab); <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> Eher keine Auswirkungen auf die Gesundheit; finanzielles Ausmaß unklar.  <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Tritt für Betroffene mit Regelmäßigkeit auf; <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene schwerwiegend.</p>			

Gerechtigkeit			
Unterkategorie	Konkreter ethischer Aspekt	Belegstellte/Zitat/Referenz	Quelle
Stigmatisierung / Diskriminierung	Risiko, als Betroffene einem Stigma aufgrund verringerter Attraktivität, deformierten Gesicht oder Sprachperformanz ausgesetzt zu sein (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“Deviant facial appearance is readily noticeable and central in impression formation. Attractiveness has an important effect on psychological development and social relationships. The bodily signs of being different, known as stigma, often carry a moral evaluation, usually a negative one.” ([51], p. 153)</p> <p>“Facial growth and development of children born with orofacial clefts had the stigma of facial deformity that was to be later studied with serial cephalograms from birth to adulthood. [...] / [...] From the patient’s and caregiver’s perspectives, the stigma of facial scars and unintelligible speech are central to the person’s health-related quality of life, especially as adolescence approaches.” ([47], p. 544 / 545)</p> <p>“Many children with cleft lip and palate may have a less attractive facial appearance or speech than their peers. A high incidence of teasing over facial appearance is reported among those with cleft lip and palate.” ([53], p. 55)</p>	Recherche
	<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> unklar; <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> unklar.  <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene / Eltern verbreitet; <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene / Eltern unterschiedlich gewichtig.</p>		
	Risiko, Betroffene und / oder Familie / Eltern anders zu behandeln aufgrund der Erkrankung (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)	<p>„[...] I: Wenn Sie jetzt nochmal so zurück schauen auf die ganzen Behandlungen insgesamt, wie haben Sie die wahrgenommen? Und was ist ihnen daran eigentlich besonders wichtig?  M: Also, wie gesagt, wir haben uns hier immer gut beraten gefühlt auch und halt gut aufgehoben und das finde ich doch schon sehr wichtig. Das man nicht so das Gefühl hatte, man kriegt einen Stempel aufgedrückt und ist einer von vielen oder so.  I: Das ist das wichtigste?  M: Ja. [...]“ (Transkript Interview #1, p. 6)</p>	Interview Betroffene
<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> unklar; <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> unklar.  <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene verbreitet; <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene unterschiedlich gewichtig.</p>			

Selbstbestimmung			
Unterkategorie	Konkreter ethischer Aspekt	Belegstellte/Zitat/Referenz	Quelle
Informierung über die möglichen Interventionen und über die Erkrankung	Risiko, Betroffene unzureichend über die Vorteile und Nachteile (Risiken) sowie den Ablauf der chirurgischen Intervention zu informieren (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“Evidence makes the need for disseminating valuable information on the pros and cons of surgery essential.” ([53], p. 58)</p> <p>“Furthermore, all of the participants noted support that came from medical staff and physicians by educating them about NAM at the time of CL/P diagnosis, answering questions throughout the NAM process and by reassuring them that the CL/P defect could be corrected no matter how severe.” / “[...] Educate staff about the importance of providing detailed information to parents about the care and troubleshooting of NAM [...]” ([50], p. 2418/2419)</p> <p>“[...] I: Zeigen denn die Ärzte auch die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten auf? B: Ja, sie haben mir am Anfang an schon gezeigt wo sie... Also sie haben mir, grade wenn wir jetzt von der letzten OP jetzt spricht, haben sie mir schon gezeigt wo so ungefähr... wo ich ungefähr Wunden haben werde, wie sie aussehen werden oder dass das zum Beispiel auch während der OP sich entscheiden könnte, es doch wo anders noch den Knorpel entfernen.“ (Transkript Interview #2, p. 3)</p>	Recherche Interview Betroffene
	<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> Für Klinker und Betroffene relevant. (Klinker haben Eigeninteressen (z. B. stat. durch DRGs sind viele OPs wirtschaftlich sinnvoller als die NAM-Methode), die als Bias wirken können); <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> unklar.  <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene sehr relevant; <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene nicht vernachlässigbar.</p>		
	Risiko, Betroffene unzureichend über die (pflegerischen) Begleithandlungen nach der OP zu informieren (z. B. Fixieren der Kinder) (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>„B: Das Fesseln. Die Kinder werden ja gefesselt, und XY ist ein Kind gewesen, dass sich mit drei Monaten schon aufgerichtet hat zum Krabbeln, also er war sehr früh unterwegs, und das ist verkümmert durch dieses Fesseln, weil er hat ja diese OP mit drei Monaten gehabt [...]. [...] Das Fesseln war das Schlimmste. [...] Und er hat sich nicht mehr anfassen lassen, man ist in die Nähe vom Gesicht gekommen und er hat Anfälle gekriegt, oder wenn man ihn hier [B zeigt auf Handgelenke] angefasst hat, dann hat er sofort losgeschrien, und alles, das fand ich am Schlimmsten, und das hatte ich hier auch mal angesprochen bei den Ärzten, und dann haben die gesagt, das stimmt überhaupt nicht, kein Kind würde so reagieren. Da hatte ich aber zum Glück zwei Mamis, die auch solche Kinder hatten [...], die das bestätigt haben, dass die Kinder wochenlang nach den OPs noch so [B zeigt fixierte Haltung der Kinder] in den Betten gelegen haben zuhause, ohne Fesseln [...]. I: Und wurde Ihnen das vorher gesagt, dass das so gemacht wird? B: Nein, nein, nein [...] Einfach gleich auf Station, die wurden gefesselt, und wir haben alle dagegen, von wegen Hallo, was soll das, ne, und dann haben die halt erzählt, die Babys gehen sich halt da ran und machen es auf. O.k., das haben wir dann auch verstanden, aber wir haben die dann immer gelöst die Fesseln, weil wir ja 24 Stunden an dem Bett waren, und dann gab's auch Ärger wegen die sollen gefesselt bleiben, und da haben wir immer alle gesagt, wir sind doch hier [...]. Das war nicht schön.“ (Interview #3)</p>	Interview Betroffene
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Klinker und Betroffene relevant. (Insb. bei neuen Mitarbeitern, nach der Einführung einer neuen Methode oder bei zwei unterschiedlichen Standards innerhalb eines Zentrums); <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			

	<p>Herausforderung, als Elternteil für das Kind (Patient) entscheiden zu müssen, auch wenn die Entscheidungsverantwortung belastend wirkt (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>„B: [...] Aber jetzt gibt es ein paar Probleme, und das macht mir so bisschen Angst, was dann dabei herauskommt, weil da soll noch eine große OP bevorstehen, die aber erst mit 18 gemacht wird. Ich bin froh dass sie mit 18 gemacht wird, weil ich sie dann nicht mehr entscheiden muss. Weil ich entscheide mich da voll gegen, ich möchte das eigentlich nicht.“ (Interview #3)</p>	<p>Interview Betroffene</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
	<p>Risiko, dass Fachpersonal unzureichende Kenntnis der NAM-Methode hat und Betroffene nicht über diese Option informieren können (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“[...] Up to date education for obstetricians and paediatricians about NAM [...]” ([50], p. 2419)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> Für Kliniker relevant. (Insb. bei neuen Mitarbeitern, nach der Einführung einer neuen Methode (z. B. neuer Chef). Außerdem kann ein Problem sein, dass Zentren, die die NAM-Methode nicht anbieten, nicht auf diese Möglichkeit hinweisen); <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> unklar.  <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene verbreitet und daher relevant; <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> Für Betroffene / Eltern problematisch.</p>			
	<p>Risiko, Familien / Eltern nicht über die Risiken, die mit der Erkrankung einhergehen, zu informieren und sie zu beraten (Krankheitsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“Based on a review of the most recent evidence on cleft palate, expecting families should be counseled on risk factors associated with orofacial cleft development.” ([54], p. 200e)</p>	<p>Recherche</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit:</b> unklar; <b>Schweregrad:</b> unklar.</p>			
<p><b>Einbezug der Patienten / Familie / Eltern in die Intervention</b></p>	<p>Herausforderung, die Betroffenen angemessen in die Planung und Umsetzung der Therapie zu involvieren und / oder angemessenes Wissen zur Therapie zur Verfügung zu stellen („voll informiert“ oder Überforderung?) (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)</p>	<p>“A study on patient satisfaction observed that majority of the patients expressed satisfaction on the care provided, 30% of the parents expressed a need to make them more involved treatment planning decision with most of them having no or inadequate knowledge on cleft lip treatment procedures” ([53], p. 58)</p> <p>“[...] I: Wenn wir jetzt nochmal zu den Operationen zurückkommen, wenn sie jetzt... wie oft werden sie denn vor den Operationen einbestellt?          B: Einmal, genau einmal, da wird eigentlich intensiv alles besprochen. Kommt auch meistens immer die Anästhesie, die klärt dich auch alles auf. Also der Oberarzt halt meistens auch dabei. Und dann ist es meistens immer bei der stationären Aufnahme, dass dann auch mehrere Ärzte dabei sind und sich das angucken. Das gute ist halt, man wird in Gesprächen halt auch mit eingebunden.          I: Haben schon das Gefühl das Sie...          B: Man ist dabei, genau...          I: ...Partner sind.          B: Genau.” ( Transkript Interview #2, p. 6)</p>	<p>Recherche Interview Betroffene</p>
<p><b>Wahrscheinlichkeit (Sachverständigenrunde):</b> Für Kliniker relevant. (Es gibt keine Standards und Bedürfnisse von Betroffenen sind sehr unterschiedlich); <b>Schweregrad (Sachverständigenrunde):</b> unklar.  <b>Wahrscheinlichkeit (Interviews):</b> Für Betroffene sehr relevant; <b>Schweregrad (Interviews):</b> Für Betroffene hohe Gewichtigkeit bezüglich Bereitstellung von Wissen, geringere Gewichtigkeit bezüglich Einbezug in Planung / Umsetzung.</p>			

<b>Einschränkungen der Performanz der Selbstbestimmung</b>	Risiko, bei der Therapieentscheidung stärker auf gesellschaftlichen Konventionen / ästhetische Normen zu achten als auf den individuellen Patientenwunsch. (Von Seiten der Ärzte oder der Eltern) (Interventionsbezogener ethischer Aspekt)	<p>“The rise of modern medicine and surgery raised the possibility that deformed or handicapped persons might be offered treatment to improve their situations. The desire to provide treatment and remediation, also known as medical activism, is characteristic of how Western society responds to children with birth defects. [...] Being able to medically or surgically treat a condition may alter the social expectations and responses to persons who possess a deviant attribute. [...]” ([51], p. 154)</p> <p>“The decision to physically rehabilitate occurs in response to social, economic, and medical forces. Factors that influence the decision are: family and individual demand for services, the desire to prevent people from becoming unproductive or dependent on the social welfare system, financial gain to the provider, hospital or institution, and a mandate to protect the aesthetic standards of the culture.” ([51], p. 155)</p>	Recherche
	<b>Wahrscheinlichkeit:</b> Für Kliniker sehr relevant. („Nicht wenige Kollegen“ bringen ihre eigenen Vorstellungen (inkl. Interessenkonflikte) mit in ein Gespräch und können die Entscheidung färben); <b>Schweregrad:</b> unklar.		

## **A5.2 Soziale Aspekte**

### **A5.2.1 Recherche zu sozialen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Für die Identifizierung sozialer Aspekte bzw. für die Generierung eines qualitativen Spektrums sozialer Aspekte wurde auf die Ergebnisse der Recherche ethischer Aspekte, organisatorischer Aspekte und zum Teil weiterer gefundener Literatur aus der Recherche zur Nutzenbewertung zurückgegriffen.

Dies war möglich, da bei der Sichtung der Literatur in den Domänen Ethik, Organisation und Nutzenbewertung deutlich wurde, dass eine Vielzahl der Fachartikel auch für die Identifizierung sozialer Aspekte herangezogen werden kann. Die hierfür möglicherweise passende Literatur wurde daher von den anderen Domänen zusätzlich separat gelistet und der Domäne Soziales zur Verfügung gestellt. Insbesondere wurden einige Aspekte, die in frühen Phasen zu den ethischen Aspekten gezählt wurden, im Verlauf des Projektes zu den sozialen Aspekten verschoben.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.2.

### **A5.2.2 Identifizierte soziale Aspekte**

Soziale Aspekte wurden in der Literatur anhand von zwei Kriterien identifiziert: a) inwieweit im Text potentielle (psycho-)soziale Eigenschaften beschrieben werden, die die Gruppe von betroffenen Kindern, Angehörigen, Behandelnden oder die Gesellschaft betreffen und (möglichen) Einfluss haben können auf z. B. soziale Interaktion, Umgang mit LKG-Betroffenen und deren Angehörigen, Anwendung von NAM- oder allgemeiner LKG-Behandlungen und weitere soziale Dimensionen, b) inwieweit im Text (psycho-)soziale Zustände derselben Gruppen beschrieben werden, die unter anderem Folgen oder Auswirkungen von vorher genannten Eigenschaften sein könnten.

Die identifizierten sozialen Aspekte wurden den Kategorien „Potentielle Eigenschaften (von betroffenen Kindern, Angehörigen oder der Gesellschaft) mit Einfluss auf soziale Dimensionen“ oder „soziale Folgen / Auswirkungen“ zugeordnet. Diese Kategorisierung verneint nicht die oft vorhandenen viel- und wechselseitigen Beeinflussungen von sozialen Aspekten. Das Ziel dieser Kategorisierung ist vielmehr, im Kontext der NAM- bzw. LKG-Behandlung jene Aspekte zu nennen, die eher bestimmte Zustände (mit-)bewirken können, und sie von jenen Aspekten abzugrenzen, die – in diesem Kontext – eher Zustände beschreiben, die als Folge oder Auswirkung unter anderem der vorher genannten Aspekte verstanden werden können.

Aufgrund der nur orientierenden Recherchen für die Literaturliste kann bei beiden Kategorien kein Anspruch an Vollständigkeit erhoben werden.

Durch das oben beschriebene Verfahren konnten 17 soziale Aspekte identifiziert werden (siehe Tabelle 27). Von diesen wurden 7 der Kategorie „Potentielle Eigenschaften mit Einfluss auf soziale Dimensionen“ zugeordnet (4 Aspekte zu „Eigenschaften von Betroffenen“, 3 Aspekte zu „Eigenschaften von Angehörigen der betroffenen Kinder oder von der Gesellschaft“; es wurden keine Aspekte in der verwendeten Literatur gefunden, die die Gruppe der Behandelnden zum Gegenstand hatten). Die anderen 10 Aspekte sind Teil der Kategorie „Soziale Folgen / Auswirkungen“ (6 Aspekte „Patientenspezifische Folgen / Auswirkungen“, 4 Aspekte zu „Interventionsspezifische Folgen / Auswirkungen“).

Tabelle 27: Informationsaufbereitung zu den identifizierten sozialen Aspekten

Potentielle Eigenschaften mit Einfluss auf soziale Dimensionen		
Unterkategorie	Konkreter sozialer Aspekt	Zitat
Eigenschaften von betroffenen Kindern	Lerndefizite	<p>„In summary, psychosocial research efforts have demonstrated that patients with craniofacial malformations are at risk for learning, behavioral, and cognitive deficits [...]“ ([51], p.152)</p> <p>“[...] This has often disguised the specific problems that these children have in relation to adjustment, behavioural problems, self concept, self esteem, self confidence, body image, satisfaction with facial appearance, satisfaction with speech, social life, anxiety and depression, and learning problems.“ ([52], p. 279)</p> <p>“Children with CLP also tend to have higher levels of hostility, negative selfworth, a negative outlook and greater dependence compared with the general population [...]“ ([52], p. 279)</p> <p>“Self perception plays a pivotal role in influencing an individual’s self esteem and psychological adjustment affected by cleft lip and palate anomaly.“ ([53], p. 55)</p> <p>“Cognitively, CL/P children tend to score lower in verbal intelligence testing and have reading, language and memory, learning disabilities. [...]“ ([50], p. 2414)</p>
	Neigung zu geringerem Selbstwertgefühl	<p>“A negative response from outsiders, actual or perceived, may adversely affect self-image. Also physical attractiveness plays an important role in the development and maintenance of self beliefs. [...] These associations between physical beauty and social acceptability indicate the difficulties for cleft lip and palate affected individuals.“ ([53], p. 56)</p> <p>“The general assumption that follows is that children with CLP must experience some kind of psychosocial distress as a result of their condition.“ ([52], p. 274)</p> <p>“A visible scar appears to be of most concern, even to those with speech and hearing difficulties.“ ([52], p. 280)</p>
	Depressionsneigung	<p>„Anxiety, depression, and palpitations were reported about twice as often by subjects with cleft lip and palate compared with controls, and these psychological problems were strongly associated with concerns about appearance, dentition, speech, and desire for further treatment.“ ([53], p. 56)</p> <p>“Anxiety and depression have been reported to be twice as prevalent in adults with CLP compared with normal controls.“ ([52], p. 280)</p>
	Kommunikationsdefizite	<p>“Children with CLP have been shown to have poorer conversational skills compared with controls. Associations have been made between behavioural problems and speech ability among children with CLP. Children with clefts who have normal speech tend to have fewer behavioural problems, as reported by their mothers.“ ([52], p. 280)</p> <p>“A visible scar appears to be of most concern, even to those with speech and hearing difficulties.“ ([52], p. 280)</p> <p>“Conclusions: The CLP group perceived a marked impact of the handicap on their lives concerning global aspects, well-being, and social life.“ ([48], p. 379)</p> <p>“Social contacts may be somewhat limited [...] and society may not be quite ready to accept people with notable differences in appearance.“ ([48], p. 380)</p> <p>“Functional and social-emotional well-being are reported to decrease their oral health-related quality of life, and the decrease is significantly greater in the 15- to 18-year-old subjects than in younger children with orofacial clefts.“ ([47], p. 548)</p>

		<p>"As such, they often have difficulty with speech articulation which if severe enough has the potential to lead to communication disorders. Cognitively, CL/P children tend to score lower in verbal intelligence testing and have reading, language and memory, learning disabilities." ([50], p. 2414)</p>
<b>Eigenschaften von Angehörigen der betroffenen Kinder oder von der Gesellschaft</b>	Eltern haben Einfluss, wie Betroffene die LKG erleben bzw. den Umgang mit LKG	<p>"The attitudes, expectations and degree of support shown by parents can influence a child's perception of their cleft impairment. Parents of children with clefts may be more tolerant of misbehavior in their child and are more likely to spoil their child by being overprotective." ([53], p.55)</p> <p>"Children with CLP tend to see their parents as having more negative feelings and worrying more, and adolescents express a lower degree of perceived parental acceptance." ([52], p. 279)</p> <p>"Interestingly, one study found that parents of children with CLP were significantly more tolerant of behavioural problems in their children when compared with normative data." ([52], p. 280)</p> <p>"Moreover, such parental adjustment has been shown to influence the future wellbeing of the child who is reportedly at risk for reduced quality of life during the school-aged years." ([55], p. 475)</p>
	Eltern verbringen viel Zeit mit NAM-Behandlung	<p>"One of the biggest drawbacks of the NAM appliance is parental compliance. In addition to bringing patients to the office for weekly adjustments, parents and caregivers assume the responsibility of daily care for the appliance. The responsibility of cleaning, taping, and maintaining the appliance is a large task considering these families are under psychological stress, having just undergone the birth of a child with a significant orofacial defect. Compliance issues were of great concern, with an estimated incidence of 30% for broken appointments and an estimated incidence of 26% for removal of the NAM appliance by the tongue, according to 1 study. [...]" ([44], p. 259)</p> <p>"As with any orthodontic treatment, broken appointments often result in prolonged treatment or compromised final outcomes and may result in additional surgeries. NAM therapy is timeconsuming to the families, in some cases requiring hours of travel to craniofacial centers each week and extended time spent in the waiting area. Successful therapy involves a considerable commitment on the part of parents/caregivers. They must be properly educated and motivated about NAM treatment, [...]" ([49], p. 525)</p>
	Mangelnde Bereitschaft der Gesellschaft, Menschen mit LKG zu akzeptieren	<p>"Social contacts may be somewhat limited [...] and society may not be quite ready to accept people with notable differences in appearance." ([48], p. 380)</p> <p>"The results indicate that the CLP patients thought having a CLP gave them specific problems concerning social acceptance." ([48], p. 380)</p> <p>"Psychosocially, they endure multiple medical appointments and surgeries and stigma associated with their facial appearance." ([50], p. 2414)</p>
<b>Soziale Folgen/Auswirkungen</b>		
<b>Unterkategorie</b>	<b>Konkreter sozialer Aspekt</b>	<b>Zitat</b>
<b>Patientenspezifische Folgen / Auswirkungen</b>	Geringere Bildung und Integration	<p>"Differences have been establish between young people with CLP and controls, such as those with CLP dropping out of school more frequently and being less likely to belong to clubs and societies [...]. A larger proportion of young people with CLP indicate no aspiration for further education when compared with controls, and they are more frequently unemployed with a significantly lower income aspiration than controls" ([52], p. 280)</p> <p>"The experience of restricted social relations among adults with repaired CLP has also been found in other studies [...]" ([48], p.384)</p> <p>"The CLP group had a significantly lower educational level (x2 5 7.73) and a significantly higher frequency of unemployment [...]" ([48], p. 382)</p>
	Seltener oder spätere Heirat	<p>„Fewer adults with CLP marry [...], and even when they do, marriage occurs later in life [...]. Childless marriage occur more frequently in subjects with clefts than among controls [...]" ([52], p. 280)</p> <p>"Peter and Chinsky's (1974) survey found some interpersonal difficulties, including later marriages and less marital satisfaction in the CLP group, compared with controls." ([48], p. 380)</p>
	Seltener oder späteres Kinderkriegen	"Adults with CLP were less likely to have children or to have them later in life." ([48], p. 380)
	Geringere Lebensqualität	<p>„They found a lower QL in the patient group, compared with nonfacially disfigured adults." ([48], p. 380)</p> <p>"Adolescence is a difficult time for all young adults but especially if they have orofacial clefts. This special group of patients has already experienced multiple surgical procedures and nose and lip revisions. Speech may have deteriorated with velopharyngeal incompetency and the quality of life and social interactions impacted." ([47], p. 548)</p>

		<p>“Outcome measures of oral health–related quality of life of people with orofacial clefts have demonstrated significant psychological and social burdens.” ([47], p. 548)</p>
	Fokussierung auf LKG, Ausblenden anderer Eigenschaften	<p>„I want us all to really focus on just [my son] and his development as a baby and not just his cleft.” ([55], p. 478)</p>
	Höhere Scheidungsrate der Eltern	<p>“The impact of having a child with cleft not only affects the parents but the entire family unit, and the existence of a chronic condition, such as cleft, has the potential to profoundly disrupt the family system. In fact, one study found that divorce rates are higher in families having children with craniofacial anomalies compared with a control group.” ([55], p. 640)</p> <p>“When families experience a state of crisis (i.e., when demands significantly exceed capabilities), they respond in ways that either foster (resilience) or weaken (vulnerability) family functioning. The birth and care of a child with CLP can be such a crisis.” ([55], p. 475)</p>
<b>Interventions-spezifische Folgen / Auswirkungen</b>	Bindung zwischen Kind und Eltern	<p>„Some evidence suggests that having a child with a cleft may have a detrimental effect on parent-child interactions. For example, compared with controls, Murray found that mothers of children with a cleft had less maternal sensitivity toward their children at 2 months of age; additionally, mothers whose children had late surgical repairs were less positively involved and looked at their children less than controls did.” ([55], p. 641)</p> <p>“Causing their child physical discomfort could negatively impact parent-child bonding.” ([56], p. 645)</p> <p>“Yet, some evidence suggests that having a child with a chronic condition can also foster resilience and positive adjustment in parents.” ([55], p. 474)</p> <p>“I think I’ve gotten closer to him [due to NAM]. I feel like I know him a lot better and what he likes, and what he doesn’t like, and stuff like that.’ Likewise, another CG stated, ‘There’s a bonding experience there, you’re in it together.’” ([56], p. 644)</p> <p>“Experiences like these were uncommon, however, and many CGs reported that the NAM actually increased their bonding with their children. Feeling close to their children helped foster a positive parental identity for the CGs.” ([56], p. 645)</p>
	Emotionaler Stress / Druck der Eltern	<p>“Beyond coping with the reality of having a child who is not “normal,” parents must also endure the added care associated with CLP and other chronic conditions, which is reportedly associated with parental stress.” ([56], p. 640)</p> <p>“This increased caretaking burden is reportedly associated with higher levels of depression and anxiety.” ([55], p. 474)</p> <p>“Parental stress also decreased once they saw improvement in their child’s cleft, which made them feel like NAM was working and the burden of care associated with NAM was ‘worth it.’” ([55], p. 478)</p> <p>“However, other CGs claimed their child’s cleft had either no effect or a positive effect on their family functioning.” ([55], p. 480)</p> <p>“At baseline when demands were high, NAM CGs had elevated levels of stress and lower levels of family functioning. Over time, however, their stress decreased and their family functioning improved, which is likely due to coping strategies, including the ability to actively participate in their child’s treatment, a strategy not available for the traditional care CGs.” ([55], p. 480)</p>
	Gefühl, in die Behandlung einbezogen zu sein	<p>„The CGs felt better about themselves as parents because they were able to successfully complete NAM and give their child (what they perceived to be) the best possible treatment and outcome. Feeling in control of their child’s care ultimately helped them cope with their child’s cleft.” ([56], p. 645)</p>
	Erleben von sozialer Gemeinschaft (z. B. im Wartezimmer)	<p>“Families of children with cleft were also a valuable source of support for many CGs. This finding was especially true for NAM CGs who often forged friendships in the waiting room during their weekly or biweekly appointments.” ([55], p. 479)</p> <p>“As one NAM CG explained: ‘Making friends, having that weekly Monday appointment was a God send as far as the support system goes because being in the waiting room, you meet other families that are going through the same thing’.” ([55], p. 479)</p> <p>“An observed benefit of the NAM weekly appointments is that CGs have regular contact with and observe other families of children with cleft.” ([56], p. 644)</p> <p>“Most CGs found that seeing other families of children with cleft helped motivate them to continue NAM.” ([56], p. 644)</p> <p>“Families shared tips about feeding (e.g., which bottles and nipples work best and where to find them), tape removal (e.g., using olive oil to help remove base tapes), dealing with irritated skin (e.g., using particular creams to help heal skin irritated from tape removal), and so forth.” ([56], p. 645)</p>

### **A5.3 Rechtliche Aspekte**

#### **A5.3.1 Recherche zu rechtlichen Aspekten der zu bewertenden Technologie**

Bei einer Darstellung und Bewertung der rechtlichen Situation werden zunächst die einschlägigen Gesetze und Normen in den Blick genommen. Anschließend werden zur Erläuterung der Normen die relevanten Kommentierungen herangezogen. Diese ermöglichen wiederum das Auffinden der zentralen Urteile sowie weiterer Literatur; insbesondere geht aus den Kommentierungen regelmäßig hervor, was sich in der jeweiligen Literatur konkret findet und welche Ansichten jeweils vertreten werden, weshalb sie bereits spezifisch ausgewählt werden kann. Überdies erfolgt dann gerade mit Blick auf die Literatur eine gewisse Auswahl danach, ob die entsprechenden Zeitschriften anerkannt sind, die Autoren als Sachverständige auf dem jeweiligen Gebiet bekannt sind und ob sich die Publikation gerade auf die jeweils zu behandelnde Frage bezieht. Für die hier zu behandelnden einordnenden Fragen war eine Heranziehung von einschlägigen Kommentaren zu verschiedenen Büchern des SGB, zum BGB und StGB bereits zielführend.

In der Rechtswissenschaft werden die Gesetze und Normen unter Anwendung der juristischen Methodik – Auslegung mit Blick auf Grammatik, Systematik, Gesetzgebungsprozess bzw. -geschichte und Telos – und mit Unterstützung der gerade dargestellten Literatur auf den konkreten Einzelfall angewandt. Dies erfolgte auch hier, wobei gerade auf die Aspekte des bereits erwähnten Leitfadens eingegangen wurde.

Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.3.

#### **A5.3.2 Identifizierte rechtliche Aspekte**

##### **A5.3.2.1 Informierte Einwilligung in die Behandlung mit der NAM-Methode durch die zur Einwilligung Berechtigten**

###### **Ärztliche Heilbehandlung, Behandlungsvertrag - §§ 630a BGB ff.**

Bei dem Einsatz der NAM-Methode handelt es sich um eine ärztliche Heilbehandlung, da die Maßnahme medizinisch indiziert ist. Zwischen den Beteiligten bzw. ihren Vertreterinnen und Vertretern wird ein Behandlungsvertrag abgeschlossen. Die sich daraus ergebenden Pflichten sind in §§ 630a ff. BGB geregelt; neben der Pflicht zur versprochenen Behandlung und zur entsprechenden Vergütung schließt das unter anderem die Pflicht des Behandelnden ein, die Einwilligung des Patienten / der Patientin einzuholen, § 630d Abs. 1 S. 1 BGB. Voraussetzung einer wirksamen Einwilligung ist, dass der Patient / die Patientin oder der zur Einwilligung Berechtigte nach § 630e Abs. 1 bis Abs. 4 BGB aufgeklärt wurde, § 630d Abs. 2 BGB. Dazu gehört neben der Aufklärung über bekannte Risiken und Nebenwirkungen ggf. auch eine Aufklärung darüber, dass es sich um eine in der Erprobung befindliche Methode handelt. Ist der Patient / die Patientin selbst nicht einwilligungsfähig, ist für die Erklärung der Einwilligung

der Berechtigte – regelmäßig die Eltern als gesetzliche Vertreterinnen und Vertreter – zuständig. Unter welchen Bedingungen Minderjährige als einwilligungsfähig anzusehen sind, ist in Rechtspraxis und -wissenschaft nach wie vor umstritten. Da die NAM-Methode allerdings bei Kindern unter einem Jahr und damit Säuglingen zum Einsatz kommt, liegt weder eine Fähigkeit zum Abwägen von Risiken und Nutzen, noch Geschäftsfähigkeit nach dem BGB vor, sodass es nach allen Ansichten der Einwilligung der Sorgeberechtigten und damit in aller Regel beider Elternteile bedarf. Auch diese müssen nach Maßgabe des § 630e BGB vor einer wirksamen Einwilligung aufgeklärt werden.

### **Körperverletzung - § 223 StGB**

Da die NAM-Methode mittels Druck- und Dehnkräften auf die Kieferelemente des Kleinkindes einwirkt, ist nicht auszuschließen, dass das Kind an hierdurch bedingten Schmerzen leidet, sodass jedenfalls eine körperliche Misshandlung und damit eine grundsätzlich strafbare Körperverletzung im Sinne des § 223 Abs. 1 StGB vorliegen kann. Eine Strafbarkeit entfällt jedoch dann, wenn in den Eingriff wirksam eingewilligt wurde. Weil Säuglinge wie erläutert noch nicht einwilligungsfähig sind, bedarf es auch hier der Einwilligung der Sorgeberechtigten, regelmäßig beider Elternteile. Um dem Selbstbestimmungsrecht sowie dem Recht auf körperliche Unversehrtheit des Säuglings umfassend Rechnung zu tragen, setzt die Einwilligung voraus, dass über den Verlauf der Behandlung, ihre Erfolgsaussichten, Risiken und mögliche Behandlungsalternativen mit wesentlich anderen Belastungen, Chancen und Gefahren aufgeklärt wird. Eine unzureichende Aufklärung kann also neben zivilrechtlichen Ausgleichspflichten sogar eine Strafbarkeit nach sich ziehen.

#### **A5.3.2.2 Marktzulassung der NAM-Behandlungsapparatur**

Die NAM-Behandlungsapparatur besteht aus einer individuell angefertigten Kieferplatte mit einem Nasenelement (sogenannter Nasensteg).

Rechtlich ist diese Apparatur als Medizinprodukt im Sinne des MPG zu qualifizieren. Was ein Medizinprodukt ist, ergibt sich aus § 3 MPG. Hierunter fallen unter anderem alle einzeln oder miteinander verbunden verwendete Vorrichtungen, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen zum Zwecke der Behandlung von Behinderungen zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, § 3 Nr. 1 b) MPG. Somit sind auf die Apparatur alle Regeln des MPG anwendbar, auch bezüglich Marktzulassung. Überdies ist zu beachten, dass die Behandlungsapparatur individuell für den Säugling angefertigt und nicht nur auf dessen Mund-, Nasen- und Rachenraum angepasst wird. Aus diesem Grund handelt es sich um eine so genannte Sonderanfertigung nach § 3 Nr. 8 MPG. Für diese gelten spezielle Regelungen.

Zu beachten sind die grundlegenden Anforderungen nach § 7 MPG. Das Produkt muss gesetzlich vorgesehene Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen. Der Hersteller muss insbesondere den Anforderungen des § 7 Abs. 5 MPV Rechnung tragen, d. h. es müssen spezifische Erklärungen ausgestellt und Dokumentationen vorgenommen werden. Da die Apparatur länger als 30 Tage im Mundbereich verbleibt und in Mund und Nase des Säuglings eindringt, handelt sich außerdem um ein langzeitiges, invasives Produkt. Für derartige Produkte gilt die Regel 5 des Anhangs IX der Richtlinie 93/42/EWG. Sie ist entsprechend der Klassifikationskriterien dieses Anhangs der Risikoklasse IIa zuzuordnen. Somit greift insofern bezüglich Erklärungen und Dokumentation konkret § 7 Abs. 5 S. 1 HS. 2 MPV. Sonderanfertigungen werden nach § 6 Abs. 1 MPG ohne CE-Kennzeichen in den Verkehr gebracht.

#### **A5.3.2.3 NAM-Methode und klinische Studien**

Da die NAM-Behandlungsapparatur als Sonderanfertigung wie dargelegt keiner CE-Kennzeichnungspflicht unterliegt, bedarf es vor dem Inverkehrbringen nicht der Durchführung einer klinischen Prüfung. Das schließt jedoch die Durchführung einer solchen Studie nicht aus, etwa zum Zwecke der Weiterentwicklung bzw. der Sammlung von Daten. In diesem Fall sind neben den allgemeinen Voraussetzungen der §§ 19 ff. MPG die besonderen Regeln für Sonderanfertigungen zu beachten, welche sich in Punkt 3.2. des Anhang VIII der Richtlinie 93/42/EWG finden. Zudem ist davon auszugehen, dass die Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer in aller Regel Säuglinge sein werden. Hieran muss die klinische Prüfung angepasst werden, § 20 Abs. 4 MPG. So muss das Medizinprodukt gerade zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein, § 20 Abs. 4 Nr. 1 MPG. Ferner muss die Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen, § 20 Abs. 4 Nr. 2 MPG. Die klinische Prüfung an Erwachsenen darf nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen, § 20 Abs. 4 Nr. 3 MPG. Schließlich muss durch den gesetzlich Vertretenden oder Betreuenden in die Teilnahme der klinischen Studie eingewilligt werden, § 20 Abs. 4 Nr. 4 S. 1 MPG. Die Einwilligung ist nur dann wirksam, wenn der gesetzlich Vertretende über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt wurde, § 20 Abs. 4 Nr. 4 S. 2 MPG. Wenn diese Voraussetzungen beachtet werden, ist eine klinische Prüfung der Methode zulässig.

#### **A5.3.2.4 Sozialversicherungsrechtliche Aspekte der NAM-Methode**

Wie die Behandlung mit der NAM-Methode finanziert wird, ist von mehreren Faktoren abhängig. Maßgeblich ist zunächst der Leistungsträger (Gesetzliche Krankenversicherung, Private Krankenversicherung, Beihilfe oder Selbstzahlender), da sich die erstattbaren Leistungen je nach Träger unterscheiden können. Daneben spielt aber auch die kranken- und pflegeversicherungsrechtliche Klassifikation eine entscheidende Rolle.

Kinder mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte weisen je nach Ausprägung der Fehlbildung jedenfalls eine Behinderung, teilweise eine Schwerbehinderung im Sinne des § 2 SGB IX auf. Somit ist fraglich, ob die Methode als Leistung nach dem SGB V (Gesetzliche Krankenversicherung) oder als Leistung nach dem SGB IX (Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Behinderung) zu kategorisieren ist. Grundsätzlich kommt bei der NAM-Methode als prächirurgische kieferorthopädische Behandlung eine Einordnung sowohl nach § 29 SGB V als auch nach § 42 Abs. 2 Nr. 1 SGB IX in Betracht. Die Differenzierung erfolgt generell danach, ob es sich um eine primär kausal orientierte kurative Versorgung handelt, die auf die Heilung bzw. Linderung der Leiden ausgerichtet ist – dann greift das SGB V – oder ob die Behandlung einem ganzheitlichen Ansatz Rechnung tragen soll, der Funktions- und Fähigkeitsbeeinträchtigungen und deren Folgen für die soziale Teilhabe an der Gesellschaft einbezieht – dann greift das SGB IX. Da die NAM-Methode der Vorbereitung des kieferchirurgischen Eingriffs dient und zu der Spaltverkleinerung führt, ist sie als primär kausal orientiert und damit als kurativ anzusehen. Somit ist die NAM-Methode unter die kieferorthopädischen Maßnahmen des § 29 SGB V zu fassen. Da die LKG eine medizinisch begründete Indikationsgruppe bildet, könnten die entstehenden Kosten prinzipiell mit der Krankenversicherung abgerechnet werden. Voraussetzung hierfür ist nach § 135 SGB V. Da die NAM-Methode als ambulante Maßnahme zu klassifizieren ist und sich deshalb um eine Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode (NUB) im Sinne des § 135 SGB V handelt, ist Voraussetzung hierfür, dass der G-BA eine Empfehlung abgibt über die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung, über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie über die Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern, und schließlich über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

## Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte

Die rechtlichen Aspekte werden in der Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung rechtlicher Aspekte

Rechtlicher Aspekt	Besonderheiten der NAM-Methode	Normen	(Weiterführende) Literatur
Informierte Einwilligung	Säugling / Kleinkind nicht einwilligungsfähig  Einwilligung der Sorgeberechtigten (i. d. R. beide Elternteile)	Zivilrechtlich: §§ 630a BGB, 630d Abs. 1 S. 1 BGB, 630d Abs. 2 BGB, 630e Abs. 1- Abs. 4 BGB  Strafrechtlich: § 223 StGB	[57-62]
Marktzulassung nach MPG	Sonderanfertigung  Langzeitiger Einsatz sowie auf Grund des Eindringens in Mund und Nase invasiv - Risikoklasse IIa	§§ 3 Nr. 1 b) MPG, 3 Nr. 8 MPG, 6 Abs. 1 MPG, 7 MPG, 12, MPG, 7 Abs. 5 MPV, Anhang IX der RL 93/42/EWG	[63,64]
Klinische Studien	Sonderanfertigung  Säugling / Kleinkind nicht einwilligungsfähig  Besonderheiten der Durchführung klinischer Prüfungen mit Minderjährigen	§§ 19 ff. MPG, 20 Abs. 4 MPG, Anhang VIII der RL 93/42/EWG	[65]
Sozialversicherungsrecht	In der Regel als kurative Maßnahme zu begreifen  Übernahme der Maßnahme durch GKV von Votum des G-BA abhängig	§§ 2 SGB IX, 42 Abs. 2 Nr. 1 SGB IX; §§ 29 SGB V, 135 SGB V	[66,67]

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; BGB: Bürgerliches Gesetzbuch; EWG: Europäische Wirtschaftsgemeinschaft, MPG: Medizinproduktegesetz; SGB: Sozialgesetzbuch; StGB: Strafgesetzbuch

## A5.4 Organisatorische Aspekte

### A5.4.1 Recherche zu organisatorischen Aspekten der zu bewertenden Technologie

Für die Aufarbeitung organisatorischer Aspekte wurde eine orientierende Recherche durchgeführt. Bei dieser wurden die in der Nutzenbewertung, gesundheitsökonomischen sowie ethischen Bewertung identifizierten Quellen nach Aussagen organisatorischen Argumenten und Aspekten der NAM-Behandlung gesichtet und durch eine Internetrecherche nach Organisationsaspekten der NAM-Behandlung ergänzt. Die Zitate der relevanten Publikationen finden sich in Abschnitt A9.3.4.

### A5.4.2 Identifizierte organisatorische Aspekte

In Tabelle 29 sind die identifizierten organisatorischer Implikationen von Technologien entsprechend der Strukturierung nach Perleth 2014 [13] dargestellt.

Tabelle 29: Informationsaufbereitung zu den identifizierten organisatorischen Aspekten

	Leitfrage	Erläuterungen mit Quellenangabe
Einfluss auf Voraussetzungen der Leistungserbringung	Änderung des Ortes der medizinischen Versorgung	Möglicherweise: Die für die NAM-Behandlung ausgewiesenen kieferorthopädisch Behandelenden müssen nicht zwangsläufig dem LKG-Spalten-Team angehören, sondern könnte auch in einer Praxis niedergelassen sein (Betroffen-/ Sachverständigenangaben).
	Änderungen bei den Qualifikationsanforderungen für die Leistungserbringer / zusätzliches oder reduziertes Personal	JA: Zusätzliche kieferorthopädische Expertise / kieferorthopädisch orientiertes zahntechnisches Labor für die Herstellung und Adaptation der NAM-Apparatur erforderlich (Sachverständigenangaben).
	Änderungen bei den Anforderungen an Personal, Material und Organisation der Leistungserbringung (Strukturqualität)	JA: Die NAM-Therapie erfolgt zusätzlich zu den bestehenden Maßnahmen. Zusätzliche kieferorthopädische Leistungen müssen erbracht werden (Personal, zahntechnisches Labor, Material) sowie in den Behandlungsablauf integriert werden (ca. 1 zusätzlicher Kontrolltermin pro Woche). ([14], [25], Sachverständigenangaben)
Einfluss auf Prozesse	Alternative Technologien für dieselbe Fragestellung	Keine
	Nutzung von Gesundheitsleistungen / Ressourcen	JA: Ressourcen im Bereich der Kieferorthopädie und zahntechnischem Labor sowie Terminkoordination müssen genutzt werden (Sachverständigenangaben).
	Kommunikations- und Kooperationsformen	JA: Zusätzlich ca. 1 Kontrolltermin pro Woche muss sowohl mit den verschiedenen Leistungserbringern als auch den Betreuungspersonen der Kinder mit LKG-Spalte koordiniert werden ([25], Sachverständigenangaben).
Weitere Aspekte	Interessengruppen	JA: Kieferorthopädisch Behandelnde (Sachverständigenangaben)
	Akzeptanz	JA: zusätzlicher Aufwand für betroffene Kinder und Betreuungspersonen sowie kieferorthopädisch Behandelende ([25], Betroffenenangaben, Sachverständigenangaben)
	Planung von Kapazitäten, Investitionen	JA: Ausweitung der kieferorthopädischen Behandlungs- und Laborkapazitäten (Sachverständigenangaben)

## **A6 Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Basisbericht**

Insgesamt wurden 2 Stellungnahmen zum vorläufigen Basisbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des vorläufigen Basisberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente werden im Folgenden diskutiert. Es wurden in den Stellungnahmen vor allem übergeordnete Punkte, z. B. zu methodischen Vorgehensweisen des Instituts und rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Die Stellungnahmen werden in den nachfolgenden Abschnitten A6.1 bis A6.2 gewürdigt.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des HTA-Berichts gegenüber dem vorläufigen Basisbericht, die sich unter anderem durch die Anhörung zum vorläufigen Basisbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

### **A6.1 Verwendung einer Gaumenplatte in der gesundheitsökonomischen Studie Patel 2015**

1 Stellungnahme merkt in Bezug auf die Aussage im Bericht, dass in der Studie die NAM-Therapie anscheinend einer Behandlung ganz ohne Einsatz einer Gaumenplatte gegenübergestellt wurde, an, dass alle Patienten eine „primary lip and nasal reconstruction performed by the same surgeon“ erhalten haben.

Diese Aussage steht nicht im Widerspruch zur Aussage im Bericht, dass bei der Kontrollgruppe nicht nur keine NAM (Gaumenplatte plus Nasensteg) Vorbehandlung, sondern offensichtlich gar keine Gaumenplatte als kieferorthopädische Vorbehandlung eingesetzt wurde. Nach nochmaliger Durchsicht der Studie konnten weiterhin keine Hinweise darauf gefunden werden, dass bei der Kontrollgruppe doch eine Gaumenplatte eingesetzt wurde.

### **A6.2 Variabilität der Spaltfehlbildungen**

In 1 Stellungnahme wurde angemerkt, dass die hohe Variabilität von Spaltfehlbildungen im Bericht nicht ausreichend erwähnt und nicht in die Suchkriterien der Studien bzw. in die Analyse und Interpretation eingeflossen sei.

Es ist zweifellos richtig, dass es eine hohe Variabilität der LKG-Spalten gibt. Die Variabilität der Spaltbildungen wird im Hintergrundkapitel erwähnt, hat aber keine Auswirkungen auf die Suchkriterien und Interpretation der Ergebnisse, da alle in den Studien aufgeführten Spalttypen einbezogen werden. Es gibt Zentren und Studien, die NAM auch bei nicht vollständiger Spaltbildung anwenden. Die weiteren angeführten Zahlen der Stellungnahme stehen nicht im Widerspruch mit dem Bericht, sind aber auch nicht Zielsetzung des Berichts.

## A7 Literatur

1. Daratsianos N, Mangold E, Martini M. Orofaziale Spalten. Zahnmedizin up2date 2014; 8 (4): 391-424.
2. Shaye D. Update on outcomes research for cleft lip and palate. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 22(4): 255-259.
3. Daratsianos N. Neue Methode verhindert eine schiefe Nase. Management & Krankenhaus 2010; 10: 10.
4. N. N. Neue Op-Methode bei Kiefer-Gaumen-Spalte [online]. [Zugriff: 22.01.2018]. (Ärzte Zeitung). URL: [https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett\\_und\\_weichteilkrankheiten/article/612218/neue-op-methode-kiefer-gaumen-spalte.html?sh=2272&h=1085981594](https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/skelett_und_weichteilkrankheiten/article/612218/neue-op-methode-kiefer-gaumen-spalte.html?sh=2272&h=1085981594).
5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Aktuelle Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden für 2015 [online]. [Zugriff: 19.01.2018]. URL: [http://www.deutsche-casemix-konferenz.de/Aktuelles/Aktuelle Aufstellung der Informationen nach 6 Abs. 2 KHEntgG fuer neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden fuer 2015](http://www.deutsche-casemix-konferenz.de/Aktuelles/Aktuelle_Aufstellung_der_Informationen_nach_6_Abs._2_KHEntgG_fuer_neue_Untersuchungs-_und_Behandlungsmethoden_fuer_2015).
6. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics New York: Oxford University Press; 2009.
7. Kahass H, Strech D, Mertz M. Ethical issues in obesity prevention for school children: A systematic qualitative review. International Journal of Public Health 2017; 62(9): 981-988.
8. Strech D, Marckmann G (Ed). Public Health Ethik. Lit-Verlag, Berlin/Münster; 2010.
9. Hofmann B, Droste S, Oortwijn W, Cleemput I, Sacchini D. Harmonization of ethics in health technology assessment: a revision of the Socratic approach. Int J Technol Assess Health Care 2014; 30(1): 3-9.
10. Gerhardus A, Stich AK. Die Bewertung sozio-kultureller Aspekte im HTA. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Lühmann D, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 312-320.
11. Mozygemba K, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Pfadenhauer L, Van der Wilt G, Gerhardus A. Guidance to assess socio-cultural aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 04.04.2017]. URL: [http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
12. Brönneke JB, Hofmann B, Bakke Lysdal K, Van der Wilt G, Buchner B. Guidance to assess legal aspects [online]. In: Lysdahl KB, Mozygemba K, Burns L, Chilcott JB, Brönneke JB, Hofmann B (Ed). Guidance for assessing effectiveness, economic aspects, ethical aspects, socio-cultural aspects and legal aspects in complex technologies. 01.02.2016 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: [http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP\\_Guidance-INTEGRATE-HTA\\_Nr.3\\_FINAL.pdf](http://www.integrate-hta.eu/wp-content/uploads/2016/08/IPP_Guidance-INTEGRATE-HTA_Nr.3_FINAL.pdf).
13. Perleth M, Gibis B, Velasco Garrido M, Zentner A. Organisationsstrukturen und Qualität. In: Perleth M, Busse R, Gerhardus A, Gibis B, Zentner A (Ed). Health Technology Assessment: Konzepte, Methoden, Praxis für Wissenschaft und Entscheidungsfindung. Berlin: Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2014. S. 265-279.

14. Bennun RD, Perandones C, Sepiarsky VA, Chantiri SN, Aguirre MI, Dogliotti PL. Nonsurgical correction of nasal deformity in unilateral complete cleft lip: a 6-year follow-up. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1999; 104(3): 616-630.
15. Punga R, Sharma SM. Presurgical orthopaedic nasoalveolar molding in cleft lip and palate infants: a comparative evaluation of cases done with and without nasal stents. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12(3): 273-288.
16. Ceron-Zapata AM, Lopez-Palacio AM, Rodriguez-Ardila MJ, Berrio-Gutierrez LM, De Menezes M, Sforza C. 3D evaluation of maxillary arches in unilateral cleft lip and palate patients treated with nasoalveolar moulding vs. Hotz's plate. *Journal of Oral Rehabilitation* 2016; 43(2): 111-118.
17. Broder HL, Flores RL, Clouston S, Kirschner RE, Garfinkle JS, Sischo L et al. Surgeon's and Caregivers' Appraisals of Primary Cleft Lip Treatment with and without Nasoalveolar Molding: A Prospective Multicenter Pilot Study. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2016; 137(3): 938-945.
18. Abbott MM, Meara JG. Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? *Plastic & Reconstructive Surgery* 2012; 130(3): 659-666.
19. Maillard S, Retrouvey JM, Ahmed MK, Taub PJ. Correlation between Nasoalveolar Molding and Surgical, Aesthetic, Functional and Socioeconomic Outcomes Following Primary Repair Surgery: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* 2017; 8(3): e2.
20. Uzel A, Alparlan ZN. Long-term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2011; 48(5): 587-595.
21. van der Heijden P, Dijkstra PU, Stellingsma C, van der Laan BF, Korsten-Meijer AG, Goorhuis-Brouwer SM. Limited evidence for the effect of presurgical nasoalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2013; 131(1): 62e-71e.
22. Rodman RE, Tatum S. Controversies in the Management of Patients with Cleft Lip and Palate. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2016; 24(3): 255-264.
23. Patel PA, Rubin MS, Clouston S, Lalezaradeh F, Brecht LE, Cutting CB et al. Comparative Study of Early Secondary Nasal Revisions and Costs in Patients With Clefts Treated With and Without Nasoalveolar Molding. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26(4): 1229-1233.
24. Lee CT, Garfinkle JS, Warren SM, Brecht LE, Cutting CB, Grayson BH. Nasoalveolar molding improves appearance of children with bilateral cleft lip-cleft palate. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2008; 122(4): 1131-1137.
25. Shay PL, Goldstein JA, Paliga JT, Wink J, Jackson OA, Low D et al. A Comparative Cost Analysis of Cleft Lip Adhesion and Nasoalveolar Molding before Formal Cleft Lip Repair. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2015; 136(6): 1264-1271.
26. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 21.09.2017]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf).
27. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.

28. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94(3): 361-366.
29. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
30. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): May patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
31. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
32. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
33. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events: add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116.
34. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2015.
35. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29(2): 117-122.
36. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA HTA adaptation toolkit: work package 5; version 5 [online]. 10.2011 [Zugriff: 28.03.2017]. URL: [http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA\\_adptation\\_toolkit\\_2011%20version%205.pdf](http://www.eunetha.eu/sites/default/files/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf).
37. Cairo University. Efficiency of Novel Nasoalveolar Molding Method on Parents' Satisfaction in Unilateral Cleft Infants [online]. In: CTgov, 02.03.2018. [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02845193>.
38. Alexandria University. Nasoalveolar Molding for Egyptian Cleft Lip Palate Infants [online]. In: CTgov, 02.03.2018. [Zugriff: 14.05.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029195>.
39. Molstedt K. Treatment outcome in cleft lip and palate: issues and perspectives. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1999; 10(2): 225-239.
40. Berkowitz S. Ethical issues in the case of surgical repair of cleft palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1995; 32(4): 271-276.
41. Murken J. Ethische Probleme im Kontext genetischer Beratung und Diagnostik. *Internist* 1999; 40: 286-293.
42. Matthews MS. 2002. The Cleft Palate-Craniofacial Journal Beyond Easy Answers: The Plastic Surgeon and Prenatal Diagnosis; 39(2): 179-182.
43. Le Dref G, Grollemund B, Danion-Grilliat A, Weber J-C. Medicine, Health Care and Philosophy 16 Towards a new procreation ethic: the exemplary instance of cleft lip and palate: 365-375.
44. Rodman RE, Tatum S. Controversies in the Management of Patients with Cleft Lip and Palate. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 24 2016; (3): 255-264.

45. Punga R, Sharma SM. Presurgical Orthopaedic Nasoalveolar Molding in Cleft Lip and Palate Infants: A Comparative Evaluation of Cases Done With and Without Nasal Stents. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* 2013; 12(3): 273-288.
46. Rau A, Ritschl LM, Mücke T, Wolff K-D, Loeffelbein DJ. Nasoalveolar Molding in Cleft Care – Experience in 40 Patients from a Single Centre in Germany. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0118103.
47. Vig KWL, Mercado AM. Overview of orthodontic care for children with cleft lip and palate, 1915-2015. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2015; 148(4): 543-556.
48. Marcusson A, Akerlind I, Paulin G. Quality of Life in Adults With Repaired Complete Cleft Lip and Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2001; 38(4): 379-385.
49. Levy-Bercowski D, Abreu A, DeLeon E, Looney S, Stockstill J, Weiler M et al. Complications and solutions in presurgical nasoalveolar molding therapy. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2009; 46(5): 521-528.
50. Hopkins EE, Gazza E, Marazita ML. Parental experience caring for cleft lip and palate infants with nasoalveolar moulding. *Journal of Advanced Nursing* 2016; 72(10): 2413-2422.
51. Strauss RP, Broder H. Directions and issues in psychological research and methods as applied to cleft lip and palate and craniofacial anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1991; 28: 150–156.
52. Hunt O, Burden D, Hepper P, Johnston C. The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. *European Journal of Orthodontics* 2005; 27: 274–285.
53. De Sousa A, Devare S, Ghanshani J. Psychological issues in cleft lip and cleft palate. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgery* 2009; 14(2): 55-58.
54. Woo AS. Evidence-Based Medicine: Cleft Palate. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2017; 139(1): 191e-203e.
55. Sischo L, Clouston SAP, Phillips C, Broder HL. Caregiver Responses to Early Cleft Palate Care: A Mixed Method Approach. *Health Psychology* 2016; 35(5): 474-482.
56. Sischo L, Broder HL, Phillips C. Coping With Cleft: A Conceptual Framework of Caregiver Responses to Nasoalveolar Molding. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2015; 52(6): 640-650.
57. Spickhoff, Spickhoff. BGB § 630a. 2014.
58. MüKoBGB, Wagner. BGB § 630a. 2016.
59. MüKoStGB, (Hardtung) J. StGB § 223 Rn. 45-55. 2017.
60. Spickhoff, Knauer, Brose. StGB § 223 BGH. 2014.
61. NJW. 1533. 1989.
62. NJW. 1088 ff. 2011.
63. Spickhoff, Lücker. MPG § 3. 2014.
64. Spickhoff, Lücker. MPG § 12. 2014.
65. Spickhoff, Listl. MPG § 20. 2014.
66. Regelin S. SGB V, § 135. . In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.
67. Nebendahl M. SGB V, § 29. In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.
68. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA Joint Action 2: work package 8; HTA core model; version 3.0 [online]. 25.01.2016 [Zugriff: 03.08.2016]. URL: <https://mek.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel3.0.pdf>.

## A8 Topics des EUnetHTA Core Models

Das European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) ist ein Netzwerk europäischer HTA-Agenturen. EUnetHTA fördert den Austausch von HTA-Information zwischen den Mitgliedern und hat zu diesem Zweck das Core-Model [68] entwickelt. Auch das IQWiG ist Mitglied des Netzwerks.

Um den Leser des vorliegenden HTA-Berichts das Auffinden von Informationen zu den übergeordneten Domänen des EUnetHTA Core Model zu erleichtern, wird in der folgenden Übersicht dargestellt in welchen Abschnitten des vorliegenden HTA-Bericht sich entsprechende Informationen finden (Tabelle 30). Für die Darstellung der Topics werden die Originalbezeichnungen der Domänen des Core Models verwendet.

Tabelle 30: Domänen des EUnetHTA Core Models

<b>EUnetHTA-Domäne</b>	<b>Informationen in den Abschnitten</b>
Health Problem and Current Use of the Technology (CUR)	<b>Hintergrund</b> Kapitel 1
Description and technical characteristics of technology (TEC)	
Safety (SAF)	<b>Nutzenbewertung</b> Abschnitt 3.1; Kapitel 4; Abschnitt A2.1; Kapitel A3
Clinical Effectiveness (EFF)	
Costs and economic evaluation (ECO)	<b>Gesundheitsökonomische Bewertung</b> Abschnitt 3.2; Kapitel 5; Abschnitt A2.2; Kapitel A4
Ethical analysis (ETH)	<b>Ethische Aspekte</b> Abschnitt 3.3; Abschnitt 6.1; Abschnitt 6.5; Abschnitt A2.3; Abschnitt A5.1
Patients and Social aspects (SOC)	<b>Soziale Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.2; Abschnitt 6.5; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.2
Legal aspects (LEG)	<b>Rechtliche Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.3; Abschnitt 6.5; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.3
Organisational aspects (ORG)	<b>Organisatorische Aspekte</b> Abschnitt 3.4; Abschnitt 6.4; Abschnitt 6.5; Abschnitt A2.4; Abschnitt A5.4

## A9 Studienlisten

### A9.1 Studienlisten Nutzenbewertung

#### A9.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Bennun RD, Perandones C, Sepliarsky VA, Chantiri SN, Aguirre MI, Dogliotti PL. Nonsurgical correction of nasal deformity in unilateral complete cleft lip: a 6-year follow-up. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1999; 104(3): 616-630.

Broder HL, Flores RL, Clouston S, Kirschner RE, Garfinkle JS, Sischo L et al. Surgeon's and Caregivers' Appraisals of Primary Cleft Lip Treatment with and without Nasoalveolar Molding: A Prospective Multicenter Pilot Study. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2016; 137(3): 938-945.

Ceron-Zapata AM, Lopez-Palacio AM, Rodriguez-Ardila MJ, Berrio-Gutierrez LM, De Menezes M, Sforza C. 3D evaluation of maxillary arches in unilateral cleft lip and palate patients treated with nasoalveolar moulding vs. Hotz's plate. *Journal of Oral Rehabilitation* 2016; 43(2): 111-118.

Punga R, Sharma SM. Presurgical orthopaedic nasoalveolar molding in cleft lip and palate infants: a comparative evaluation of cases done with and without nasal stents. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12(3): 273-288.

#### A9.1.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Abbott MM, Meara JG. Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? *Plastic & Reconstructive Surgery* 2012; 130(3): 659-666.

2. Maillard S, Retrouvey JM, Ahmed MK, Taub PJ. Correlation between Nasoalveolar Molding and Surgical, Aesthetic, Functional and Socioeconomic Outcomes Following Primary Repair Surgery: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* 2017; 8(3): e2.

3. Niranjane PP, Kamble RH, Diagavane SP, Shrivastav SS, Batra P, Vasudevan SD et al. Current status of presurgical infant orthopaedic treatment for cleft lip and palate patients: A critical review. *Indian J Plast Surg* 2014; 47(3): 293-302.

4. Uzel A, Alparslan ZN. Long-term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2011; 48(5): 587-595.

5. van der Heijden P, Dijkstra PU, Stellingsma C, van der Laan BF, Korsten-Meijer AG, Goorhuis-Brouwer SM. Limited evidence for the effect of presurgical nasoalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2013; 131(1): 62e-71e.

### **A9.1.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E1**

1. Fedeles J, Jr., Ziak P, Fedeles J. Nasoalveolar molding in complete cleft lip nasal deformity patients. Bratislavske Lekarske Listy 2012; 113(5): 293-297.
2. Singh GD, Levy-Bercowski D, Yanez MA, Santiago PE. Three-dimensional facial morphology following surgical repair of unilateral cleft lip and palate in patients after nasoalveolar molding. Orthodontics & Craniofacial Research 2007; 10(3): 161-166.

#### **Nicht E2**

1. Adali N, Mars M, Petrie A, Noar J, Sommerlad B. Presurgical orthopedics has no effect on archform in unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate-Craniofacial Journal 2012; 49(1): 5-13.
2. Berkowitz S. A multicenter retrospective 3D study of serial complete unilateral cleft lip and palate and complete bilateral cleft lip and palate casts to evaluate treatment: part 1--the participating institutions and research aims. Cleft Palate-Craniofacial Journal 1999; 36(5): 413-424.
3. Durwald J, Dannhauer KH. Vertical development of the cleft segments in infants with bilateral cleft lip and palate: effect of dentofacial orthopedic and surgical treatment on maxillary morphology from birth to the age of 11 months. Journal of Orofacial Orthopedics 2007; 68(3): 183-197.
4. Flinn W, Long RE, Garattini G, Semb G. A multicenter outcomes assessment of five-year-old patients with unilateral cleft lip and palate. Cleft Palate-Craniofacial Journal 2006; 43(3): 253-258.
5. Karling J, Larson O, Leanderson R, Henningsson G. Speech in unilateral and bilateral cleft palate patients from Stockholm. Cleft Palate-Craniofacial Journal 1993; 30(1): 73-77.
6. Konst EM, Weersink-Braks H, Rietveld T, Peters H. An intelligibility assessment of toddlers with cleft lip and palate who received and did not receive presurgical infant orthopedic treatment. Journal of Communication Disorders 2000; 33(6): 483-499; quiz 499-501.
7. Masarei AG, Wade A, Mars M, Sommerlad BC, Sell D. A randomized control trial investigating the effect of presurgical orthopedics on feeding in infants with cleft lip and/or palate. Cleft Palate-Craniofacial Journal 2007; 44(2): 182-193.
8. Millard DR, Latham R, Huifen X, Spiro S, Morovic C. Cleft lip and palate treated by presurgical orthopedics, gingivoperiosteoplasty, and lip adhesion (POPLA) compared with previous lip adhesion method: a preliminary study of serial dental casts. Plastic & Reconstructive Surgery 1999; 103(6): 1630-1644.

9. Pfeifer TM, Grayson BH, Cutting CB. Nasoalveolar molding and gingivoperiosteoplasty versus alveolar bone graft: an outcome analysis of costs in the treatment of unilateral cleft alveolus. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2002; 39(1): 26-29.
10. Robertson NRE. Deciduous occlusion in children with repaired completed clefts of the lip and palate. *BritJOrthodont* 1974; 1(2): 5-10.
11. Ross RB, MacNamera MC. Effect of presurgical infant orthopedics on facial esthetics in complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1994; 31(1): 68-73.
12. Wakami S, Fujikawa H, Ozawa T, Harada T, Ishii M. Nostril suspension and lip adhesion improve nasal symmetry in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS* 2011; 64(2): 201-208.
13. Xu HF, Duan YG, Qiao J, Liao XY, Zheng Q, Shi B. [A preliminary study of the two models treated by presurgical orthopedics compared with early soft palate adhesion method]. *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Stomatology* 2003; 38(3): 176-178.

#### **Nicht E3**

1. Monasterio L, Ford A, Gutierrez C, Tastets ME, Garcia J. Comparative study of nasoalveolar molding methods: nasal elevator plus DynaCleft versus NAM-Grayson in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2013; 50(5): 548-554.
2. Shetty V, Agrawal RK, Sailer HF. Long-term effect of presurgical nasoalveolar molding on growth of maxillary arch in unilateral cleft lip and palate: randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46(8): 977-987.
3. Shetty V, Thakral A, Sreekumar C. Comparison of Early Onset Nasoalveolar Molding With Patients Who Presented for Molding Up to 1 Year of Age. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2016; 74(4): 811-827.
4. Shetty V, Vyas HJ, Sharma SM, Sailer HF. A comparison of results using nasoalveolar moulding in cleft infants treated within 1 month of life versus those treated after this period: development of a new protocol. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2012; 41(1): 28-36.

#### **Nicht E4**

Keine Treffer

#### **Nicht E5**

1. Barillas I, Dec W, Warren SM, Cutting CB, Grayson BH. Nasoalveolar molding improves long-term nasal symmetry in complete unilateral cleft lip-cleft palate patients. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2009; 123(3): 1002-1006.

2. Berkowitz S. The Facial Growth Pattern and the Amount of Palatal Bone Deficiency Relative to Cleft Size Should Be Considered in Treatment Planning. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4(5): e705.
3. Chang CS, Liao YF, Wallace CG, Chan FC, Liou EJ, Chen PK et al. Long-term comparison of the results of four techniques used for bilateral cleft nose repair: a single surgeon's experience. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2014; 134(6): 926e-936e.
4. Chang CS, Por YC, Liou EJ, Chang CJ, Chen PK, Noordhoff MS. Long-term comparison of four techniques for obtaining nasal symmetry in unilateral complete cleft lip patients: a single surgeon's experience. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2010; 126(4): 1276-1284.
5. Clark SL, Teichgraeber JF, Fleshman RG, Shaw JD, Chavarria C, Kau CH et al. Long-term treatment outcome of presurgical nasoalveolar molding in patients with unilateral cleft lip and palate. *Journal of Craniofacial Surgery* 2011; 22(1): 333-336.
6. Gong X, Zhao J, Zheng J, Yu Q. A Digital Assessment of the Maxillary Deformity Correction in Infants With Bilateral Cleft Lip and Palate Using Computer-Aided Nasoalveolar Molding. *J Craniofac Surg* 2017; 28(6): 1543-1548.
7. Isogawa N, Ochiai S, Mito T, Kindaichi J, Ishibashi N, Takagi Y et al. Three-Dimensional Comparison in Palatal Forms Between Modified Presurgical Nasoalveolar Molding Plate and Hotz's Plate Applied to the Infants With Unilateral Cleft Lip and Palate. *Singapore Dental Journal* 2010; 31(1): 36-42.
8. Kinouchi N, Horiuchi S, Yasue A, Kuroda Y, Kawai N, Watanabe K et al. Effectiveness of presurgical nasoalveolar molding therapy on unilateral cleft lip nasal deformity. *Saudi Med J* 2018; 39(2): 169-178.
9. Kornbluth M, Campbell RE, Daskalogiannakis J, Ross EJ, Glick PH, Russell KA et al. Active Presurgical Infant Orthopedics for Unilateral Cleft Lip and Palate: Intercenter Outcome Comparison of Latham, Modified McNeil, and Nasoalveolar Molding. *Cleft Palate Craniofac J* 2018: 1055665618757367.
10. Kozelj V. Experience with presurgical nasal molding in infants with cleft lip and nose deformity. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2007; 120(3): 738-745.
11. Lee CT, Garfinkle JS, Warren SM, Brecht LE, Cutting CB, Grayson BH. Nasoalveolar molding improves appearance of children with bilateral cleft lip-cleft palate. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2008; 122(4): 1131-1137.
12. Liang Z, Yao J, Chen PKT, Zheng C, Yang J. Effect of Presurgical Nasoalveolar Molding on Nasal Symmetry in Unilateral Complete Cleft Lip/Palate Patients after Primary Cheiloplasty without Concomitant Nasal Cartilage Dissection: Early Childhood Evaluation. *Cleft Palate Craniofac J* 2018: 14296.

13. Massie JP, Bruckman K, Rifkin WJ, Runyan CM, Shetye PR, Grayson B et al. The Effect of Nasoalveolar Molding on Nasal Airway Anatomy: A 9-Year Follow-up of Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2018; 1055665617744062.
14. Matsuo K, Hirose T. Nonsurgical correction of cleft lip nasal deformity in the early neonate. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1988; 17(3): 358-365.
15. Matsuo K, Hirose T, Otagiri T, Norose N. Repair of cleft lip with nonsurgical correction of nasal deformity in the early neonatal period. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1989; 83(1): 25-31.
16. Maull DJ, Grayson BH, Cutting CB, Brecht LL, Bookstein FL, Khorrambadi D et al. Long-term effects of nasoalveolar molding on three-dimensional nasal shape in unilateral clefts. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1999; 36(5): 391-397.
17. Meazzini MC, Rossetti G, Morabito A, Garattini G, Brusati R. Photometric evaluation of bilateral cleft lip and palate patients after primary columella lengthening. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2010; 47(1): 58-65.
18. Mishra B, Singh AK, Zaidi J, Singh GK, Agrawal R, Kumar V. Presurgical nasoalveolar molding for correction of cleft lip nasal deformity: experience from northern India. *Eplasty* 2010; 10.
19. Nakamura N, Sasaguri M, Nozoe E, Nishihara K, Hasegawa H, Nakamura S. Postoperative nasal forms after presurgical nasoalveolar molding followed by medial-upward advancement of nasolabial components with vestibular expansion for children with unilateral complete cleft lip and palate. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2009; 67(10): 2222-2231.
20. Patel PA, Rubin MS, Clouston S, Lalezaradeh F, Brecht LE, Cutting CB et al. Comparative Study of Early Secondary Nasal Revisions and Costs in Patients With Clefts Treated With and Without Nasoalveolar Molding. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26(4): 1229-1233.
21. Peanchitlertkajorn S, Mercado A, Daskalogiannakis J, Hathaway R, Russell K, Semb G et al. An Intercenter Comparison of Nasolabial Appearance Including a Center Using Nasoalveolar Molding. *Cleft Palate Craniofac J* 2018; 1055665618754947.
22. Peanchitlertkajorn S, Mercado A, Daskalogiannakis J, Hathaway R, Russell K, Semb G et al. An Intercenter Comparison of Dental Arch Relationships and Craniofacial Form Including a Center Using Nasoalveolar Molding. *Cleft Palate Craniofac J* 2018; 16018.
23. Rubin MS, Clouston S, Ahmed MM, K ML, Shetye PR, Broder HL et al. Assessment of presurgical clefts and predicted surgical outcome in patients treated with and without nasoalveolar molding. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26(1): 71-75.

24. Sasaki H, Togashi S, Karube R, Yanagawa T, Nakane S, Tabuchi K et al. Presurgical nasoalveolar molding orthopedic treatment improves the outcome of primary cheiloplasty of unilateral complete cleft lip and palate, as assessed by naris morphology and cleft gap. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012; 23(6): 1596-1601.
25. Shay PL, Goldstein JA, Paliga JT, Wink J, Jackson OA, Low D et al. A Comparative Cost Analysis of Cleft Lip Adhesion and Nasoalveolar Molding before Formal Cleft Lip Repair. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2015; 136(6): 1264-1271.
26. Spolyar JL, Roldan JC. Changes in nose symmetry in unilateral cleft lip and palate treated by differing pre-surgical assistance: An objective assessment of primary repair. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2015; 43(6): 779-789.
27. Suri S, Disthaporn S, Atenafu EG, Fisher DM. Presurgical presentation of columellar features, nostril anatomy, and alveolar alignment in bilateral cleft lip and palate after infant orthopedics with and without nasoalveolar molding. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2012; 49(3): 314-324.
28. Williams EM, Evans CA, Reisberg DJ, Begole EA. Nasal outcomes of presurgical nasal molding in complete unilateral cleft lip and palate. *Int J Dent* 2012; 2012: 643896.
29. Yu Q, Gong X, Shen G. CAD presurgical nasoalveolar molding effects on the maxillary morphology in infants with UCLP. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2013; 116(4): 418-426.
30. Yu Q, Gong X, Shen G, Yang Y, Pan G, Chen R. [Effect of the presurgical nasoalveolar molding using computer-aided design technique]. *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Stomatology* 2015; 50(12): 710-714.

## **Nicht E6**

1. Healthcare Insurance Board/College voor z. Multicenter prospective clinical trial into effects of presurgical orthopedic dental treatment (PSOT) in children with unilateral cleft lip, jaw, and palate - primary research. Diemen: Healthcare Insurance Board/ College Voor Zorgverzekeringen (CVZ); 1999. URL: <http://www.cvz.nl/http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32000000065>.

## **A9.2 Studienlisten gesundheitsökonomische Bewertung**

### **A9.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien**

- Patel PA, Rubin MS, Clouston S, Lalezaradeh F, Brecht LE, Cutting CB et al. Comparative Study of Early Secondary Nasal Revisions and Costs in Patients With Clefts Treated With and Without Nasoalveolar Molding. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26(4): 1229-1233.

Shay PL, Goldstein JA, Paliga JT, Wink J, Jackson OA, Low D et al. A Comparative Cost Analysis of Cleft Lip Adhesion and Nasoalveolar Molding before Formal Cleft Lip Repair. *Plastic &Reconstructive Surgery* 2015; 136(6): 1264-1271.

### **A9.2.2 Liste der gesichteten systematischen Übersichten**

1. Abbott MM, Meara JG. Nasoalveolar molding in cleft care: is it efficacious? *Plastic &Reconstructive Surgery* 2012; 130(3): 659-666.
2. Maillard S, Retrouvey JM, Ahmed MK, Taub PJ. Correlation between Nasoalveolar Molding and Surgical, Aesthetic, Functional and Socioeconomic Outcomes Following Primary Repair Surgery: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res* 2017; 8(3): e2.
3. Niranjane PP, Kamble RH, Diagavane SP, Shrivastav SS, Batra P, Vasudevan SD et al. Current status of presurgical infant orthopaedic treatment for cleft lip and palate patients: A critical review. *Indian J Plast Surg* 2014; 47(3): 293-302.
4. Uzel A, Alparslan ZN. Long-term effects of presurgical infant orthopedics in patients with cleft lip and palate: a systematic review. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2011; 48(5): 587-595.
5. van der Heijden P, Dijkstra PU, Stellingsma C, van der Laan BF, Korsten-Meijer AG, Goorhuis-Brouwer SM. Limited evidence for the effect of presurgical nasoalveolar molding in unilateral cleft on nasal symmetry: a call for unified research. *Plastic &Reconstructive Surgery* 2013; 131(1): 62e-71e.

### **A9.2.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen zum Thema mit Ausschlussgründen**

#### **Nicht E1**

1. Fedeles J, Jr., Ziak P, Fedeles J. Nasoalveolar molding in complete cleft lip nasal deformity patients. *Bratislavske Lekarske Listy* 2012; 113(5): 293-297.
2. Singh GD, Levy-Bercowski D, Yanez MA, Santiago PE. Three-dimensional facial morphology following surgical repair of unilateral cleft lip and palate in patients after nasoalveolar molding. *Orthodontics &Craniofacial Research* 2007; 10(3): 161-166.

#### **Nicht E2**

1. Adali N, Mars M, Petrie A, Noar J, Sommerlad B. Presurgical orthopedics has no effect on archform in unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2012; 49(1): 5-13.
2. Berkowitz S. A multicenter retrospective 3D study of serial complete unilateral cleft lip and palate and complete bilateral cleft lip and palate casts to evaluate treatment: part 1--the participating institutions and research aims. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1999; 36(5): 413-424.

3. Durwald J, Dannhauer KH. Vertical development of the cleft segments in infants with bilateral cleft lip and palate: effect of dentofacial orthopedic and surgical treatment on maxillary morphology from birth to the age of 11 months. *Journal of Orofacial Orthopedics* 2007; 68(3): 183-197.
4. Flinn W, Long RE, Garattini G, Semb G. A multicenter outcomes assessment of five-year-old patients with unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2006; 43(3): 253-258.
5. Karling J, Larson O, Leanderson R, Henningsson G. Speech in unilateral and bilateral cleft palate patients from Stockholm. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1993; 30(1): 73-77.
6. Konst EM, Weersink-Braks H, Rietveld T, Peters H. An intelligibility assessment of toddlers with cleft lip and palate who received and did not receive presurgical infant orthopedic treatment. *Journal of Communication Disorders* 2000; 33(6): 483-499; quiz 499-501.
7. Masarei AG, Wade A, Mars M, Sommerlad BC, Sell D. A randomized control trial investigating the effect of presurgical orthopedics on feeding in infants with cleft lip and/or palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2007; 44(2): 182-193.
8. Millard DR, Latham R, Huifen X, Spiro S, Morovic C. Cleft lip and palate treated by presurgical orthopedics, gingivoperiosteoplasty, and lip adhesion (POPLA) compared with previous lip adhesion method: a preliminary study of serial dental casts. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1999; 103(6): 1630-1644.
9. Pfeifer TM, Grayson BH, Cutting CB. Nasoalveolar molding and gingivoperiosteoplasty versus alveolar bone graft: an outcome analysis of costs in the treatment of unilateral cleft alveolus. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2002; 39(1): 26-29.
10. Robertson NRE. Deciduous occlusion in children with repaired completed clefts of the lip and palate. *BritJOrthodont* 1974; 1(2): 5-10.
11. Ross RB, MacNamera MC. Effect of presurgical infant orthopedics on facial esthetics in complete bilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1994; 31(1): 68-73.
12. Wakami S, Fujikawa H, Ozawa T, Harada T, Ishii M. Nostril suspension and lip adhesion improve nasal symmetry in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery: JPRAS* 2011; 64(2): 201-208.
13. Xu HF, Duan YG, Qiao J, Liao XY, Zheng Q, Shi B. [A preliminary study of the two models treated by presurgical orthopedics compared with early soft palate adhesion method]. *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Stomatology* 2003; 38(3): 176-178.

**Nicht E3**

1. Monasterio L, Ford A, Gutierrez C, Tastets ME, Garcia J. Comparative study of nasoalveolar molding methods: nasal elevator plus DynaCleft versus NAM-Grayson in patients with complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2013; 50(5): 548-554.
2. Shetty V, Agrawal RK, Sailer HF. Long-term effect of presurgical nasoalveolar molding on growth of maxillary arch in unilateral cleft lip and palate: randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46(8): 977-987.
3. Shetty V, Thakral A, Sreekumar C. Comparison of Early Onset Nasoalveolar Molding With Patients Who Presented for Molding Up to 1 Year of Age. *Journal of Oral &Maxillofacial Surgery* 2016; 74(4): 811-827.
4. Shetty V, Vyas HJ, Sharma SM, Sailer HF. A comparison of results using nasoalveolar moulding in cleft infants treated within 1 month of life versus those treated after this period: development of a new protocol. *International Journal of Oral &Maxillofacial Surgery* 2012; 41(1): 28-36.

**Nicht EÖ1**

1. Barillas I, Dec W, Warren SM, Cutting CB, Grayson BH. Nasoalveolar molding improves long-term nasal symmetry in complete unilateral cleft lip-cleft palate patients. *Plastic &Reconstructive Surgery* 2009; 123(3): 1002-1006.
2. Bennun RD, Perandones C, Sepliarsky VA, Chantiri SN, Aguirre MI, Dogliotti PL. Nonsurgical correction of nasal deformity in unilateral complete cleft lip: a 6-year follow-up. *Plastic &Reconstructive Surgery* 1999; 104(3): 616-630.
3. Berkowitz S. The Facial Growth Pattern and the Amount of Palatal Bone Deficiency Relative to Cleft Size Should Be Considered in Treatment Planning. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016; 4(5): e705.
4. Broder HL, Flores RL, Clouston S, Kirschner RE, Garfinkle JS, Sischo L et al. Surgeon's and Caregivers'Appraisals of Primary Cleft Lip Treatment with and without Nasoalveolar Molding: A Prospective Multicenter Pilot Study. *Plastic &Reconstructive Surgery* 2016; 137(3): 938-945.
5. Ceron-Zapata AM, Lopez-Palacio AM, Rodriguez-Ardila MJ, Berrio-Gutierrez LM, De Menezes M, Sforza C. 3D evaluation of maxillary arches in unilateral cleft lip and palate patients treated with nasoalveolar moulding vs. Hotz's plate. *Journal of Oral Rehabilitation* 2016; 43(2): 111-118.
6. Chang CS, Liao YF, Wallace CG, Chan FC, Liou EJ, Chen PK et al. Long-term comparison of the results of four techniques used for bilateral cleft nose repair: a single surgeon's experience. *Plastic &Reconstructive Surgery* 2014; 134(6): 926e-936e.

7. Chang CS, Por YC, Liou EJ, Chang CJ, Chen PK, Noordhoff MS. Long-term comparison of four techniques for obtaining nasal symmetry in unilateral complete cleft lip patients: a single surgeon's experience. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2010; 126(4): 1276-1284.
8. Clark SL, Teichgraber JF, Fleshman RG, Shaw JD, Chavarria C, Kau CH et al. Long-term treatment outcome of presurgical nasoalveolar molding in patients with unilateral cleft lip and palate. *Journal of Craniofacial Surgery* 2011; 22(1): 333-336.
9. Gong X, Zhao J, Zheng J, Yu Q. A Digital Assessment of the Maxillary Deformity Correction in Infants With Bilateral Cleft Lip and Palate Using Computer-Aided Nasoalveolar Molding. *J Craniofac Surg* 2017; 28(6): 1543-1548.
10. Isogawa N, Ochiai S, Mito T, Kindaichi J, Ishibashi N, Takagi Y et al. Three-Dimensional Comparison in Palatal Forms Between Modified Presurgical Nasoalveolar Molding Plate and Hotz's Plate Applied to the Infants With Unilateral Cleft Lip and Palate. *Singapore Dental Journal* 2010; 31(1): 36-42.
11. Kinouchi N, Horiuchi S, Yasue A, Kuroda Y, Kawai N, Watanabe K et al. Effectiveness of presurgical nasoalveolar molding therapy on unilateral cleft lip nasal deformity. *Saudi Med J* 2018; 39(2): 169-178.
12. Kornbluth M, Campbell RE, Daskalogiannakis J, Ross EJ, Glick PH, Russell KA et al. Active Presurgical Infant Orthopedics for Unilateral Cleft Lip and Palate: Intercenter Outcome Comparison of Latham, Modified McNeil, and Nasoalveolar Molding. *Cleft Palate Craniofac J* 2018: 1055665618757367.
13. Kozelj V. Experience with presurgical nasal molding in infants with cleft lip and nose deformity. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2007; 120(3): 738-745.
14. Lee CT, Garfinkle JS, Warren SM, Brecht LE, Cutting CB, Grayson BH. Nasoalveolar molding improves appearance of children with bilateral cleft lip-cleft palate. *Plastic & Reconstructive Surgery* 2008; 122(4): 1131-1137.
15. Liang Z, Yao J, Chen PKT, Zheng C, Yang J. Effect of Presurgical Nasoalveolar Molding on Nasal Symmetry in Unilateral Complete Cleft Lip/Palate Patients after Primary Cheiloplasty without Concomitant Nasal Cartilage Dissection: Early Childhood Evaluation. *Cleft Palate Craniofac J* 2018: 14296.
16. Massie JP, Bruckman K, Rifkin WJ, Runyan CM, Shetye PR, Grayson B et al. The Effect of Nasoalveolar Molding on Nasal Airway Anatomy: A 9-Year Follow-up of Patients With Unilateral Cleft Lip and Palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2018: 1055665617744062.
17. Matsuo K, Hirose T. Nonsurgical correction of cleft lip nasal deformity in the early neonate. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 1988; 17(3): 358-365.

18. Matsuo K, Hirose T, Otagiri T, Norose N. Repair of cleft lip with nonsurgical correction of nasal deformity in the early neonatal period. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1989; 83(1): 25-31.
19. Maull DJ, Grayson BH, Cutting CB, Brecht LL, Bookstein FL, Khorrambadi D et al. Long-term effects of nasoalveolar molding on three-dimensional nasal shape in unilateral clefts. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1999; 36(5): 391-397.
20. Meazzini MC, Rossetti G, Morabito A, Garattini G, Brusati R. Photometric evaluation of bilateral cleft lip and palate patients after primary columella lengthening. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2010; 47(1): 58-65.
21. Mishra B, Singh AK, Zaidi J, Singh GK, Agrawal R, Kumar V. Presurgical nasoalveolar molding for correction of cleft lip nasal deformity: experience from northern India. *Eplasty* 2010; 10.
22. Nakamura N, Sasaguri M, Nozoe E, Nishihara K, Hasegawa H, Nakamura S. Postoperative nasal forms after presurgical nasoalveolar molding followed by medial-upward advancement of nasolabial components with vestibular expansion for children with unilateral complete cleft lip and palate. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 2009; 67(10): 2222-2231.
23. Peanchitlertkajorn S, Mercado A, Daskalogiannakis J, Hathaway R, Russell K, Semb G et al. An Intercenter Comparison of Nasolabial Appearance Including a Center Using Nasoalveolar Molding. *Cleft Palate Craniofac J* 2018: 1055665618754947.
24. Peanchitlertkajorn S, Mercado A, Daskalogiannakis J, Hathaway R, Russell K, Semb G et al. An Intercenter Comparison of Dental Arch Relationships and Craniofacial Form Including a Center Using Nasoalveolar Molding. *Cleft Palate Craniofac J* 2018: 16018.
25. Punga R, Sharma SM. Presurgical orthopaedic nasoalveolar molding in cleft lip and palate infants: a comparative evaluation of cases done with and without nasal stents. *J Maxillofac Oral Surg* 2013; 12(3): 273-288.
26. Rubin MS, Clouston S, Ahmed MM, K ML, Shetye PR, Broder HL et al. Assessment of presurgical clefts and predicted surgical outcome in patients treated with and without nasoalveolar molding. *Journal of Craniofacial Surgery* 2015; 26(1): 71-75.
27. Sasaki H, Togashi S, Karube R, Yanagawa T, Nakane S, Tabuchi K et al. Presurgical nasoalveolar molding orthopedic treatment improves the outcome of primary cheiloplasty of unilateral complete cleft lip and palate, as assessed by naris morphology and cleft gap. *Journal of Craniofacial Surgery* 2012; 23(6): 1596-1601.
28. Spolyar JL, Roldan JC. Changes in nose symmetry in unilateral cleft lip and palate treated by differing pre-surgical assistance: An objective assessment of primary repair. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2015; 43(6): 779-789.

29. Suri S, Disthaporn S, Atenafu EG, Fisher DM. Presurgical presentation of columellar features, nostril anatomy, and alveolar alignment in bilateral cleft lip and palate after infant orthopedics with and without nasoalveolar molding. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2012; 49(3): 314-324.

30. Williams EM, Evans CA, Reisberg DJ, Begole EA. Nasal outcomes of presurgical nasal molding in complete unilateral cleft lip and palate. *Int J Dent* 2012; 2012: 643896.

31. Yu Q, Gong X, Shen G. CAD presurgical nasoalveolar molding effects on the maxillary morphology in infants with UCLP. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2013; 116(4): 418-426.

32. Yu Q, Gong X, Shen G, Yang Y, Pan G, Chen R. [Effect of the presurgical nasoalveolar molding using computer-aided design technique]. *Chung-Hua Kou Chiang i Hsueh Tsa Chih Chinese Journal of Stomatology* 2015; 50(12): 710-714.

## **Nicht EÖ2**

1. Healthcare Insurance Board/College voor z. Multicenter prospective clinical trial into effects of presurgical orthopedic dental treatment (PSOT) in children with unilateral cleft lip, jaw, and palate - primary research. Diemen: Healthcare Insurance Board/ College Voor Zorgverzekeringen (CVZ); 1999. URL:

<http://www.cvz.nl/http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32000000065>.

## **A9.3 Publikationslisten zu ethischen, sozialen, rechtlichen und organisatorischen Aspekten**

### **A9.3.1 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu ethischen Aspekten**

Berkowitz S. Ethical issues in the case of surgical repair of cleft palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1995; 32(4): 271-276.

De Sousa A, Devare S, Ghanshani J. Psychological issues in cleft lip and cleft palate. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgery* 2009; 14(2): 55-58.

Hopkins EE, Gazza E, Marazita ML. Parental experience caring for cleft lip and palate infants with nasoalveolar moulding. *Journal of Advanced Nursing* 2016; 72(10): 2413-2422.

Hunt O, Burden D, Hepper P, Johnston C. The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. *European Journal of Orthodontics* 2005; 27: 274-285.

Levy-Bercowski D, Abreu A, DeLeon E, Looney S, Stockstill J, Weiler M et al. Complications and solutions in presurgical nasoalveolar molding therapy. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2009; 46(5): 521-528.

Marcusson A, Akerlind I, Paulin G. Quality of Life in Adults With Repaired Complete Cleft Lip and Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2001; 38(4): 379-385.

Molstedt K. Treatment outcome in cleft lip and palate: issues and perspectives. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1999; 10(2): 225-239.

Punga R, Sharma SM. Presurgical Orthopaedic Nasoalveolar Molding in Cleft Lip and Palate Infants: A Comparative Evaluation of Cases Done With and Without Nasal Stents. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery* 2013; 12(3): 273-288.

Rau A, Ritschl LM, Mücke T, Wolff K-D, Loeffelbein DJ. Nasoalveolar Molding in Cleft Care – Experience in 40 Patients from a Single Centre in Germany. *PLoS ONE* 2015; 10(3): e0118103.

Rodman RE, Tatum S. Controversies in the Management of Patients with Cleft Lip and Palate. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 24 2016; (3): 255-264.

Strauss RP, Broder H. Directions and issues in psychological research and methods as applied to cleft lip and palate and craniofacial anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1991; 28: 150–156.

Vig KWL, Mercado AM. Overview of orthodontic care for children with cleft lip and palate, 1915-2015. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2015; 148(4): 543-556.

Woo AS. Evidence-Based Medicine: Cleft Palate. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2017; 139(1): 191e-203e.

### **A9.3.2 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu sozialen Aspekten**

De Sousa A, Devare S, Ghanshani J. Psychological issues in cleft lip and cleft palate. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgery* 2009; 14(2): 55-58.

Hopkins EE, Gazza E, Marazita ML. Parental experience caring for cleft lip and palate infants with nasoalveolar moulding. *Journal of Advanced Nursing* 2016; 72(10): 2413-2422.

Hunt O, Burden D, Hepper P, Johnston C. The psychosocial effects of cleft lip and palate: a systematic review. *European Journal of Orthodontics* 2005; 27: 274–285.

Levy-Bercowski D, Abreu A, DeLeon E, Looney S, Stockstill J, Weiler M et al. Complications and solutions in presurgical nasoalveolar molding therapy. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2009; 46(5): 521-528.

Marcusson A, Akerlind I, Paulin G. Quality of Life in Adults With Repaired Complete Cleft Lip and Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2001; 38(4): 379-385.

Rodman RE, Tatum S. Controversies in the Management of Patients with Cleft Lip and Palate. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 24 2016; (3): 255-264.

Sischo L, Broder HL, Phillips C. Coping With Cleft: A Conceptual Framework of Caregiver Responses to Nasoalveolar Molding. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 2015; 52(6): 640-650.

Sischo L, Clouston SAP, Phillips C, Broder HL. Caregiver Responses to Early Cleft Palate Care: A Mixed Method Approach. *Health Psychology* 2016; 35(5): 474-482.

Strauss RP, Broder H. Directions and issues in psychological research and methods as applied to cleft lip and palate and craniofacial anomalies. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1991; 28: 150–156.

Vig KWL, Mercado AM. Overview of orthodontic care for children with cleft lip and palate, 1915-2015. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 2015; 148(4): 543-556.

### **A9.3.3 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu rechtlichen Aspekten**

BGH. VI ZR 65/88. *Neue Juristische Wochenschrift (NJW)* 1989; (24): 1533.

BGH. 22.12.2010-3 StR 239/10. *Neue Juristische Wochenschrift (NJW)* 2011; (Heft 15): 1088 ff.

Joecks W. StGB § 223. In: Säcker FJR, Roland; Oetker, Hartmut; Limperg, Bettina (Ed). *Münchener Kommentar zum Strafgesetzbuch, Band 4*. München: C.H.Beck; 2017. S. RN 45-55.

Knauer C, Brose J. StGB § 223. In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.

Listl-Nörr S. MPG § 20. In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.

Lücker V. MPG § 3. In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.

Lücker V. MPG § 12. In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.

Nebendahl M. SGB V, § 29. In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.

Regelin S. SGB V, § 135. . In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.

Spickhoff A. BGB § 630a. In: Spickhoff A (Ed). *Medizinrecht*. München: C.H.Beck; 2018.

Wagner G. BGB § 630a In: Säcker FJR, Roland; Oetker, Hartmut; Limperg, Bettina (Ed). *Münchener Kommentar zum Bürgerlichen Gesetzbuch, Band 4*. München: C.H.Beck; 2016.

### **A9.3.4 Liste der eingeschlossenen Publikationen zu organisatorischen Aspekten**

Bennun RD, Perandones C, Sepliarsky VA, Chantiri SN, Aguirre MI, Dogliotti PL. Nonsurgical correction of nasal deformity in unilateral complete cleft lip: a 6-year follow-up. *Plastic & Reconstructive Surgery* 1999; 104(3): 616-630.

## A10 Suchstrategien

### A10.1 Suchstrategien Nutzenbewertung

#### A10.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

##### 1. MEDLINE

###### *Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations March 01, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 4 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update March 01, 2018,
- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print March 01, 2018

#	Searches
1	Cleft Lip/
2	Cleft Palate/
3	((cleft* adj3 lip*) or (cleft* adj3 palate*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	(molding* or moulding*).ti,ab.
6	(presurgical* adj3 orthopedic*).ti,ab.
7	(nonsurgical* adj3 correction*).ti,ab.
8	or/5-7
9	and/4,8
10	9 not (comment or editorial).pt.
11	10 not (exp animals/ not humans.sh.)

##### 2. PubMed

###### *Suchoberfläche: NLM*

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search cleft*[tiab] AND (lip[tiab] OR lips[tiab]) OR (cleft*[tiab] AND palate*[tiab])
#2	Search molding*[tiab] OR moulding*[tiab]
#3	Search presurgical*[tiab] AND orthopedic*[tiab]
#4	Search nonsurgical*[tiab] AND correction*[tiab]
#5	Search #2 OR #3 OR #4
#6	Search #1 AND #5

Search	Query
#7	Search #6 NOT Medline [SB]

### 3. Embase

#### *Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2018 March 01

#	Searches
1	Cleft Lip/
2	Cleft Palate/
3	Cleft Lip Palate/
4	Unilateral Cleft Lip/
5	Cleft Lip Face Palate/
6	((cleft* adj3 lip*) or (cleft* adj3 palate*)):ti,ab.
7	or/1-6
8	(molding* or moulding*):ti,ab.
9	(presurgical* adj3 orthopedic*):ti,ab.
10	(nonsurgical* adj3 correction*):ti,ab.
11	or/8-10
12	and/7,11
13	12 not medline.cr.
14	13 not (exp animal/ not exp humans/)
15	14 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.

### 4. The Cochrane Library

#### *Suchoberfläche: Wiley*

- Cochrane Central Register of Controlled Trials : Issue 2 of 12, February 2018
- Cochrane Database of Systematic Reviews : Issue 3 of 12, March 2018

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Cleft Lip] this term only
#2	MeSH descriptor: [Cleft Palate] this term only
#3	((cleft* near/1 lip*) or (cleft* near/3 palate*)):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	(molding* or moulding*):ti,ab
#6	(presurgical* near/3 orthopedic*):ti,ab
#7	(nonsurgical* near/1 correction*):ti,ab
#8	#5 or #6 or #7

ID	Search
#9	#4 and #8 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#10	#4 and #8 in Trials

## 5. Health Technology Assessment Database

### Suchoberfläche: Centre for Reviews and Dissemination

Lin e	Search
1	MeSH DESCRIPTOR Cleft Lip EXPLODE ALL TREES
2	MeSH DESCRIPTOR Cleft Palate EXPLODE ALL TREES
3	(((((cleft* AND lip*) OR (cleft* AND palate*)))) )
4	#1 OR #2 OR #3
5	((molding* OR moulding*))
6	((presurgical* AND orthopedic*))
7	((nonsurgical* AND correction*))
8	#5 OR #6 OR #7
9	#4 AND #8
10	* IN HTA
11	#9 AND #10

### A10.1.2 Suche in Studienregistern

#### 1. ClinicalTrials.gov

**Anbieter: U.S. National Institutes of Health**

URL: <http://www.clinicaltrials.gov>

Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
( molding OR moulding OR presurgical OR nonsurgical) AND cleft

#### 2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter: World Health Organization**

URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>

Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
molding AND cleft OR moulding AND cleft OR presurgical AND cleft OR nonsurgical AND cleft

**A10.2 Suchstrategien zur gesundheitsökonomischen Bewertung**

Siehe Nutzenbewertung (A10.1).

### A11 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewerin und von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen, der Reviewerin und Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

#### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Hagen, Anja	nein						
Gorenoi, Vitali	nein						
Tavassol, Frank	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Krauth, Christian	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Mertz, Marcel	nein						
Kahrass, Hannes	nein						
Strech, Daniel	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Beck, Susanne	nein						
Seidel, Gabriele	nein	ja	ja	nein	nein	nein	nein

#### Reviewerin

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dreier, Maren	nein						

#### Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Anonym	nein						
Anonym	nein						
Anonym	nein						
Anonym	nein						
Anonym	nein						
Anonym	unklar						

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen

Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?