

Fundusfotografie zur Diagnostik der diabetischen Retinopathie



ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: D25-01

Version: 1.0

Stand: 09.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2281

DOI: 10.60584/D25-01

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fundusfotografie zur Diagnostik der diabetischen Retinopathie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.07.2025

Interne Projektnummer

D25-01

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/D25-01>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fundusfotografie zur Diagnostik der diabetischen Retinopathie; Abschlussbericht [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/D25-01>.

Schlagwörter

Diabetische Retinopathie, Photographie, Diagnostische Techniken – ophthalmologische, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords

Diabetic Retinopathy, Photography, Diagnostic Techniques – Ophthalmological, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

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 allen Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A8 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Robert Patrick Finger, Universitätsklinikum Mannheim & Universität Heidelberg, Mannheim

Das IQWiG dankt dem externen Beteiligten für seine Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen 3 Personen teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Erwartungen an die Früherkennungsuntersuchung und Motivation zur Teilnahme, Erfahrungen mit der Untersuchung, Konsequenzen von Ergebnissen und Sorgen in Bezug auf die Screeninguntersuchung.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Die Betroffenen waren nicht in die Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Moritz Ernst
- Catharina Brockhaus
- Annalena Dunkel
- Daniel Fleer
- Claudia Lenkewitz
- Nadine Reinhardt
- Stefan Sauerland
- Wiebke Sieben
- Sibylle Sturtz

Kernaussage

Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der Fundusfotografie im Vergleich zur binokularen Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis (Ophthalmoskopie) zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung einer diabetischen Retinopathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie.

Fazit

Für die Fundusfotografie als vorgeschaltetes Screeninginstrument liegt für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie ein Anhaltspunkt vor für einen vergleichbaren Nutzen im Vergleich zu einem Screening ausschließlich mit Ophthalmoskopie. Dieser Einsatz der Fundusfotografie als den augenärztlichen Untersuchungen vorgeschaltete Diagnostik – ggf. auch im Rahmen von telemedizinischen Angeboten mit asynchroner Befundung der Aufnahmen – macht bei negativem Ergebnis eine weitere augenärztliche Abklärung verzichtbar.

In den für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen 3 Studien wurden jeweils die Fundusfotografie und die Ophthalmoskopie mit einem Referenztest (7-Feld-Fundusfotografie gemäß ETDRS [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study] oder dieser vergleichbar) hinsichtlich der diagnostischen Güte für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie verglichen. Die Ergebnisse können in der Gesamtschau so interpretiert werden, dass in einem Screening mit Fundusfotografie ein hoher Anteil der Personen mit Formen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie identifiziert wird, sogar erkennbar mehr Personen als dies mit der Ophthalmoskopie möglich wäre. Für die Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie lagen zwar keine geeigneten Studien vor. Es lässt sich jedoch annehmen, dass unter den von der Fundusfotografie als mindestens abklärungsbedürftig klassifizierten Personen gegenüber dem derzeitigen Screening mindestens vergleichbar viele Personen mit einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie identifiziert werden. Gleichzeitig würde durch die vorgeschaltete Fundusfotografie die notwendige Anzahl an ophthalmoskopischen Untersuchungen, die zumeist mit einer für einen Teil der Patientinnen und Patienten belastenden Mydriasis erfolgen, reduziert.

Darüber hinaus wird derzeit in Deutschland untersucht, ob durch den Einsatz der Fundusfotografie die Teilnahmerate am Screening relevant erhöht werden kann.

Für die Beantwortung der Frage, ob ein Nutzen für den Einsatz der Fundusfotografie als Ersatz für die Ophthalmoskopie vorliegt, lagen keine entsprechenden Studien vor.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	v
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis.....	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden.....	5
3.1 Studienauswahl	5
3.2 Zielpopulation	5
3.3 Informationsbeschaffung	5
3.4 Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	6
3.5 Studien zur diagnostischen Güte	7
4 Ergebnisse	9
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	9
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	9
4.3 Übersicht der untersuchten Zielgrößen	12
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	13
4.5 Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse	14
4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....	15
4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	17
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	22
6 Fazit.....	26
Details des Berichts.....	27
A1 Projektverlauf.....	27
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	27
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	27
A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0	31
A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette.....	32
A2.1.1 Population.....	32
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	32
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	32

A2.1.4	Studientypen	33
A2.1.5	Studiendauer	33
A2.1.6	Publikationssprache.....	33
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	33
A2.2	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte	34
A2.2.1	Population.....	34
A2.2.2	Indextests und Referenztest.....	34
A2.2.3	Zielgrößen	34
A2.2.4	Studientypen	34
A2.2.5	Studiendauer	34
A2.2.6	Publikationssprache.....	34
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	35
A2.3	Informationsbeschaffung	35
A2.3.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	35
A2.3.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	36
A2.3.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	37
A2.3.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	38
A2.4	Informationsbewertung und -synthese.....	39
A2.4.1	Darstellung der Einzelstudien.....	39
A2.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	39
A2.4.2.1	Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien	39
A2.4.2.2	Studien zur diagnostischen Güte	40
A2.4.3	Metaanalysen	40
A2.4.3.1	Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien	40
A2.4.3.2	Studien zur diagnostischen Güte	41
A2.4.4	Sensitivitätsanalysen	42
A2.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	43
A2.4.6	Aussagen zur Beleglage	43
A2.4.6.1	Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	44
A2.4.6.2	Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte	44
A3	Details der Ergebnisse	45
A3.1	Informationsbeschaffung	45
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	45
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	45

A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	45
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	45
A3.1.2.1.2	Studienregister	47
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen	48
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	48
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	48
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	48
A3.1.2.2.3	Anhörung.....	49
A3.1.2.2.4	Autorenanfragen	49
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	49
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	49
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	50
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	50
A3.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie.....	60
A3.3	Diagnostische Güte	61
A3.3.1	Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie	61
A3.3.2	Anzahl nicht verwertbarer Aufnahmen im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie	65
A3.3.3	Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie.....	66
A3.3.4	Unterscheidung der nicht vorliegenden Retinopathie von einer milden, nicht proliferativen Retinopathie mittels Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie	69
A3.3.5	Metaanalysen	70
A3.3.6	Sensitivitätsanalysen	70
A3.3.7	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	70
A4	Kommentare.....	71
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	71
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	72
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	73
A4.4	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	75
A5	Literatur.....	87
A6	Studienlisten.....	93
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten.....	93

A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen der bibliografischen Recherche zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette.....	93
A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche zur diagnostischen Güte.....	95
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	100
A7	Suchstrategien	101
A7.1	Bibliografische Datenbanken.....	101
A7.2	Studienregister	105
A8	Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Testgüte	10
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)	33
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)	35
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	44
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	48
Tabelle 6: Studienpool der Nutzenbewertung	49
Tabelle 7: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	50
Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien	51
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen	52
Tabelle 10: Indextests und Referenztest	54
Tabelle 11: Klassifikationssysteme zur Beschreibung der diabetischen Retinopathie gemäß Studie und in vorliegender Bewertung verwendete Trennwerte zur Markierung der abklärungsbedürftigen bzw. behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie	58
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 der Studien zur diagnostischen Güte	60
Tabelle 13: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 der Studien zur diagnostischen Güte	61
Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie	62
Tabelle 15: Anzahl nicht verwertbarer Aufnahmen im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie	65
Tabelle 16: Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie	66
Tabelle 17: Weitere Ergebnisse der Studien zur Unterscheidung der nicht vorliegenden Retinopathie von einer milden, nicht proliferativen Retinopathie mittels Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie	69
Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Screeningstrategien im Vergleich. Die Größe der Pfeile dient der groben Orientierung zur Anzahl an Personen und ist nicht maßstabsgetreu.....	19
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	46
Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostischen Güte	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AI	Artificial Intelligence (künstliche Intelligenz)
DMÖ	diabetisches Makulaödem
DR	diabetische Retinopathie
DTA	diagnostic test accuracy (diagnostische Güte)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
FGA	Fluoreszeinangiografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICDR	International Classification of Diabetic Retinopathy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRMA	Intraretinal microvascular Abnormalities (intraretinale mikrovaskuläre Anomalien)
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPDR	nicht proliferative diabetische Retinopathie
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OCT	optische Kohärenztomografie
PDR	proliferative diabetische Retinopathie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SÜ	systematische Übersicht
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WCDRS	Welsh Community Diabetic Retinopathy Study
WFPRC	(University of) Wisconsin Fundus Photograph Reading Center

1 Hintergrund

Die diabetische Retinopathie ist eine Folgeerkrankung bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 [1]. Sie umfasst verschiedene neurovaskuläre Veränderungen an der Netzhaut und kann unbehandelt zur Einschränkung der Sehfähigkeit bis hin zur Erblindung führen [2]. Im Mittel ist etwa ein Viertel der Menschen mit Typ-1 und Typ-2-Diabetes von einer diabetischen Retinopathie betroffen [3].

Da das häufig abrupte, und mit merklichen Symptomen einhergehende, Auftreten von Typ-1-Diabetes eine frühe Diagnosestellung und Betreuung ermöglicht, können bei den Betroffenen auch retinopathische Veränderungen tendenziell früher entdeckt werden als bei Menschen mit dem typischerweise schleichend verlaufenden und später festgestellten Typ-2-Diabetes. Zudem treten weit fortgeschrittene, therapiebedürftige Formen diabetischer Retinopathie in den ersten Jahren nach Diagnose eines Typ-1-Diabetes nur sehr selten auf [4]. Daher empfehlen verschiedene Leitlinien augenärztliche Vorsorgeuntersuchungen für Menschen mit Typ-2-Diabetes zeitnah nach Diagnosestellung, für Menschen mit Typ-1-Diabetes ab einer Erkrankungsdauer von 5 Jahren oder ab der Pubertät [5].

Wesentliche allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung bzw. Progression einer diabetischen Retinopathie sind neben der Dauer der Diabeteserkrankung und dem Grad der Hyperglykämie auch das Vorliegen bzw. der Grad einer arteriellen Hypertonie sowie einer Nephropathie. Zu den weiteren Risikofaktoren zählen Schwangerschaft und stark schwankende Glukosewerte [6]. Die diabetische Retinopathie lässt sich gemäß International Classification of Diabetic Retinopathy (ICDR) in ein nicht proliferatives Stadium mit den Schweregraden mild, moderat oder schwer und in ein proliferatives Stadium unterteilen [7]. Im Gegensatz zum nicht proliferativen Stadium ist das proliferative Stadium von pathologischen Gefäßneubildungen (Neovaskularisationen) gekennzeichnet, die von der Netzhaut in den Glaskörper wachsen. Als Komplikation der Retinopathie kann zudem in jedem Stadium der Erkrankung ein diabetisches Makulaödem auftreten. Üblicherweise vergehen mehrere Jahre bis sich die nicht proliferative diabetische Retinopathie zu einer sichtgefährdenden diabetischen Retinopathie, das heißt proliferativen diabetischen Retinopathie und / oder diabetischen Retinopathie mit Makulaödem, entwickelt [5]. Symptome, wie z. B. plötzlich auftretende Veränderung des Sehvermögens, Leseschwierigkeiten, Störung des Farbsinns, allgemeine Sehverschlechterung und verschwommenes oder verzerrtes Sehen, werden von den Betroffenen häufig erst im fortgeschrittenen Stadium bzw. bei Vorliegen eines Makulaödems im Bereich der Fovea centralis wahrgenommen [2,6,8].

Das übergeordnete Therapieziel von Personen mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 liegt in der Stabilisierung ihrer Blutzuckerwerte. Dies beugt auch dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie vor bzw. verzögert ihr Fortschreiten. In frühen Retinopathie-Stadien erfolgt zunächst eine Verlaufsbeurteilung, ggf. unter Anpassung der Untersuchungsintervalle.

Dadurch soll der optimale Zeitpunkt für eine Therapieeinleitung identifiziert werden, um einer dauerhaften Beeinträchtigung der Sehfähigkeit vorzubeugen [1,9]. In Bezug auf die Stadieneinteilung nach ICDR stellen die proliferative diabetische Retinopathie sowie, je nach Ausprägung und Risikoprofil der Patientinnen und Patienten, die schwere nicht proliferative diabetische Retinopathie behandlungsbedürftige Formen der Erkrankung dar. Auch die Ausprägung des diabetischen Makulaödems, sofern vorhanden, ist für die Therapieindikation relevant. Für fortgeschrittenere Krankheitsstadien stehen beispielsweise mit der Laserkoagulation sowie der intravitrealen Verabreichung von Vascular-Endothelial-Growth-Factor(VEGF)-Inhibitoren lokale Therapieoptionen zur Verfügung, die dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirken und die Sehfähigkeit der Betroffenen bewahren bzw. verbessern sollen. Bei der Behandlung des diabetischen Makulaödems können zusätzlich intravitreale Kortikosteroide zum Einsatz kommen [1,10].

Laut S3-Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes haben sich die ophthalmologischen Diagnostik- und Therapieoptionen in den vergangenen Jahren erheblich verbessert. Jedoch sei weiterhin ein möglichst frühzeitiges Erkennen von Veränderungen des Augenhintergrundes (Fundus) und eine stadiengerechte Bewertung bedeutsam, damit diese optimal eingesetzt werden können [11]. Laut Robert Koch-Institut werden augenärztliche Untersuchungen in Deutschland jedoch nur von knapp zwei Dritteln der Personen ab 45 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 mindestens jährlich wahrgenommen [12]. Der Deutschen Diabetes Gesellschaft zufolge entgehen sogar bis zu 50 % der Menschen mit Diabetes einem leitliniengerechten Screening [8].

Diagnostik

Sowohl für das Screening als auch für die Diagnostik bzw. die Stadienbewertung findet insbesondere die von der vertragsärztlichen Versorgung umfasste binokulare Ophthalmoskopie in Mydriasis, das heißt bei erweiterter Pupille (Gebührenordnungsposition 06333, „Binokulare Untersuchung des Augenhintergrundes“) Anwendung. Die Fundusfotografie soll ein alternatives Verfahren zur Untersuchung des Augenhintergrundes darstellen. Dabei werden zunächst für jedes Auge eine oder mehrere fotografische Aufnahmen des Fundus erstellt, auf deren Grundlage anschließend das Vorliegen bzw. das Stadium einer diabetischen Retinopathie ermittelt wird. Dies ermöglicht eine asynchrone Befundung einschließlich Vorgehensweisen, bei denen an peripheren Untersuchungsorten Fundusfotografien angefertigt und dann zentral ausgewertet werden können. Technische Varianten des Verfahrens umfassen u. a. verschiedene Aufnahmetechniken, -felder und -winkel, die Untersuchung mit oder ohne Mydriasis, die Verwendung feststehender, mobiler sowie Smartphone-basierter Aufnahmegерäte und die Integration von künstlicher Intelligenz (AI) [5,9]. Anwendungsmöglichkeiten der Fundusfotografie werden in nationalen und internationalen klinischen Leitlinien diskutiert. Dabei wird der Fundusfotografie vor dem Hintergrund der Möglichkeit zur asynchronen Befundung, auch mit Unterstützung von AI, in

Regionen mit begrenztem Zugang zu augenärztlichen Versorgungsangeboten großes Potenzial zugeschrieben [1,9]. Sollte die Fundusfotografie Teil der Regelversorgung werden, sieht die Leitliniengruppe der NVL in der AI-basierten Befundung als ein der binokularen Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis vorgeschaltetes Verfahren ein mögliches Potenzial, Barrieren, wie z. B. Auslastung bzw. Verfügbarkeit von Augenärztinnen und Augenärzten und die Notwendigkeit für Mydriasis zu reduzieren [6].

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung der Fundusfotografie im Vergleich zur binokularen Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis (Ophthalmoskopie) zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung einer diabetischen Retinopathie bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie.

3 Methoden

3.1 Studienauswahl

Für die Bewertung war folgendes hierarchisches Vorgehen vorgesehen:

Der Nutzen der Fundusfotografie sollte zunächst anhand von randomisierten Interventionsstudien der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bewertet werden [13].

Lagen randomisierte Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, oder lieferten diese keine aussagekräftigen Ergebnisse, wurde für diese Fragestellung der Nutzen auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte bewertet.

3.2 Zielpopulation

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie. Dies schließt auch Personen aus, die bereits aufgrund einer diabetischen Retinopathie behandelt wurden.

3.3 Informationsbeschaffung

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Recherche in Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte nur für die Identifikation von Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

übermittelte Dokumente, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten, die Anwendung der „Cited by“-Funktion in Lens.org und aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente.

3.4 Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Bei Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bildete die Prüfintervention eine Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Fundusfotografie – vorgeschaltet zur oder anstelle der Ophthalmoskopie. Als Vergleichsintervention galt die in Deutschland verfügbare Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Ophthalmoskopie ohne Einsatz der Fundusfotografie.

Für die Untersuchung sollten folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet werden:

- Mortalität,
- Morbidität (insbesondere Sehschärfe),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Nebenwirkungen.

Studienselektion und Ergebnisauswertung

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion sollte in standardisierte Tabellen erfolgen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit sollten endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft werden. Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollten nach Endpunkten geordnet beschrieben werden.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus sollten Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht werden, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt sollte eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen werden: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall sollte eintreten, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall sollte die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen werden.

Abschließend sollte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens erfolgen.

3.5 Studien zur diagnostischen Güte

Daten zur diagnostischen Güte können im untersuchten Themenfeld gemäß dem Linked-Evidence-Ansatz für einen Nutznachweis ausreichend sein, weil mit der 7-Feld-Fundusfotografie gemäß ETDRS-Protokoll [14] ein verlässlicher Referenztest existiert, der in zentralen Therapiestudien und Behandlungsleitlinien für Therapieindikation bzw. -steuerung bis heute maßgeblich ist [15] (siehe auch Kapitel A2). Aufgrund ihres erheblichen Aufwands gilt die Diagnostik auf Basis der 7-Feld-Fundusfotografie im Rahmen des Screenings als ungeeignet [9]. Als Indextest kommt diese oder eine vergleichbare Diagnostik somit in der vorliegenden Bewertung nicht infrage. Als Referenztest kann sie aber dazu dienen, Fundusfotografie und Ophthalmoskopie hinsichtlich ihrer diagnostischen Güte direkt miteinander zu vergleichen.

Einzuschließende Studien mussten daher neben der Fundusfotografie oder der Kombination aus Fundusfotografie mit ggf. anschließender Ophthalmoskopie als dem hier zu bewertenden Indextest 1 noch die Ophthalmoskopie als Indextest 2 sowie die 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Protokoll oder ein vergleichbares Verfahren als Referenztest untersuchen. Dabei wurden die verschiedenen Varianten der Fundusfotografie berücksichtigt wie z. B. technische Varianten, Durchführung mit / ohne Mydriasis sowie verschiedene Varianten der asynchronen Auswertung (ophthalmologische Auswertung, ggf. mit Unterstützung durch algorithmische Entscheidungssysteme / alleinige Auswertung durch algorithmische Entscheidungssysteme).

Studienselektion und Ergebnisauswertung

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Neben der Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit auf Basis des Verzerrungspotenzials (niedriges oder hohes Verzerrungspotenzial) erfolgte eine Einschätzung zur Übertragbarkeit der Ergebnisse (geringe oder starke Bedenken).

Die diagnostische Güte der Studien wurde auf Basis der Kriterien Sensitivität und Spezifität untersucht. Für den Vergleich der Indextests hinsichtlich möglicher Unterschiede in der Sensitivität und der Spezifität wurde jeweils die Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten betrachtet. Konfidenzintervalle für die Sensitivitäten, Spezifitäten und die Differenzen von Sensitivität bzw. Spezifität zwischen den Indextests wurden mithilfe der Wilson-Score-Methode berechnet [16].

Die Aussagesicherheit der Bewertungsergebnisse wurde begründet vor dem Hintergrund der Anzahl der Testgütestudien und deren Verzerrungspotenzial festgelegt. Ergebnisse aus Testgütestudien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Zur Ableitung eines vergleichbaren Nutzens war es ausreichend, dass eine mindestens vergleichbare Testgüte vorliegt.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt.

Hinsichtlich der Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette ergab die Informationsbeschaffung keine für die Fragestellung relevante Studie. Für diesen Studientyp wurde keine geplante oder laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche fand am 04.08.2025 statt.

Hinsichtlich der Studien zur diagnostischen Güte ergab die Informationsbeschaffung 3 für die Fragestellung relevante Studien mit verwertbaren Daten. Für diesen Studientyp wurde keine geplante sowie 1 laufende Studie identifiziert. Die letzte Suche fand am 28.08.2025 statt.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Es wurden 3 prospektive Querschnittsstudien identifiziert [17-19], die für die vorliegende Bewertung herangezogen werden können (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Testgüte

Studie	Studien- design	N	Ort und Zeitraum der Durchführung	Indextest 1 (Fundusfotografie)	Indextest 2 (Ophthalmoskopie in Mydriasis)	Referenz- test
Boucher 2003 [17]	prospektive Quer- schnitt- studie	98	1 Zentrum in Montreal, Kanada; 11/2000– 06/2001	2-Feld-FF (45°; ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen und Ophthalmologen)	Untersuchung mit Lupe an Spaltlampe im Zusammenhang mit vollständiger ophthalmologischer Untersuchung	7-Feld-FF (30°; in Mydriasis)
Lim 2023 [18]	prospektive Quer- schnitt- studie	521	10 Zentren in den USA; 04/2017– 05/2018	2-Feld-FF (45°; z. T. mit Mydriasis ^a ; AI)	Untersuchung mit Lupe an Spaltlampe und indirekte Ophthalmoskopie	4-Feld-FF (45°; in Mydriasis)
Pugh 1993 [19]	prospektive Quer- schnitt- studie	352	2 Zentren in den USA; 06/1988– 05/1989	▪ 1-Feld-FF (45°; ohne Mydriasis; Reading Center) ▪ 2-Feld-FF (45°; mit Mydriasis; Reading Center) ▪ 1-Feld-FF (45°; ohne Mydriasis; Internistinnen und Internisten) ▪ 2-Feld-FF (45°; mit Mydriasis; Internistinnen und Internisten)	Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop gefolgt von Untersuchung mit direktem Ophthalmoskop oder Untersuchung mit Lupe an Spaltlampe (je nach Zentrum)	7-Feld-FF (30°; in Mydriasis)
a. Die Untersuchung erfolgte nur in Mydriasis, wenn dies erforderlich war. AI: künstliche Intelligenz; FF: Fundusfotografie						

In der Studie Boucher 2003 wurde die 2-Feld-Fundusfotografie (Aufnahmen mit 45°-Winkel, zentriert auf Papille und Makula) ohne Mydriasis mit der Ophthalmoskopie in Form einer Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe im Zusammenhang mit einer vollständigen ophthalmologischen Untersuchung verglichen. Als Referenztest diente die 7-Feld-Fundusfotografie (Aufnahmen mit 30°-Winkel). Zuerst wurde die 2-Feld-Fundusfotografie, dann die Ophthalmoskopie und zuletzt die 7-Feld-Fundusfotografie durchgeführt. Die Ausführungen in der Publikation legten nahe, dass sämtliche Untersuchungen jeweils direkt hintereinander erfolgten. Die Auswertung aller Aufnahmen erfolgte durch 2 Ophthalmologinnen oder Ophthalmologen unabhängig voneinander unter Beteiligung einer weiteren Ophthalmologin oder eines weiteren Ophthalmologen bei Dissens (siehe Tabelle 10). Die Rekrutierung erfolgte zwischen 11/2000 und 06/2001. Rekrutiert wurden Patientinnen und Patienten mit Typ-1 oder Typ-2-Diabetes im Alter von mindestens 18 Jahren, die erstmalig in der Spezialsprechstunde für diabetische Retinopathie eines tertiären Versorgungszentrums in Montreal (Kanada) vorstellig wurden, wodurch die Rekrutierung laut Autorinnen und Autoren auf schwerere Formen der diabetischen Retinopathie ausgerichtet worden sei (siehe Tabelle 1, Tabelle 8 und

Tabelle 9). Anders als in den beiden anderen eingeschlossenen Studien wurden Personen mit bereits behandelter diabetischer Retinopathie nicht explizit ausgeschlossen. Allerdings untersucht die Studie ausdrücklich den Einsatz der Fundusfotografie als Screeninginstrument zur Identifikation von Personen mit diabetischer Retinopathie, die eine ophthalmologische Abklärung erfordert. Zudem enthält die Publikation keine Hinweise auf okuläre Vorbehandlungen der eingeschlossenen Personen. Daher ist davon auszugehen, dass die Studienpopulation, zumindest überwiegend, Personen ohne bereits behandelte diabetische Retinopathie umfasst. Eingeschlossen wurden 98 Patientinnen und Patienten im Alter von 26 bis 92 Jahren (Mittelwert 59,9). Der Anteil an Frauen betrug 53 %. Zur Klassifikation der diabetischen Retinopathie wurden die ETDRS-Klassifikation und die Welsh-Community-Diabetic-Retinopathy-Study(WCDRS)-Klassifikation verwendet. Ergebnisse zur Testgüte, die einen Vergleich zwischen Fundusfotografie und Ophthalmoskopie erlauben, waren auf Basis der WCDRS-Klassifikation verfügbar (siehe Tabelle 11).

In der Studie Lim 2023 wurde ebenfalls die 2-Feld-Fundusfotografie (Aufnahmen mit 45°-Winkel, zentriert auf Papille und Makula) untersucht. Dabei erfolgte die Untersuchung nur dann in Mydriasis, wenn die nicht mydriatischen Aufnahmen nicht verwertbar waren. Die Auswertung der Aufnahmen der 2-Feld-Fundusfotografie erfolgte ausschließlich durch eine künstliche Intelligenz (AI) (EyeArt). Die Ophthalmoskopie wurde als Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe und indirekte Ophthalmoskopie beschrieben. Als Referenztest diente die 4-Feld-Fundusfotografie. Zuerst wurde die 2-Feld-Fundusfotografie, dann die Ophthalmoskopie und zuletzt die 4-Feld-Fundusfotografie (Aufnahmen mit 45°-Winkel) durchgeführt. Die Ausführungen in der Publikation legten nahe, dass sämtliche Untersuchungen jeweils direkt hintereinander erfolgten. Die Auswertung der mittels 4-Feld-Fundusfotografie erstellten Aufnahmen erfolgte in dem Wisconsin Fundus Photograph Reading Center (WFPRC) durch 2 zertifizierte Bewerterinnen oder Bewerter unabhängig voneinander unter Beteiligung einer weiteren Bewerterin oder eines weiteren Bewerter bei Dissens. An der Durchführung der Studie waren 10 Zentren in den USA beteiligt; die Rekrutierung erfolgte zwischen 04/2017 und 05/2018 (siehe Tabelle 1). Eingeschlossen wurden 521 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus, die noch keine Behandlung einer diabetischen Retinopathie erhalten hatten (siehe auch Tabelle 8), darunter 71 % im Alter von unter 65 Jahren. Der Anteil an Frauen betrug 53 %. Zur Klassifikation der diabetischen Retinopathie wurde die ETDRS-Klassifikation verwendet.

In der Studie Pugh 1993 wurden insgesamt 4 Varianten der Fundusfotografie untersucht. Eine analoge Kamera mit hochauflösendem Farbfilm wurde verwendet. Dabei wurden Aufnahmen mittels 1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis (Aufnahmen mit 45°-Winkel, horizontal und vertikal zentriert auf einen Punkt, der sich auf halbem Weg zwischen dem temporalen Rand der Papille und der Fovea befindet und die Retina beiderseits dieser Strukturen einschließt) sowie Aufnahmen mittels 2-Feld-Fundusfotografie mit Mydriasis (Aufnahmen mit 45°-Winkel,

gegenüber 1-Feld-Fundusfotografie mit zusätzlichem Areal, das am nasalen Rand durch die Papille begrenzt ist und vertikal mittig liegt) erstellt. Ausgewertet wurden die Aufnahmen beider Verfahren von Bewerterinnen bzw. Bewertern des WFPRC (> 95 % der Aufnahmen von derselben Person) sowie von 2 selbstgeschulten Internistinnen bzw. Internisten (85 % der Aufnahmen von derselben Person). Auf die Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop folgte je nach Zentrum entweder eine direkte Ophthalmoskopie oder eine Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe. Die 7-Feld-Fundusfotografie (Aufnahmen mit 30°-Winkel) wurde als Referenztest verwendet. Die Aufnahmen in der Publikation legten nahe, dass die Untersuchungen an mehreren Terminen stattfanden, zum genauen zeitlichen Ablauf lagen jedoch keine Informationen vor. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 06/1988 und 05/1989 auf Basis von Patientinnen und Patienten aus 2 primären Versorgungszentren eines Veteranen-Krankenhauses sowie Patientinnen und Patienten eines medizinischen Zentrums der US Air Force mit erhöhten Serumglukosewerten innerhalb der letzten 12 Monate. Ausgeschlossen wurden Personen, die schon eine Laserkoagulation zur Behandlung der diabetischen Retinopathie erhalten hatten (siehe Tabelle 8). Angesichts des Zeitraums der Studiendurchführung, zu dem die Laserkoagulation die fast alternativlose Standardtherapie bei diabetischer Retinopathie darstellte, ist davon auszugehen, dass es sich bei der Studienpopulation überwiegend um Personen ohne bereits behandelte diabetische Retinopathie handelt (siehe Tabelle 8). Die Studie schloss 352 Patientinnen und Patienten mit Diabetes im Alter von durchschnittlich 61 Jahren ein. Der Anteil an Frauen betrug 24 %. Verschiedene Stadien der diabetischen Retinopathie wurden ohne konkreten Verweis auf ein bestehendes Klassifikationssystem beschrieben (siehe Tabelle 11).

4.3 Übersicht der untersuchten Zielgrößen

Aus den 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte wurden Daten für die Nutzenbewertung herangezogen. Hierbei wurden die Sensitivität und die Spezifität als Maß der diagnostischen Güte bewertet. Aus den eingeschlossenen Studien konnten Daten zur diagnostischen Güte für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie herangezogen werden. Aufgrund geringer Fallzahlen konnten jedoch keine verwertbaren Daten zur diagnostischen Güte für das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie herangezogen werden.

Weil in den Studien verschiedene Klassifikationssysteme verwendet wurden, mussten für die vorliegende Bewertung solche Trennwerte identifiziert werden, die ungeachtet der studienspezifischen Bezeichnung jeweils Formen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie markieren (siehe auch Tabelle 11).

Hierbei war zu berücksichtigen, dass die Bezeichnungen der Einstufungen in der Studie Boucher 2003 nicht mit denen der beiden anderen Studien konsistent sind. Beispielsweise werden schwerere Formen der diabetischen Retinopathie unter „mild“ eingeordnet als in den

gleichnamigen Stadien der beiden anderen eingeschlossenen Studien. So stellt das in der Studie Boucher 2003 anhand der WCDRS-Klassifikation beschriebene Stadium 2b durch das mögliche Vorliegen eines diabetischen Makulaödems bereits eine abklärungsbedürftige Form der diabetischen Retinopathie dar, obwohl die Autorengruppe dieses Stadium als „milde nicht proliferative diabetische Retinopathie“ bezeichnet. In der Studie wird dieses Stadium als vergleichbar mit der ETDRS-Stufe ≥ 35 eingeordnet, welche in anderen Studien für die Kennzeichnung der Schwelle zur Abklärungsbedürftigkeit verwendet wird. Für die vorliegende Bewertung wurde daher für die Studie Boucher 2003 das Stadium 2b („milde NPDR“) nach WCDRS verwendet.

In der Studie Lim 2023 wurde das Vorliegen einer mindestens moderaten nicht proliferativen diabetischen Retinopathie nach ETDRS-Klassifikation (Stufe ≥ 35) oder eines diabetischen Makulaödems, in der Publikation als „mehr als milde diabetische Retinopathie“ bezeichnet, für die Bewertung als Trennwert einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie herangezogen.

Für die Studie Pugh 1993 wurden Kategorien ohne konkreten Verweis auf ein bestehendes Klassifikationssystem vergeben. Für die vorliegende Bewertung wurde eine mindestens „moderate bis schwere nicht proliferative diabetische Retinopathie“ als Trennwert für eine abklärungsbedürftige diabetische Retinopathie definiert. Das Stadium ist gemäß Beschreibung in der Studie durch schwere Blutungen und Mikroaneurysmen, moderate bis schwere harte Exsudate, jegliche perlschnurartige Venen, Nervenfaserschichtinfarkte oder intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) mit ausgeprägten Mikroaneurysmen und Blutungen gekennzeichnet. Zwar können IRMAs bei allen Stadien der NPDR auftreten [20], sie sind jedoch wesentlich häufiger mit einer schweren NPDR assoziiert und daher für diese Stadieneinteilung auch relevant. Da IRMAs nur selten isoliert von anderen Läsionstypen auftreten, ist davon auszugehen, dass nur eine sehr geringe Anzahl an Personen in der Gruppe „milde“ NPDR in Pugh 1993 hiervon betroffen gewesen sein dürfte. Somit wurde für diese Studie die moderate bis schwere NPDR als Trennwert zur Markierung einer abklärungsbedürftigen DR gewählt.

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Domäne Patientenfluss und zeitlicher Ablauf wurde für alle 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte als „hoch“ eingestuft (siehe Tabelle 12). In 2 Studien erfolgte die Auswertung auf Ebene der Augen anstelle der Personen, ohne dass die Abhängigkeit der Ergebnisse der beiden Augen einer Person in der Auswertung berücksichtigt wurde (Boucher 2003; Lim 2023). Zudem waren in der Studie Boucher 2003 bis zu 16,3 % und in der Studie Pugh 1993 bis zu 14,2 % der im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie erstellten Aufnahmen für die Bewertung der diagnostischen Güte nicht verfügbar. Sofern möglich wurden im Rahmen der Auswertung im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen als Indextest-positiv gezählt. In Pugh 1993 lagen darüber hinaus keine

Informationen zum genauen zeitlichen Ablauf der Untersuchungen vor. Das Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Patientenselektion wurde für die Studie Lim 2023 als „unklar“ und für die Studie Pugh 1993 als „hoch“ eingestuft. In Lim 2023 lagen keine Informationen zum konsekutiven Einschluss von Patientinnen und Patienten vor. In der Studie Pugh 1993 wurden Patientinnen und Patienten nicht zufällig, sondern auf Grundlage von Patientenakten eingeschlossen. Zudem war die Auswahl des auszuwertenden Auges für einige Augen nicht zufällig, sondern erfolgte zugunsten richtig-positiver bzw. richtig-negativer Fälle, was potenziell zu einer Überschätzung der Sensitivität bzw. Spezifität führt. Darüber hinaus ist der genaue Anteil von Patientinnen und Patienten, die aufgrund unzureichender Teilnahme an den Untersuchungen ausgeschlossen wurde, unklar. Zusammenfassend wurde bei den 3 ausgewerteten Studien zur diagnostischen Güte ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt.

4.5 Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse

Hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse sind folgende Aspekte hervorzuheben (siehe Tabelle 13):

In der Studie Boucher 2003 wurden Patientinnen und Patienten, die erstmalig in der Spezialsprechstunde für diabetische Retinopathie eines tertiären Versorgungszentrums vorstellig wurden, eingeschlossen, wodurch die Rekrutierung laut Autorinnen und Autoren auf schwerere Formen der diabetischen Retinopathie ausgerichtet worden sei. Die Studienpopulation weist einen relativ hohen Anteil an schwereren Retinopathie-Stadien und eine vergleichsweise hohe Prävalenz der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie auf (Boucher 2003: 45,5 %; Lim 2023: 20,7 %; Pugh 1993: 21,1 %; siehe Tabelle 9 und Tabelle 14). Somit wurde eine spezifische Teilpopulation der Fragestellung dieser Bewertung untersucht, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 4.7).

Die Form der Auswertung der im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie erstellten Aufnahmen unterschied sich zwischen den Studien. In der Studie Boucher 2003 erfolgte die Auswertung durch 2 Ophthalmologinnen oder Ophthalmologen unabhängig voneinander unter Beteiligung einer weiteren Ophthalmologin oder eines weiteren Ophthalmologen bei Dissens, in der Studie Lim 2023 ausschließlich durch AI und in der Studie Pugh 1993 durch vermutlich nicht ärztliche zertifizierte Bewerterinnen bzw. Bewerter eines Reading Centers bzw. durch selbstgeschulte Internistinnen und Internisten (siehe Tabelle 10). In Deutschland würden die Fundusfotografie-Testergebnisse der AI bzw. von nicht ärztlichen Bewerterinnen oder Bewertern regelhaft durch ärztliches Personal überprüft. Unter der Annahme, dass diese Überprüfung die in den Studien beobachteten, z. T. deutlichen, Unterschiede in der Sensitivität zugunsten der Fundusfotografie (Differenz in Prozentpunkten: 13,4 [0,9; 25,2] in Boucher 2003 und 68,6 [61,3; 74,5] in Lim 2023) nicht wesentlich verändert,

wird von einer Übertragbarkeit der Schlussfolgerung aus den Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Aufnahmen, die die Grundlage der Auswertung in der Studie Pugh 1993 darstellten, wurden mittels analoger Kamera mit hochauflösendem Farbfilm erstellt. Auch wenn analoge Aufnahmen für die Fundusfotografie in der aktuellen Versorgung keine große Rolle mehr spielen dürften, eignen sie sich grundsätzlich ebenso wie digitale Aufnahmen zur Beurteilung des Schweregrads der diabetischen Retinopathie [21]. Darüber hinaus hat die Fundusfotografie seit Durchführung der Studie vor mehr als 30 Jahren eine Reihe technischer Weiterentwicklungen erfahren, während die Ophthalmoskopie ein über die letzten Jahrzehnte technisch weitgehend stabiles Verfahren darstellt. Unter der Annahme, dass sich die Testgüte der Fundusfotografie somit allenfalls verbessert hat, während die Testgüte der Ophthalmoskopie dabei weitestgehend stabil geblieben ist, ist von einer Übertragbarkeit der Schlussfolgerung aus den Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

In der Studie Pugh 1993 folgte auf die Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop je nach Studienzentrum entweder die Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe oder die Untersuchung mit direktem Ophthalmoskop. Somit umfasste die augenärztliche Untersuchung für etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten nicht die Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe, die die S3-Leitlinie „Spezielle Diagnostik und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ als augenärztliche Untersuchung des Augenhintergrundes zur Beurteilung der diabetischen Retinopathie vorsieht [10]. Auch wenn sich die Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop und die Untersuchung mit Lupe und Spaltlampe hinsichtlich des Ausschnittes und der Vergrößerung unterscheiden, lässt sich annehmen, dass sich beide Verfahren dazu eignen, eine abklärungsbedürftige diabetische Retinopathie festzustellen. Darüber hinaus enthält die Publikation keine Hinweise auf Unterschiede in der diagnostischen Güte der augenärztlichen Untersuchungen zwischen den Studienzentren. Somit wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auch derjenigen Patientinnen und Patienten, die mit indirektem und direktem Ophthalmoskop, jedoch nicht mit Lupe an der Spaltlampe untersucht wurden, auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Zusammenfassend lagen hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse bei allen 3 ausgewerteten Studien nur geringe Bedenken vor.

4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie

Für die 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte erfolgte für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie eine Auswertung der Vierfeldertafel-Daten (siehe Tabelle 14) in der in Abschnitt 3.5 beschriebenen Weise. Dabei wurden neben

personenbezogenen auch augenbezogene Vierfeldertafel-Daten herangezogen. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Studien, insbesondere hinsichtlich

- der Form der Fundusfotografie (einschließlich Untersuchungen mit und ohne Mydriasis sowie Auswertungen durch u. a. Ophthalmologinnen und Ophthalmologen, Reading Center und AI),
- der Form des Referenztests (7-Feld-Fundusfotografie und 4-Feld-Fundusfotografie) und
- des Studiensettings (einschließlich einer Spezialsprechstunde für diabetische Retinopathie eines tertiären Versorgungszentrums und primären Versorgungszentren) (siehe Tabelle 1)

wurde auf eine gepoolte Schätzung der Sensitivität und Spezifität verzichtet.

In der Studie Boucher 2003 lag die Sensitivität (%) [95 %-KI] der Fundusfotografie (2-Feld-Fundusfotografie; ohne Mydriasis; ausgewertet durch Ophthalmologen) bei 86,7 [77,2; 92,6] und die Sensitivität der Ophthalmoskopie bei 73,3 [63,1; 81,5] (siehe Tabelle 14). Die Differenz der Sensitivitäten in Prozentpunkten [95 %-KI] betrug 13,4 [0,9; 25,2] zugunsten der Fundusfotografie. Die Spezifität (%) [95 %-KI] der Fundusfotografie betrug 92,5 [85,3; 96,3] und die Spezifität der Ophthalmoskopie 99,0 [94,7; 99,8]. Die Differenz der Spezifitäten in Prozentpunkten [95 %-KI] lag bei -6,6 [-13,8; -0,8] zugunsten der Ophthalmoskopie. 12,2 % (24 Augen) der mittels 2-Feld-Fundusfotografie erstellten Aufnahmen waren nicht verwertbar (siehe Tabelle 15).

Die Sensitivität der in der Studie Lim 2023 untersuchten Form der Fundusfotografie (2-Feld-Fundusfotografie; ohne Mydriasis außer bei Bedarf; ausgewertet durch AI) betrug 96,6 [93,2; 98,4], die Sensitivität der Ophthalmoskopie dagegen 28,0 [22,3; 34,5]. Die Differenz der Sensitivitäten lag bei 68,6 [61,3; 74,5] Prozentpunkten zugunsten der Fundusfotografie. Die Fundusfotografie erzielte eine Spezifität von 86,7 [84,2; 88,9] und die Ophthalmoskopie eine Spezifität von 99,6 [98,9; 99,9]. Die Differenz der Spezifitäten lag bei -12,9 [-15,4; -10,6] Prozentpunkten zugunsten der Ophthalmoskopie. 14,7 % der Aufnahmen (147 Augen), die im Rahmen der Fundusfotografie angefertigt wurden, mussten mit Mydriasis erstellt werden. Anschließend lag der Anteil nicht verwertbarer Aufnahmen bei 2,6 % (26 Augen). In der Auswertung wurden die nicht verwertbaren Aufnahmen als Indextest-positiv gezählt.

In der Studie Pugh 1993 erzielte die Ophthalmoskopie eine Sensitivität von 32,9 [23,2; 44,3] bei einer Spezifität von 99,6 [98,0; 99,9]. Dagegen betrug die Sensitivität der 1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis bei Auswertung durch ein Reading Center 60,8 [49,4; 71,1] und bei Auswertung durch Internisten 54,1 [42,8; 64,9]. Die Differenzen der Sensitivitäten im Vergleich zur Ophthalmoskopie betrugen bei Auswertung durch das Reading Center 27,9 [11,8; 42,1] und bei Auswertung durch Internisten 21,2 [5,2; 35,7] Prozentpunkte, jeweils zugunsten der Fundusfotografie. Die Spezifitäten der 1-Feld-Fundusfotografie lagen bei 85,2

[80,5; 88,9] (Reading Center) bzw. 87,0 [82,5; 90,5] (Internisten). Die Differenzen der Spezifitäten im Vergleich zur Ophthalmoskopie betrugen bei Auswertung durch das Reading Center -14,4 [-19,1; -10,4] und bei Auswertung durch Internisten -12,6 [-17,1; -8,8] Prozentpunkte, jeweils zugunsten der Ophthalmoskopie. 14,2 % (50 Augen) der ohne Mydriasis erstellten Aufnahmen waren nicht verwertbar und wurden als Indextest-positiv gezählt. Die ebenfalls in der Studie untersuchte 2-Feld-Fundusfotografie mit Mydriasis erzielte Sensitivitäten von 81,1 [70,7; 88,4] bei Auswertung durch das Reading Center und 63,5 [52,1; 73,6] bei Auswertung durch Internisten. Die Differenzen der Sensitivitäten im Vergleich zur Ophthalmoskopie betrugen bei Auswertung durch das Reading Center 48,2 [32,8; 60,3] und bei Auswertung durch Internisten 30,6 [14,5; 44,6] Prozentpunkte, jeweils zugunsten der Fundusfotografie. Die entsprechenden Spezifitäten lagen bei 96,4 [93,5; 98,0] (Reading Center) und 89,9 [85,8; 92,9] (Internisten) und die Differenzen der Spezifitäten im Vergleich zur Ophthalmoskopie bei -3,3 [-6,2; -0,9] (Reading Center) und -9,7 [-13,9; -6,3] (Internisten) Prozentpunkten, jeweils zugunsten der Ophthalmoskopie. Von den in Mydriasis erstellten Aufnahmen waren 3,7 % (13 Augen) nicht verwertbar und wurden als Indextest-positiv gezählt.

Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie

Es konnten keine Studien (zum Vergleich der Fundusfotografie versus Ophthalmoskopie und auch nicht zum Vergleich der Kombination aus Fundusfotografie mit ggf. anschließender Ophthalmoskopie versus Ophthalmoskopie) identifiziert werden, in denen verwertbare Daten zur diagnostischen Güte für die Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie vorlagen. Dies gilt auch für die 3 herangezogenen Studien, was insbesondere auf die geringe Anzahl an eingeschlossenen Personen mit behandlungsbedürftigen Formen einer diabetischen Retinopathie zurückzuführen ist (siehe Tabelle 9).

4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie lagen verwertbare Daten aus 3 Studien zur diagnostischen Güte vor. In allen Studien war die Sensitivität der Fundusfotografie für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie höher als die Sensitivität der Ophthalmoskopie. Dagegen war die Spezifität der Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie niedriger. Dieses Ergebnismuster war in unterschiedlich starker Ausprägung für alle in den Studien untersuchten Formen der Fundusfotografie zu beobachten. In allen 3 Studien war der Zugewinn an Sensitivität (Wertebereich +13 bis +69 Prozentpunkte) jeweils zahlenmäßig deutlich höher als der Verlust an Spezifität (Wertebereich -3 bis -13 Prozentpunkte), wobei aber der Vergleich der Prozentpunkte die prävalenzabhängigen Konsequenzen in der Anwendung außer Acht lässt.

In den Auswertungen der Studien wurden allerdings die Abhängigkeiten der Daten nicht adäquat berücksichtigt, was zu fehlerhaften Ergebnissen führen kann. Diese möglichen Fehler durch Nichtberücksichtigung der Abhängigkeiten konnten mangels individueller Patientendaten nicht nachträglich korrigiert werden. Das übereinstimmende Muster und die zum Teil großen beobachteten Unterschiede in der diagnostischen Güte lassen den Einfluss der nichtberücksichtigten Abhängigkeiten auf das Fazit der Bewertung aber gering erscheinen.

Es lagen keine verwertbaren Daten zur diagnostischen Güte für die Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie vor.

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Es ist nicht verpflichtend, nicht randomisierte Studien bei Studienstart in einem Studienregister zu registrieren. Mit der Informationsbeschaffung wurde 1 Registereintrag zu 1 potenziell relevanten laufenden Studie identifiziert. Ob die Studie einen Vergleich der diagnostischen Güte zwischen Fundusfotografie und Ophthalmoskopie erlaubt, ist auf Basis des Registereintrags nicht abschließend zu beurteilen (siehe Tabelle 7). Zusammenfassend ist im Rahmen dieser Bewertung keine verlässliche Aussage zum Risiko eines Publikationsbias möglich.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Rolle der Fundusfotografie als Screeninginstrument und Bedeutung für die Nutzenbewertung

Gemäß dem der Bewertung zugrunde liegenden Berichtsplan war geplant, den Einsatz der Fundusfotografie vorgeschaltet zur oder anstelle der Ophthalmoskopie zu untersuchen. Gemäß dem Verständnis aus der wissenschaftlichen Erörterung sowie auch aus dem in den Leitlinien beschriebenen Einsatz der Fundusfotografie als Screeninginstrument erscheint jedoch dem Einsatz als Vorschalttest wesentlich größere Bedeutung beigemessen zu werden. Dies gilt sowohl für einen möglichen Einsatz der Fundusfotografie in der augenärztlichen Praxis als auch für den Einsatz im Rahmen von telemedizinischen Angeboten mit asynchroner Befundung der Aufnahmen. Fundusfotografie-positive („abklärungsbedürftige“) Befunde würden demnach mithilfe nachfolgender augenärztlicher Untersuchung – insbesondere der Ophthalmoskopie – weiter abgeklärt. Für die Ophthalmoskopie dürfte die Erhebung des Kriteriums „abklärungsbedürftig“ in der Regel kein alleiniges Untersuchungsziel darstellen, weil diese meist im gleichen Rahmen der Prüfung dient, ob eine Behandlungsbedürftigkeit vorliegt. Für die Fundusfotografie als Vorschalttest jedoch scheint es plausibel, dass diese primär mit dem Trennwert „abklärungsbedürftig“ eingesetzt wird.

Für dieses Screeningsetting wird im Rahmen der vorliegenden Bewertung der Sensitivität mehr Gewicht beigemessen als der Spezifität: Es ist wichtig, durch den Einsatz der Fundusfotografie einen möglichst hohen Anteil der Menschen mit einer mindestens

abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie zu identifizieren. Insbesondere potenziell notwendige okuläre Behandlungsmaßnahmen können dann rechtzeitig angeboten werden, sobald die diabetische Retinopathie behandlungsbedürftig wird.

Dennoch kann der Einsatz der Fundusfotografie als Vorschalttest nur dann sinnvoll sein, wenn nicht nur ein relevanter Anteil an Ophthalmoskopien eingespart wird (siehe Abbildung 1), sondern gleichzeitig sichergestellt ist, dass mit der Fundusfotografie mindestens vergleichbar viele behandlungsbedürftige Personen identifiziert werden. Dieser Punkt wird im nachfolgenden Abschnitt diskutiert.

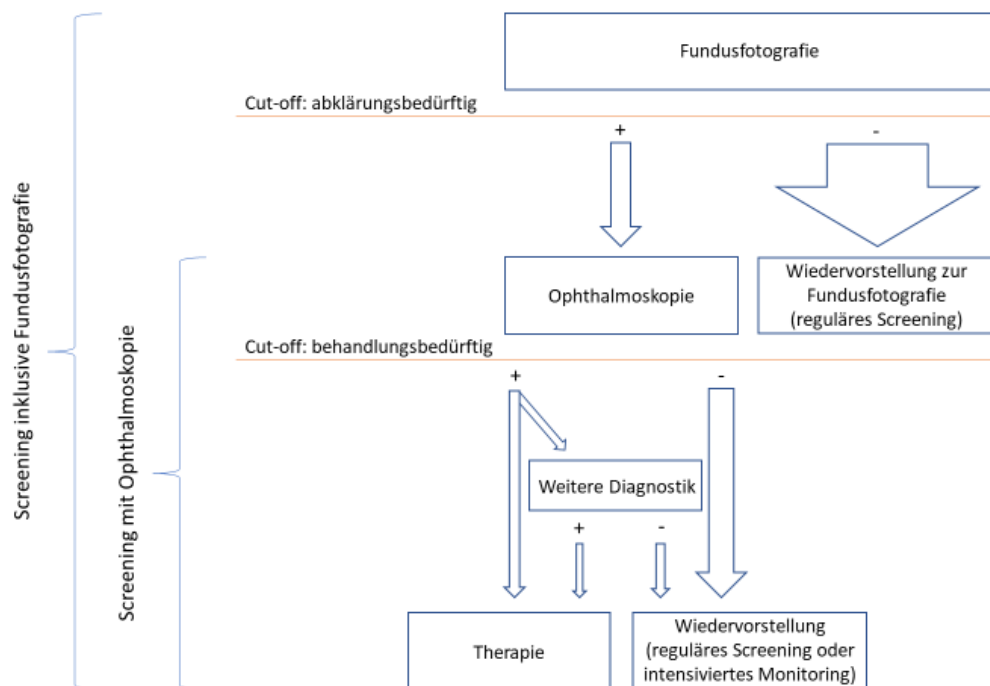


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Screeningstrategien im Vergleich. Die Größe der Pfeile dient der groben Orientierung zur Anzahl an Personen und ist nicht maßstabsgetreu.

Identifikation von Personen mit einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie

Auf Basis der Ergebnisse aus den 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte zeigt sich für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie für die Fundusfotografie je nach Setting und verwendeter Form der Fundusfotografie eine Sensitivität von 54,1 bis 96,6 %. Auf Basis derselben Studien zeigt sich außerdem, dass die Sensitivität für den Cut-off „abklärungsbedürftig“ deutlich höher ist als die der Ophthalmoskopie, jedoch bei gleichzeitig geringerer Spezifität. Für diesen Trennwert identifiziert die Fundusfotografie erkennbar mehr Personen mit Abklärungsbedarf, als dies mit der Ophthalmoskopie möglich wäre.

Zwar ermöglichen diese Studien keinen Vergleich der Fundusfotografie mit der Ophthalmoskopie hinsichtlich der diagnostischen Güte für die Feststellung einer

behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie. Patientinnen und Patienten mit einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie stellen jedoch eine Teilmenge der Personen mit einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie dar. Die ophthalmologische Abklärung für Fundusfotografie-positive Personen dürfte in weiten Teilen dem derzeitigen Vorgehen zur ophthalmologischen Abklärung (Ophthalmoskopie sowie ggf. weitere diagnostische Verfahren) entsprechen. Darüber hinaus dürften behandlungsbedürftige Formen der diabetischen Retinopathie aufgrund ihrer ausgeprägteren Morphologie im Vergleich zu weniger gravierenden abklärungsbedürftigen Formen leichter identifizierbar sein. Vor dem Hintergrund der deutlich höheren Sensitivität der Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie erscheint es daher plausibel, dass unter den Fundusfotografie-positiven Personen mindestens gleich viele Personen mit einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie identifiziert werden. Somit dürfte das Risiko äußerst gering sein, dass durch den Einsatz der Fundusfotografie als Vorschalttest zur Ophthalmoskopie Personen fälschlicherweise von einer notwendigen weiteren Untersuchung ausgeschlossen werden und dadurch ggf. deren Behandlungsbedürftigkeit übersehen wird.

Einsparung von Ophthalmoskopien

Für Personen, die an Untersuchungen zum Screening auf diabetische Retinopathie teilnehmen, kann auf Basis der 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte für die Feststellung einer mindestens abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie und bei einer Prävalenz von 10 % grob geschätzt werden, dass durch den Einsatz der Fundusfotografie etwa 78 % bis 89 % der gescreenten Personen weiterhin nur 1 Screeninguntersuchung (in diesem Fall die Fundusfotografie) erhalten würden (siehe Tabelle 16). Diesen Personen könnte eine Ophthalmoskopie erspart werden. Für einen großen Teil der Betroffenen dürfte die Vermeidung der meist mit der Ophthalmoskopie verbundenen Mydriasis von Vorteil sein. Die entsprechende medikamentöse Intervention zur Weitstellung der Pupille ist mit vorübergehenden Sehstörungen verbunden, die u. a. die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen [22,23]. Betroffene berichten insbesondere, dass die Untersuchung mit Mydriasis mit erhöhtem zeitlichem und logistischem Aufwand verbunden sei, und die Fähigkeit diverse Aufgaben auszuführen für mehrere Stunden nach der Untersuchung einschränke bzw. diese unmöglich mache (siehe auch Abschnitt „Rückmeldungen aus dem Treffen mit Betroffenen“ in Kapitel 5). Für bestimmte Patientinnen und Patienten wird im Zusammenhang mit der Weitstellung der Pupillen zudem auf die Gefahr einer Augeninnendrucksteigerung bzw. eines Glaukomanfalls hingewiesen [22,23].

Fazit der zusammenfassenden Bewertung der Ergebnisse

In der Gesamtschau zeigt sich auf Basis der 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte für die Fundusfotografie eine im Vergleich zur Ophthalmoskopie erhöhte Sensitivität für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie. In der Anwendung

als Vorschalttest vor der Ophthalmoskopie ist die etwas geringere Spezifität der Fundusfotografie weniger bedeutend. Bezüglich des Trennwerts „abklärungsbedürftig“ identifiziert die Fundusfotografie damit einen hohen Anteil der Personen mit abklärungsbedürftiger diabetischer Retinopathie. Es lagen zwar keine verwertbaren Daten zur diagnostischen Güte für die Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie vor. Es lässt sich jedoch annehmen, dass unter den von der Fundusfotografie als mindestens abklärungsbedürftig klassifizierten Personen gegenüber der Ophthalmoskopie mindestens vergleichbar viele Personen mit einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie identifiziert werden. Gleichzeitig würde durch die vorgeschaltete Fundusfotografie die notwendige Anzahl an ophthalmoskopischen Untersuchungen, die zumeist mit einer für einen Teil der Patientinnen und Patienten belastenden Mydriasis erfolgen, reduziert. Somit ergibt sich für ein Screening mit Fundusfotografie als vorgeschaltetes Screeninginstrument zur Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie gegenüber einem Screening ausschließlich mit der Ophthalmoskopie ein Anhaltspunkt für einen vergleichbaren Nutzen.

Um den Einsatz der Fundusfotografie als Ersatz der Ophthalmoskopie zu bewerten, lagen weder entsprechende randomisierte Interventionsstudien vor noch Testgütestudien, die untersuchen, ob die Fundusfotografie in gleicher Weise wie die Ophthalmoskopie in der Lage ist, behandlungsbedürftige Personen zu identifizieren.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Nutzen der Fundusfotografie als Screeninginstrument

Bei der diabetischen Retinopathie handelt es sich um eine progrediente Erkrankung mit Symptomen, die von den Betroffenen häufig erst im fortgeschrittenen Stadium wahrgenommen werden [2,6,8]. Die regelmäßige Teilnahme an Untersuchungen auf Vorliegen bzw. Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie soll insbesondere ermöglichen, den optimalen Zeitpunkt für eine Therapieeinleitung nicht zu verpassen, um einer dauerhaften Beeinträchtigung der Sehfähigkeit vorzubeugen [1,9]. Das Screening auf diabetische Retinopathie mittels Ophthalmoskopie, auf das je nach Befund zur Differentialdiagnose bzw. Indikationsstellung weitere augenärztliche Untersuchungen folgen können, z. B. optische Kohärenztomografie (OCT) oder Fluoreszeinangiografie (FGA) [10], stellt ein im deutschen Versorgungskontext etabliertes Vorgehen dar.

Hintergrund der vorliegenden Bewertung war der Umstand, dass das Angebot zum Screening von zu wenigen Personen wahrgenommen wird [12]. Dies könnte u. a. auf lange Wartezeiten auf einen Termin bzw. zeitlichen und logistischen Aufwand im Zusammenhang mit der Untersuchung, insbesondere bei Weittropfen der Pupillen, zurückgehen [24] (siehe auch Abschnitt „Rückmeldungen aus dem Treffen mit Betroffenen“ dieses Kapitels).

Die Untersuchung mittels Fundusfotografie könnte, beispielsweise auch im Rahmen von telemedizinischen Angeboten mit asynchroner Befundung der Aufnahmen, dazu beitragen, diesen Schwierigkeiten entgegenzutreten und die Teilnahme am Screening auf diabetische Retinopathie zu erhöhen [25-27]. Ob ein solcher Einsatz der Fundusfotografie die Screeningrate auch in Deutschland erhöhen kann, wird derzeit untersucht [28]. Sollte sich dies bewahrheiten, könnte das Screening mit vorgeschalteter Fundusfotografie gegenüber dem Screening mit Ophthalmoskopie neben der Reduktion der mit Nebenwirkungen verbundenen medikamentösen Mydriasis einen weiteren Vorteil entfalten. Denn es ist plausibel, dass durch die erhöhte Teilnahmerate auch mehr Personen mit behandlungsbedürftiger diabetischer Retinopathie identifiziert werden mit der Chance auf rechtzeitige Therapie.

Nachbeobachtung behandelter diabetischer Retinopathie

Angesichts der im Auftrag konkretisierten Population (Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie), die auch Personen ausschließt, die bereits aufgrund einer diabetischen Retinopathie behandelt wurden, stand bei der vorliegenden Bewertung der Einsatz der Fundusfotografie als Screeninginstrument im Fokus. Inwieweit sich die Fundusfotografie darüber hinaus zur Nachbeobachtung von Patientinnen und Patienten mit bereits behandelter diabetischer Retinopathie eignet, lässt sich daher auf Basis der eingeschlossenen Studien nicht beurteilen.

Untersuchte Varianten der Fundusfotografie

In der vorliegenden Bewertung wurde für die Fundusfotografie als Screeninginstrument zur Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie ein Anhaltspunkt für einen vergleichbaren Nutzen im Vergleich zur Ophthalmoskopie abgeleitet. Dabei basiert die Bewertung auf den Ergebnissen aus 3 Studien zur diagnostischen Güte für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie verschiedener Varianten der Fundusfotografie, die alle jeweils Formen der zu bewertenden Fundusfotografie darstellen. Dies umfasst die in 2 Studien untersuchte 2-Feld-Fundusfotografie mit Aufnahmen mit 45°-Winkel, zentriert auf Papille und Makula, die entweder ausschließlich (Boucher 2003) oder überwiegend (Lim 2023: 85,3 %) ohne Mydriasis erstellt wurden. Ebenso umfasst dies 2 Fundusfotografie-Varianten mit 45°-Aufnahmen, die in der Studie Pugh 1993 untersucht wurden: 1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis (horizontal und vertikal zentriert auf einen Punkt, der sich auf halbem Weg zwischen dem temporalen Rand der Papille und der Fovea befindet und die Retina beiderseits dieser Strukturen einschließt) und 2-Feld-Fundusfotografie mit Mydriasis (mit zusätzlichem Areal, das am nasalen Rand durch die Papille begrenzt ist und vertikal mittig liegt). Darüber hinaus umfassen die eingeschlossenen Studien Varianten, bei denen die Auswertung der Aufnahmen durch Ophthalmologinnen und Ophthalmologen (Boucher 2003), durch eine künstliche Intelligenz (AI) (Lim 2023) und durch geschulte Bewerterinnen und Bewerter eines Reading Centers bzw. durch Internistinnen und Internisten erfolgte. Auch wenn auf Basis der eingeschlossenen Studien keine differenzierte Bewertung der Varianten der Fundusfotografie möglich ist, bleibt festzuhalten, dass das für die Bewertung zentrale Ergebnismuster, eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität der Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie, für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie, in allen Studien zu beobachten war.

Darüber hinaus zeichnete sich in der Studie Pugh 1993 ein Signal dafür ab, dass die 2-Feld-Fundusfotografie mit Mydriasis (Aufnahmen mit 45°-Winkel) eine höhere Sensitivität als die 1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis erzielen könnte.

Studienspezifika mit Einfluss auf die Testgüte

In der Studie Boucher 2003 wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die erstmalig in einer Spezialsprechstunde für diabetische Retinopathie eines tertiären Versorgungszentrums vorstellig wurden. Im Vergleich zu beiden anderen eingeschlossenen Studien handelte es sich daher um eine Population mit einem höheren Anteil an schwereren Retinopathie-Stadien und einer höheren Prävalenz der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (Boucher 2003: 45,5 %; Lim 2023: 20,7 %; Pugh 1993: 21,1 %; siehe Tabelle 9 und Tabelle 14). Hinsichtlich der Testgüte der Fundusfotografie ist in Boucher 2003 kein auffälliger Unterschied zu Lim 2023 und Pugh 1993 zu erkennen, allerdings fällt die Sensitivität der Ophthalmoskopie mit 73,3 % deutlich höher aus als in den beiden anderen Studien (Lim 2023: 28,0 %; Pugh 1993: 32,9 %). Trotz weiterer Unterschiede zwischen den Studien

erscheint es plausibel, dass die in Boucher 2003 höhere Sensitivität der Ophthalmoskopie durch die im Mittel schwereren Stadien der Getesteten mitbedingt sein dürfte. Auch die Qualifikation und die Erfahrung der Person, die die Ophthalmoskopie in Boucher 2003 durchgeführt hat, eine Retinaspezialistin bzw. ein Retinaspezialist einer Spezialambulanz für diabetische Retinopathie, könnten zu der vergleichsweise hohen Sensitivität der Untersuchung beigetragen haben. Nichtsdestotrotz liegt diese 13,4 Prozentpunkte (95 %-KI [0,9; 25,2]) unter der Sensitivität der Fundusfotografie. Zusammenfassend erzielt die Fundusfotografie in den eingeschlossenen Studien in Populationen mit unterschiedlichen Krankheitsspektren und in verschiedenen Versorgungskontexten durchgehend eine bessere Sensitivität.

Anteil verwertbarer Aufnahmen und Notwendigkeit einer Mydriasis

Der überwiegende Anteil der im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie angefertigten Aufnahmen war verwertbar. In der Studie Boucher 2003 waren von den ausschließlich ohne Mydriasis erstellten Aufnahmen 87,8 % verwertbar. In der Studie Lim 2023 waren insgesamt 97,4 % der Aufnahmen, von denen 14,7 % mit Mydriasis erstellt werden mussten, verwertbar. In der Studie Pugh 1993 waren 96,3 % der Aufnahmen, die mit Mydriasis erstellt wurden, und 85,8 % der Aufnahmen, die ohne Mydriasis erstellt wurden, verwertbar (siehe Tabelle 15). Eine nur bei Bedarf, also bei einer unbrauchbaren Fundusaufnahme, durchgeführte Mydriasis scheint also den Anteil nicht verwertbarer Aufnahmen deutlich zu reduzieren. Andererseits bedeutet dies, dass sich bei etwa 14 % der Personen der von Betroffenen angesprochene Vorteil der Fundusfotografie auf eine Mydriasis verzichten zu können (siehe letzten Absatz dieses Kapitels) nicht realisieren lässt.

Diagnose spezifischer Retinopathie-Stadien und eines Makulaödems

Ergänzend zu Ergebnissen zur Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie lagen auch Daten zur Unterscheidung der nicht vorliegenden Retinopathie von einer milden nicht proliferativen Retinopathie mittels Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie vor (siehe Tabelle 17). Bei Patientinnen und Patienten ohne allgemeines Risiko (siehe auch Kapitel 1) und ohne bisher nachgewiesene diabetische Netzhautveränderungen kann die Feststellung einer milden nicht proliferativen Retinopathie, unter individueller Berücksichtigung weiterer Faktoren, z. B. Adhärenz und Vorgeschichte, das Intervall der entsprechenden Kontrolluntersuchungen von 2 Jahren auf 1 Jahr reduzieren [1,10]. Lediglich 1 Studie berichtete hierfür verwertbare Ergebnisse (Pugh 1993), jeweils für Varianten der Fundusfotografie mit Auswertung durch ein Reading Center. Analog zu den Ergebnissen zur Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie erzielte die 1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis im Vergleich zur Ophthalmoskopie eine höhere Sensitivität (Differenz in Prozentpunkten [95 %-KI]: 39,9 [27,8; 50,3]) bei niedrigerer Spezifität (Differenz in Prozentpunkten: -13,0 [-19,7; -6,7]) zur Abgrenzung einer milden nicht proliferativen Retinopathie von einer nicht vorliegenden Retinopathie. Die 2-Feld-Fundusfotografie mit

Mydriasis erzielte im Vergleich zur Ophthalmoskopie ebenfalls eine höhere Sensitivität (Differenz in Prozentpunkten: 44,5 [32,5; 54,7]). Dabei zeigte sich für die Fundusfotografie gegenüber der Ophthalmoskopie eine numerisch, jedoch nicht statistisch signifikant, geringere Spezifität (Differenz in Prozentpunkten: -4,3 [-9,7; 0,8]). Hinsichtlich der Feststellung weiterer spezifischer Stadien der diabetischen Retinopathie und der Feststellung eines diabetischen Makulaödems lagen keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Rückmeldungen aus dem Treffen mit Betroffenen

Im Rahmen der Projektbearbeitung wurde ein Treffen mit Betroffenen durchgeführt. Die Betroffenen berichteten u. a. von dem zeitlichen und logistischen Aufwand, der mit dem Weittropfen der Pupillen im Rahmen der Untersuchung der Augen verbunden sei. Demnach nehme die Untersuchung mit Mydriasis relativ viel Zeit in Anspruch und schränke die Fähigkeit diverse Aufgaben auszuführen für mehrere Stunden nach der Untersuchung ein bzw. mache diese unmöglich. Zum Teil erfordere die Wahrnehmung der Untersuchung eine Krankschreibung. Vor diesem Hintergrund sehen die Betroffenen einen Vorteil in einer Untersuchung, die unter Verzicht auf Mydriasis durchgeführt wird, sofern dies nicht zu einem Qualitätsverlust führe. Darüber hinaus äußerten die Betroffenen, dass sie ihr Vertrauen bei der Untersuchung am Auge, auch mittels Fundusfotografie, ausschließlich in Augenärztinnen und Augenärzte setzen, sofern es um die Verlaufsbeurteilung nach Feststellung einer diabetischen Retinopathie geht. Allenfalls im Rahmen des Screenings bzw. zur Prävention sei die Untersuchung auch außerhalb der augenärztlichen Praxis (z. B. in der diabetologischen Praxis oder bei Optikerinnen und Optikern), vorstellbar. Zudem äußerten die Betroffenen, dass sie einen Vorteil in der digitalen und zwischen Ärztinnen bzw. Ärzten austauschbaren Dokumentation zum Krankheitsverlauf sehen.

6 Fazit

Für die Fundusfotografie als vorgeschaltetes Screeninginstrument liegt für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie ein Anhaltspunkt vor für einen vergleichbaren Nutzen im Vergleich zu einem Screening ausschließlich mit Ophthalmoskopie. Dieser Einsatz der Fundusfotografie als den augenärztlichen Untersuchungen vorgeschaltete Diagnostik – ggf. auch im Rahmen von telemedizinischen Angeboten mit asynchroner Befundung der Aufnahmen – macht bei negativem Ergebnis eine weitere augenärztliche Abklärung verzichtbar.

In den für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen 3 Studien wurden jeweils die Fundusfotografie und die Ophthalmoskopie mit einem Referenztest (7-Feld-Fundusfotografie gemäß ETDRS [Early Treatment Diabetic Retinopathy Study] oder dieser vergleichbar) hinsichtlich der diagnostischen Güte für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie verglichen. Die Ergebnisse können in der Gesamtschau so interpretiert werden, dass in einem Screening mit Fundusfotografie ein hoher Anteil der Personen mit Formen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie identifiziert wird, sogar erkennbar mehr Personen als dies mit der Ophthalmoskopie möglich wäre. Für die Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie lagen zwar keine geeigneten Studien vor. Es lässt sich jedoch annehmen, dass unter den von der Fundusfotografie als mindestens abklärungsbedürftig klassifizierten Personen gegenüber dem derzeitigen Screening mindestens vergleichbar viele Personen mit einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie identifiziert werden. Gleichzeitig würde durch die vorgeschaltete Fundusfotografie die notwendige Anzahl an ophthalmoskopischen Untersuchungen, die zumeist mit einer für einen Teil der Patientinnen und Patienten belastenden Mydriasis erfolgen, reduziert.

Darüber hinaus wird derzeit in Deutschland untersucht, ob durch den Einsatz der Fundusfotografie die Teilnahmerate am Screening relevant erhöht werden kann.

Für die Beantwortung der Frage, ob ein Nutzen für den Einsatz der Fundusfotografie als Ersatz für die Ophthalmoskopie vorliegt, lagen keine entsprechenden Studien vor.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 10.07.2025 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Fundusfotografie zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung einer diabetischen Retinopathie beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 26.08.2025 wurden im Rahmen der Projektbearbeitung Betroffene konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 28.10.2025 wurde am 05.11.2025 auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 11.02.2026, wurde am 19.02.2026 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 19.03.2026 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 21.04.2026 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Für die Bewertung der diagnostischen Güte wurden zusätzlich zu Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und der Ophthalmoskopie, gemessen mittels

7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Protokoll, Studien mit einem der 7-Feld-Fundusfotografie vergleichbaren Referenztest eingeschlossen. Dies führte zum Einschluss der Studie Lim 2023, in der die 4-Feld-Fundusfotografie als Referenztest diente. Die 4-Feld-Fundusfotografie ähnelt der 7-Feld-Fundusfotografie insofern, als mehrere stereoskopische Aufnahmen standardisiert und mit Mydriasis aufgenommen werden. Wie auch in der eingeschlossenen Studie Pugh 1993 erfolgte die Auswertung der Aufnahmen in Lim 2023 durch Bewerterinnen und Bewerter des Wisconsin Fundus Photograph Reading Center (WFPRC). Im Gegensatz zur 7-Feld-Fundusfotografie, die sich aus Aufnahmen mit 30 bis 35°-Winkel zusammensetzt, werden für die 4-Feld-Fundusfotografie Weitwinkelaufnahmen (45°-Winkel) verwendet. Lim et al. bezeichnen die entsprechenden Aufnahmen als äquivalent [18]. Gangaputra et al. beschreiben die Übereinstimmung der 4-Feld-Fundusfotografie und der 7-Feld-Fundusfotografie für die Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie als substanziell bis nahezu perfekt [29].

- Als zentrales Kriterium für die Bewertung der diagnostischen Güte wurde eine abklärungsbedürftige diabetische Retinopathie, markiert anhand verschiedener Trennwerte in Abhängigkeit des verwendeten Klassifikationssystems, festgelegt.
- Aus Mangel an personenbezogenen Vierfeldertafel-Daten wurden für die Bewertung der diagnostischen Güte zusätzlich Studien eingeschlossen, aus denen augenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte der Fundusfotografie und der Ophthalmoskopie ableitbar sind, ohne dass die Abhängigkeit der Ergebnisse der beiden Augen einer Person in der Auswertung berücksichtigt wurde. Dies führt zwar möglicherweise zu einer Überschätzung der Testgüte und Unterschätzung der Varianz, betrifft jedoch gleichermaßen die Fundusfotografie und die Ophthalmoskopie und ist somit für den bloßen Vergleich beider Verfahren weniger problematisch, da die genaue Testgüte der einzelnen Verfahren nicht im Mittelpunkt steht, sondern lediglich deren Differenz.
- Für den Vergleich der Indextests hinsichtlich der Unterschiede in der Sensitivität und der Spezifität wurde jeweils die Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten betrachtet. Konfidenzintervalle für die Sensitivitäten, Spezifitäten und der Differenzen von Sensitivität bzw. Spezifität zwischen den Indextests wurden mithilfe der Wilson-Score-Methode [16] berechnet. Aufgrund der Abhängigkeit der Ergebnisse der beiden Augen einer Person und der Erhebung beider Tests an einer Person, kann auch die Schätzung der Differenz von Sensitivität bzw. Spezifität zwischen den Indextests möglicherweise fehlerhaft sein.
- Im Rahmen der umfassenden Informationsbeschaffung kamen die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten sowie die „Cited by“-Funktion in Lens.org zur Anwendung.

- Die Definition des klinisch signifikanten Makulaödems wurde entfernt, da diese für die vorliegende Bewertung nicht von Bedeutung ist (siehe Kapitel 1).

Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Als weiteres Kriterium für die Bewertung der diagnostischen Güte wurde eine behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie festgelegt. Zudem wurde zwischen den verschiedenen Einsatzmöglichkeiten der Fundusfotografie, als Vorschalttest und als Ersatz für die Ophthalmoskopie, differenziert. Dies führte zu Änderungen und Spezifizierungen in den Kapiteln 1, 4, 5 und 6, in Abschnitt A4.3 sowie in Tabelle 9 und Tabelle 11. Zudem wurde eine neue Abbildung erstellt (Abbildung 1). Die Änderungen umfassen insbesondere eine Präzisierung der Nutzen-Schaden-Abwägung (Abschnitt 4.7) und der Einordnung zum Nutzen der Fundusfotografie als Screeninginstrument (Kapitel 5) sowie eine Änderung des Fazits (Kapitel 6).
- Wie bereits im Vorbericht beschrieben, wurden für die Bewertung Studien zur diagnostischen Güte herangezogen. Der entsprechende Abschnitt („Bewertung des Nutzens auf Basis der diagnostischen Güte“ in Abschnitt A4.3) zur Erläuterung dieses Vorgehens wurde erweitert.
- Entsprechend der bereits im Vorbericht angewandten Einschlusskriterien wurde in Abschnitt 3.5 spezifiziert, dass Studien zur diagnostischen Güte, sowohl zum Vergleich der Fundusfotografie versus Ophthalmoskopie als auch zum Vergleich der Kombination aus Fundusfotografie mit ggf. anschließender Ophthalmoskopie versus Ophthalmoskopie, berücksichtigt wurden.
- In Kapitel 1 wurde spezifiziert, welche Formen der diabetischen Retinopathie als behandlungsbedürftig gelten.
- In Abschnitt A4.3 wurde eine Diskussion zur Wahl des Referenztests ergänzt.
- In Abschnitt A4.2 wurden 2 Leitlinien ergänzend eingeordnet.
- In Abschnitt 4.2 sowie in Tabelle 1, Tabelle 10, Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 wurde die Darstellung der Fundusfotografie präzisiert.
- In Abschnitt 4.2 sowie in Tabelle 1 und Tabelle 10 wurde die Darstellung der augenärztlichen Untersuchungen präzisiert.
- In Abschnitt 4.5 sowie in Tabelle 13 wurde eine Einordnung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie Pugh 1993 ergänzt. Die Einordnung der Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien Boucher 2003 und Lim 2023 wurde präzisiert.

- Aus der Nutzen-Schaden-Abwägung (Abschnitt 4.7) wurde ein Abschnitt zum Verhältnis von richtig-positiven zu falsch-positiven Fundusfotografie-Befunden entfernt.
- In Abschnitt A4.3 wurde eine Diskussion zum Heranziehen einer Studie zur Auswertung von Aufnahmen durch künstliche Intelligenz ergänzt.
- Der ursprünglich separate Abschnitt zur Diskussion zum Heranziehen von Studien zur diagnostischen Güte zweier Indextests gemessen an einem Referenztest wurde aus Abschnitt A4.3 entfernt. Relevante Bestandteile der ursprünglichen Diskussion finden sich nun im Abschnitt „Bewertung des Nutzens auf Basis der diagnostischen Güte“ (Abschnitt A4.3) sowie in Abschnitt A4.1.
- Abweichungen in der nach Ausschlussgrund getrennten Darstellung der ausgeschlossenen Publikationen zwischen Abbildung 2 und Abschnitt A6.3 wurden redaktionell behoben.
- Der Abschnitt A4.4 zur Würdigung von Argumenten aus der Stellungnahme wurde ergänzt.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 7.0 [13] erstellt.

Der Nutzen der Fundusfotografie wird zunächst anhand von randomisierten Interventionsstudien (siehe Abschnitt A2.1.4) der gesamten diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette bewertet [13]. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten zu 2 Diagnose- und Behandlungsstrategien der diabetischen Retinopathie randomisiert werden. Im Interventionsarm kommt die Versorgung inklusive der Anwendung der Fundusfotografie – vorgeschaltet zur oder anstelle der Ophthalmoskopie – zum Einsatz. Im Vergleichsarm hingegen kommt die in Deutschland verfügbare Versorgung unter Anwendung der Ophthalmoskopie zum Einsatz. Die Effekte werden bezüglich patientenrelevanter Endpunkte miteinander verglichen.

Liegen randomisierte Interventionsstudien der diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette für die Nutzenbewertung nicht oder in nicht ausreichender Quantität und Qualität vor, oder liefern diese keine aussagekräftigen Ergebnisse, kann für diese Fragestellung der Nutzen auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte bewertet werden (siehe Abschnitt A2.2.4). Dieses Vorgehen ist möglich, wenn das zu prüfende diagnostische Verfahren ein anderes, etabliertes diagnostisches Verfahren in Gänze oder in Teilen (Vorschalttest) ersetzen soll und sich die therapeutischen Konsequenzen bei der jeweiligen Diagnose nicht unterscheiden. Als Referenztest wird die 7-Feld-Fundusfotografie nach Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study(ETDRS)-Protokoll [14] verwendet. Sie weist eine höhere Sensitivität als die Ophthalmoskopie auf [30-32] und gilt bislang als Referenzstandard für die Bestimmung der diagnostischen Güte von Verfahren zur Feststellung bzw. Klassifikation der diabetischen Retinopathie [9]. Zudem richten sich Leitlinien zum Management und zur Therapie der diabetischen Retinopathie nach Retinopathie-Stadien gemäß der ICDR, die auf die ETDRS-Klassifikation auf Basis der 7-Feld-Fundusfotografie zurückgeht [5,33].

Es werden somit prospektive diagnostische Querschnitts- und Kohortenstudien herangezogen, die die diagnostische Güte sowohl der Fundusfotografie (Indextest 1) als auch die der Ophthalmoskopie (Indextest 2) bewerten, gemessen mittels 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Protokoll als Referenztest. Da die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in diesen Studien jeweils alle 3 diagnostischen Verfahren erhalten, kann auf diese Weise die

diagnostische Güte der Fundusfotografie mit der diagnostischen Güte der Ophthalmoskopie verglichen werden.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

A2.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie aufgenommen. Dies schließt auch Personen aus, die bereits aufgrund einer diabetischen Retinopathie behandelt wurden.

A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfindervention ist die in Deutschland verfügbare Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Fundusfotografie – vorgeschaltet zur oder anstelle der Ophthalmoskopie. Dabei sollen die verschiedenen Varianten der Fundusfotografie berücksichtigt werden wie z. B. technische Varianten, Durchführung mit / ohne Mydriasis sowie verschiedene Varianten der asynchronen Auswertung (ophthalmologische Auswertung, ggf. mit Unterstützung durch algorithmische Entscheidungssysteme / alleinige Auswertung durch algorithmische Entscheidungssysteme).

Die Vergleichsintervention stellt die in Deutschland verfügbare Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Ophthalmoskopie ohne Einsatz der Fundusfotografie dar.

A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

- Mortalität,
- Morbidität (insbesondere Sehschärfe),
- gesundheitsbezogene Lebensqualität,
- Nebenwirkungen.

A2.1.4 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 Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie (siehe auch Abschnitt A2.1.1)
E2	Prüfintervention: Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Fundusfotografie (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Ophthalmoskopie ohne Einsatz der Fundusfotografie (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCTs
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT- [34] oder STARD-Statements [35] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies	

A2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte

A2.2.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie aufgenommen. Dies schließt auch Personen aus, die bereits aufgrund einer diabetischen Retinopathie behandelt wurden.

A2.2.2 Indextests und Referenztest

Einzuschließende Studien müssen neben der Fundusfotografie als dem hier zu bewertenden Indextest 1 noch die Ophthalmoskopie als Indextest 2 sowie die 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Protokoll als Referenztest untersuchen. Dabei sollen die verschiedenen Varianten der Fundusfotografie berücksichtigt werden wie z. B. technische Varianten, Durchführung mit / ohne Mydriasis sowie verschiedene Varianten der asynchronen Auswertung (ophthalmologische Auswertung, ggf. mit Unterstützung durch algorithmische Entscheidungssysteme / alleinige Auswertung durch algorithmische Entscheidungssysteme).

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.2.3 Zielgrößen

Eingeschlossen werden solche Studien, aus denen personenbezogene Vierfeldertafel-Daten zur Berechnung der diagnostischen Güte (insbesondere Sensitivität, Spezifität) der Fundusfotografie und der binokularen Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis (Ophthalmoskopie) ableitbar sind.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.2.4 Studientypen

In die vorliegende Untersuchung fließen prospektive diagnostische Querschnitts- und Kohortenstudien ein. Voraussetzungen für den Studieneinschluss sind der konsekutive Patienteneinschluss, die Dokumentation fehlender Werte, die Durchführung der Tests bei unbekanntem Krankheitsstatus in angemessenem zeitlichem Abstand sowie die prospektive Festlegung von Auswertungsmethodik und Grenzwerten zur Unterscheidung positiver und negativer Ergebnisse.

A2.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

A2.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 3 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)

Einschlusskriterien	
D1	Population: Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie (siehe auch Abschnitt A2.2.1)
D2a	Indextest 1: Fundusfotografie (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
D2b	Indextest 2: Ophthalmoskopie (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
D3	7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Protokoll als Referenztest (siehe auch Abschnitt A2.2.2)
D4	Zielgrößen: Kennzahlen zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt A2.2.3)
D5	Studientyp: prospektive diagnostische Querschnitts- und Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt A2.2.4)
D6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
D7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STARD- [35] oder STROBE-Statements [36] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology	

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

A2.3 Informationsbeschaffung

A2.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International Health Technology Assessment (HTA) Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 18.06.2025 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in A7.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en) mit den entsprechenden Items aus A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) [37]. Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtplans anhand der darin festgelegten Kriterien entsprechend Tabelle 2 und Tabelle 3. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.3.2).

A2.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.3.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase (nur Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials (nur Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)

- Studienregister

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

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieses Registers entfernt.

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden mindestens folgende Hersteller:

- Eyenuk
- Optos

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- durch den G-BA übermittelte Dokumente
- Anwendung weiterer Suchtechniken (Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.)
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
 - Verwendung der „Cited by“-Funktion in Lens.org
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

A2.3.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene

Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2020 eingeschränkt. Die MEDLINE-Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien.

Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Es ist keine zeitliche Einschränkung vorgesehen. Sollte die Informationsbeschaffung auf Grundlage einer Basis-SÜ erfolgen, wird eine entsprechende zeitliche Einschränkung in Betracht gezogen (siehe Abschnitt A2.3.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [38], sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase). Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase-Suche werden MEDLINE- und ClinicalTrials.gov-Datensätze und in der Suche im Cochrane Central Register of Controlled Trials Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.

A2.3.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken

Duplikate werden mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Die Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet:

- Studienregister,
- durch den G-BA übermittelte Dokumente.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.4 Informationsbewertung und -synthese

A2.4.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen der diagnostischen Güte werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.4.3 bis A2.4.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Für Ergebnisse, die nicht in Metaanalysen einfließen, werden nur dann eigene Berechnungen durchgeführt, wenn dies zur Einschätzung der statistischen Signifikanz notwendig ist.

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 der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

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.

A2.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

A2.4.2.1 Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

Im Falle subjektiv erhobener Endpunkte ergibt sich aus einer fehlenden Patientenverblindung bereits ein endpunktspezifisch hohes Verzerrungspotenzial.

A2.4.2.2 Studien zur diagnostischen Güte

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit der Studien zur diagnostischen Güte erfolgt auf Basis des Instruments QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) [39]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

A2.4.3 Metaanalysen

A2.4.3.1 Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots dargestellt. Die Heterogenität zwischen den Studien wird mithilfe des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [40] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.4.5). Falls vorhandene Heterogenität durch solche Faktoren zumindest zum Teil erklärt werden kann, so wird der Studienpool nach diesen Faktoren aufgespaltet und die weiteren Berechnungen erfolgen in den getrennten Studienpools. Bei statistisch nachgewiesener (unerklärter) Heterogenität ist eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

In Abhängigkeit von der Anzahl der Studien wird zur Durchführung von Metaanalysen regelhaft folgendes Standardvorgehen gewählt:

- 2 Studien: Anwendung des Modells mit festem Effekt, und zwar mithilfe der inversen Varianzmethode bei stetigen Daten bzw. der Mantel-Haenszel-Methode bei binären Daten [41].
- 3 bis 4 Studien: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar – für die Effektmaße SMD, Odds Ratio, relatives Risiko und Hazard Ratio – mithilfe einer bayesschen Metaanalyse mit nicht informativen A-Priori-Verteilungen für den Behandlungseffekt und informativen A-Priori-Verteilungen für den Heterogenitätsparameter τ gemäß Lilienthal et al. [42]. Zudem sollte ein Abgleich mit einer qualitativen Zusammenfassung der Studienergebnisse mithilfe des Konzepts der konkludenten Effekte erfolgen. Das bedeutet, dass in den Fällen, in denen aus der bayesschen Metaanalyse kein Effekt abgeleitet wird, zur Kontrolle eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse erfolgt. Sollten hierbei konkludente Effekte gefunden werden, so wird insgesamt ein Effekt abgeleitet, der jedoch nicht quantifizierbar ist. Für sonstige Effektmaße ist projektspezifisch zu entscheiden, ob die Methode nach Knapp-Hartung, eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse oder ein anderes metaanalytisches Verfahren anzuwenden ist.
- 5 Studien und mehr: Anwendung des Modells mit zufälligen Effekten, und zwar mithilfe der Knapp-Hartung-Methode. Zunächst werden gepoolte Effekte nach der Methode von Knapp-Hartung – mit und ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur – sowie der Paule-Mandel-Methode zur Schätzung des Heterogenitätsparameters τ [43] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmäler ist als das nach DerSimonian-Laird. In diesem Fall wird die Effektschätzung nach Knapp-Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur, ansonsten ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur weiterverwendet. Im Anschluss wird geprüft, ob diese Effektschätzung informativ ist. Als informativ wird die Schätzung dann bezeichnet, falls das Konfidenzintervall (des gemeinsamen Effekts) in der Vereinigung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. In diesem Fall wird diese Effektschätzung (nach Knapp-Hartung) zur finalen Bewertung herangezogen. Ansonsten wird eine gemeinsame Effektschätzung als nicht sinnvoll erachtet und es erfolgt eine qualitative Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Bei 5 oder mehr Studien wird das Prädiktionsintervall im Forest Plot mit dargestellt.

A2.4.3.2 Studien zur diagnostischen Güte

In den Testgütestudien muss die diagnostische Güte des zu prüfenden diagnostischen Verfahrens, der Fundusfotografie (Indextest 1), mit der diagnostischen Güte des etablierten Verfahrens, der binokularen Untersuchung des Augenhintergrundes in Mydriasis (Ophthalmoskopie) (Indextest 2), in Bezug auf den Referenztest verglichen werden.

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [44] aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Außerdem werden, sofern die dafür nötigen Anforderungen erfüllt sind, für die Testgütekriterien Sensitivität und Spezifität uni- oder bivariate Metaanalysen durchgeführt [45]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [46,47].

Falls die bivariate Metaanalyse präzise Schätzungen liefert, so werden bei diagnostischen Studien die beobachteten Paare aus Sensitivität und Spezifität zweidimensional grafisch dargestellt. Des Weiteren werden die aus der bivariaten Metaanalyse gewonnenen Schätzungen für die Erwartungswerte als gepoolte Paare der Sensitivität und der Spezifität mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzregionen dargestellt [48].

Der Algorithmus zum Schätzen der Parameter im bivariaten Modell kann zu unpräzisen Schätzungen führen, das heißt zu Schätzungen mit zu großen Standardfehlern und entsprechenden Konfidenzregionen. Auch kann der Algorithmus gegebenenfalls keine Schätzungen liefern, wenn das Maximum-Likelihood-Verfahren nicht konvergiert. In beiden Fällen fehlen brauchbare Schätzungen. Die Gründe hierfür können beispielsweise sein, dass zu wenige Studien vorliegen oder dass einzelne Studien extreme Werte aufweisen. Sind die resultierenden Schätzungen unpräzise, werden die Ergebnisse der bivariaten Metaanalysen in der Regel nicht dargestellt. In diesem Fall wird auf univariate Metaanalysen für Sensitivität und Spezifität zurückgegriffen. Von der Berechnung einer gepoolten Schätzung wird abgesehen, falls sich die 95 %-Konfidenzintervalle der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und sich gleichzeitig die Schätzungen der Studien zu stark unterscheiden.

Das Vorliegen von Heterogenität wird anhand von 95 %-Prädiktionsregionen, Sensitivitäts- sowie Subgruppenanalysen untersucht.

A2.4.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.6).

A2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, 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 werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen 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 mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht,
- Alter.

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

Bei 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 Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.4.6).

A2.4.6 Aussagen zur Beleglage

In Folgenden wird separat die Methodik zur Feststellung der Beleglage aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette und aus Studien zur diagnostischen Güte beschrieben.

Unabhängig vom Bewertungspfad erfolgt abschließend eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publication Bias oder Outcome Reporting Bias einbezogen.

Falls kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden oder einen vergleichbaren Nutzen ableitbar ist, wird eine Aussage zum Potenzial der Behandlungsmethode getroffen und es werden ggf. Eckpunkte einer Erprobungsstudie formuliert.

A2.4.6.1 Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: 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 regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 4 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. 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 qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 4: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
			Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte ^a		
				deutlich	mäßig	nein
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden 7.0 [13]).						

A2.4.6.2 Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte

Die Aussagesicherheit der Bewertungsergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte wird begründet vor dem Hintergrund der Anzahl der Testgütestudien und deren Verzerrungspotenzial festgelegt. Ergebnisse aus Testgütestudien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit. Für Studien zur diagnostischen Güte ist es zur Ableitung eines vergleichbaren Nutzens ausreichend, dass eine mindestens vergleichbare Testgüte vorliegt.

A3 Details der Ergebnisse

A3.1 Informationsbeschaffung

A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

Von den 3 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.

A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung

A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Für die Berichterstellung wurden 2 getrennte bibliografische Recherchen durchgeführt.

Abbildung 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss bezüglich Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.

Die letzte Suche fand am 04.08.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss bezüglich Studien zur diagnostischen Güte. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A7.1.

Die letzte Suche fand am 28.08.2025 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.3.

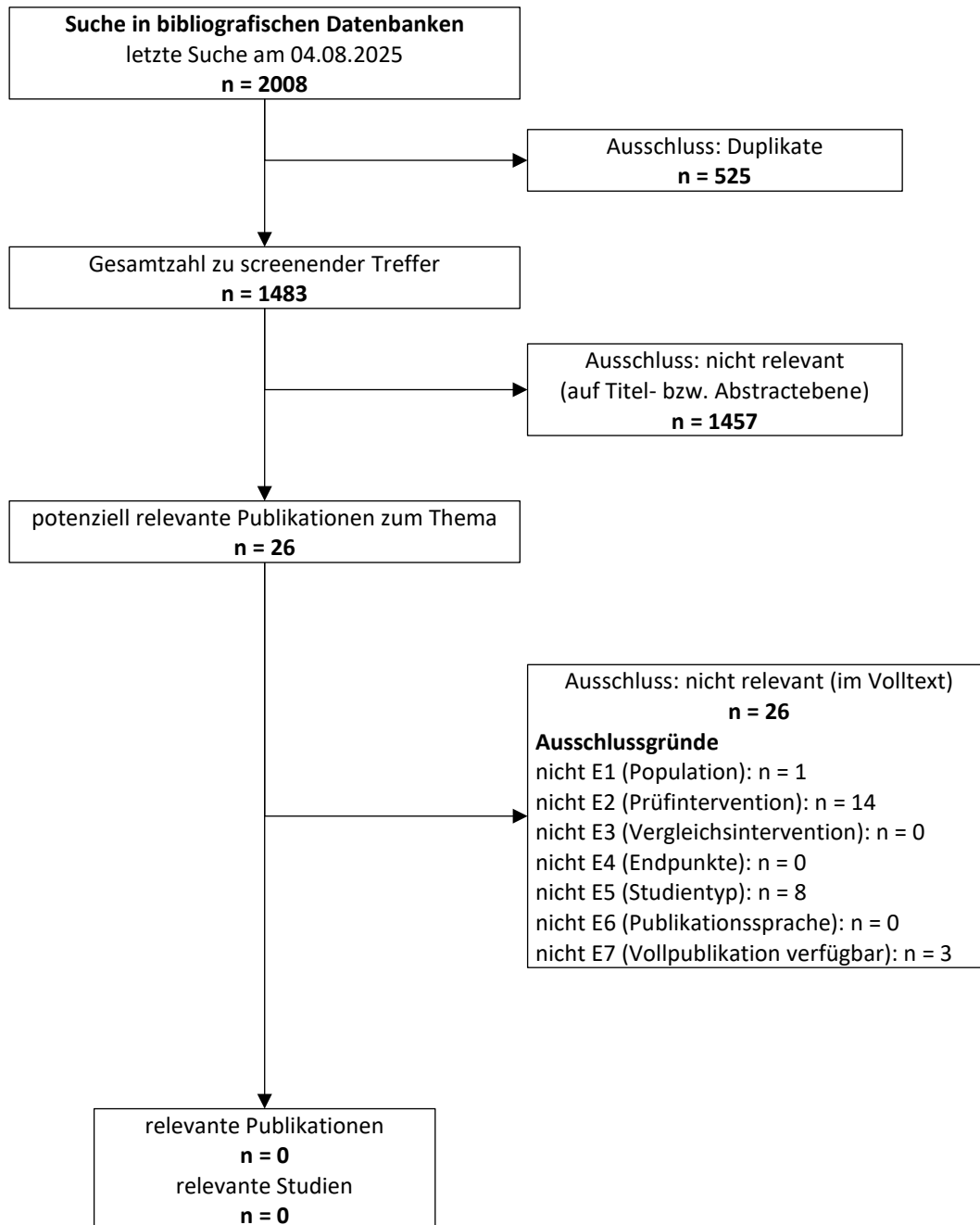


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

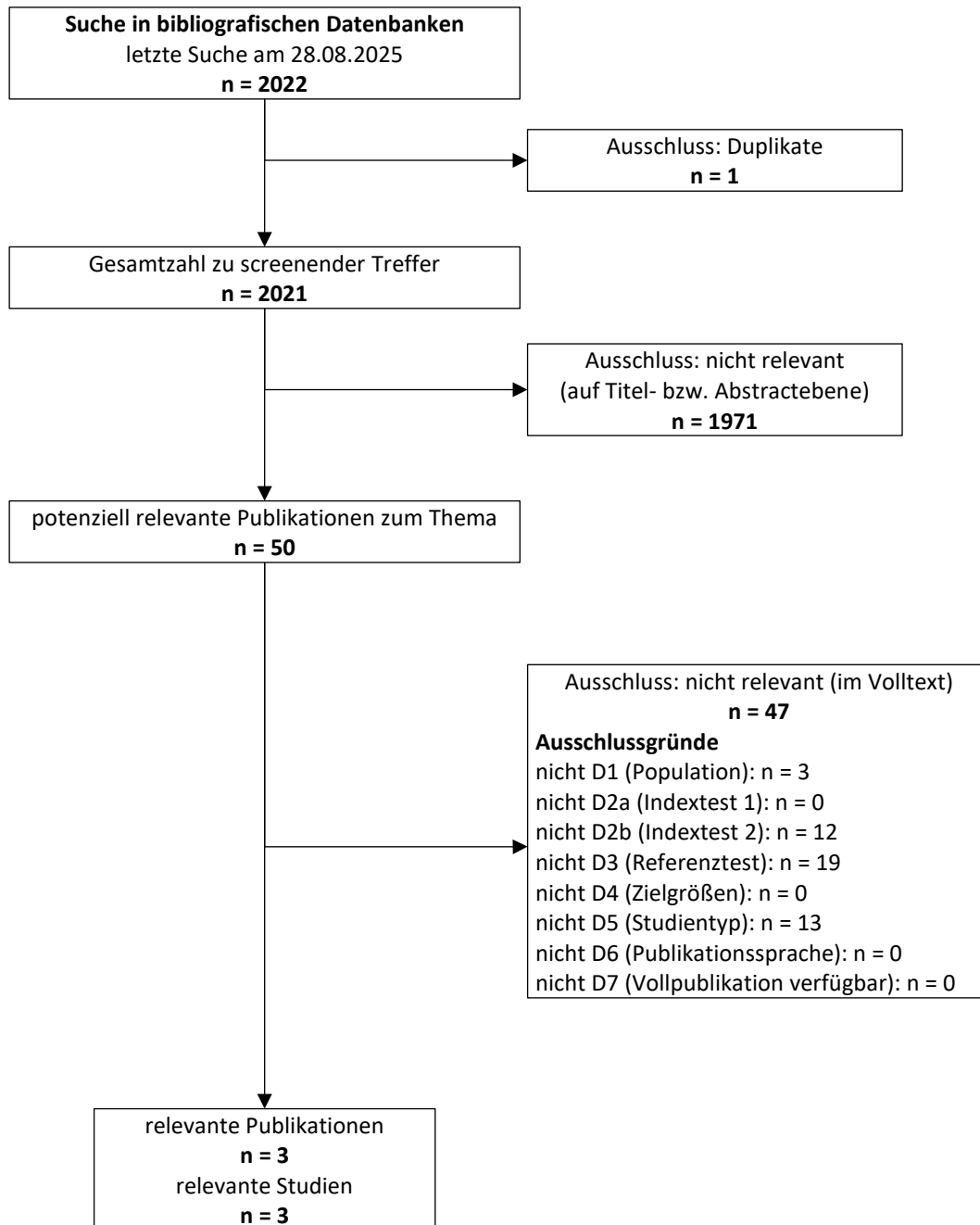


Abbildung 3: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostischen Güte

A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 5):

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Lim 2023	NCT03112005	ClinicalTrials.gov [49]	nein

In den Studienregistern wurde darüber hinaus 1 laufende Studie ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A7.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 24.09.2025 statt.

A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen

Der Hersteller TeleMedC, der an der Anhörung des G-BA teilnahm und darauf hinwies, über Daten aus Deutschland mit Relevanz für die Bewertung zu verfügen, unterschrieb die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung, reagierte daraufhin jedoch auf keine der 3 Anfragen und übermittelte keine Dokumente.

Eyenuk und Optos unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung nicht.

A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

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

A3.1.2.2.1 Durch den G-BA übermittelte Dokumente

Im Rahmen der Auftragsbearbeitung wurden Dokumente vom G-BA an das IQWiG weitergeleitet. Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Recherche überprüft. Die im Rahmen der Volltextsichtung als nicht relevant ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.4.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Außerdem wurden für die Anwendung der „Cited by“-Funktion in Lens.org Schlüsselpublikationen identifiziert. Dabei handelte es sich um relevante Publikationen aus der bibliografischen Recherche [17-19].

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.3 Anhörung

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A3.1.2.2.4 Autorenanfragen

Autorenanfragen bezüglich zusätzlicher Informationen zu relevanten Studien waren nicht erforderlich, da keine erkennbar fehlenden Informationen mit relevantem Einfluss auf die Bewertung identifiziert wurden.

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 3 relevante Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 6).

Tabelle 6: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Sonstige Dokumente
Boucher 2003	ja [17]	nein / nein	nein
Lim 2023	ja [18]	ja [49] / nein	nein
Pugh 1993	ja [19]	nein / nein	nein

A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 7 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 7: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Zitat	Studientyp	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
jRCT2032220358	Studienregistereintrag [50]	RCT ^a	275	laufend ^b
a. Laut Registereintrag handelt es sich um eine RCT, allerdings werden überwiegend Endpunkte zur diagnostischen Güte erhoben und es ist davon auszugehen, dass es sich nicht um eine randomisierte Interventionsstudie handelt, die eine Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Fundusfotografie mit einer Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Ophthalmoskopie ohne Einsatz der Fundusfotografie vergleicht. Ob es sich um eine Studie handelt, die einen Vergleich der diagnostischen Güte zwischen Fundusfotografie und Ophthalmoskopie erlaubt, ist auf Basis des Registereintrags nicht abschließend zu beurteilen, insbesondere, weil detaillierte Angaben zum potenziell verwendeten Referenztest fehlen. b. Laut Registereintrag wurde die Studie in 10/2022 registriert und der Status der Rekrutierung wird als „complete“ angegeben. Angaben zum geplanten Studienende fehlen jedoch. Zuletzt wurde der Registereintrag in 05/2026 aktualisiert. RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die zentralen Charakteristika der eingeschlossenen Studien zur Testgüte werden in Tabelle 1 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Boucher 2003	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diabetes Typ 1 oder Typ 2 nach Definition der American Diabetes Association - Bereitschaft zur Teilnahme an Untersuchungen (Fundusfotografie, 7-Feld-Fundusfotografie, vollständige ophthalmologische Untersuchung)	k. A.
Lim 2023	- Alter: ≥ 18 Jahre - Diabetes mellitus - Fähigkeit zur Teilnahme an Untersuchung mittels Fundusfotografie	- persistierende Sehbeeinträchtigung nach Definition der American Foundation for the Blind (gesetzliche Blindheit oder eingeschränkte Sehfähigkeit, bei der visuelle Aufgaben trotz Korrekturhilfen nicht oder nur mit Schwierigkeiten ausgeführt werden können) - Vorgeschichte eines Makulaödems - bisherige Behandlung der diabetischen Retinopathie (intravitreale Injektionen, Laserkoagulation oder intraokulare Operationen außer bei Katarakt) - bekannte Netzhauterkrankung (vaskuläre Okklusion oder Netzhautablösung)
Pugh 1993	- Alter: k. A. - Diabetes mellitus (in 1 der 2 teilnehmenden Zentren identifiziert anhand erhöhter Serumglukosewerte innerhalb der letzten 12 Monate)	- blind „mentally incompetent“ - aufgrund körperlicher Beeinträchtigung unfähig zur Kooperation im Rahmen der Untersuchung - in Behandlung eines Glaukoms - bisherige Behandlung der diabetischen Retinopathie (Laserkoagulation)
k. A.: keine Angabe		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Diabetische Retinopathie gemäß Studie n (%)
Boucher 2003	98	59,9 (12,2) ^a	53 / 47	Berichtet für 189 Augen ^b anhand WCDRS-Klassifikation ^c : ▪ nicht abklärungsbedürftig ▫ 0 (keine DR): 88 (46,6) ▫ 1/2a (sehr milde NPDR)^d: 15 (7,9) ▪ abklärungsbedürftig^e ▫ 2b (milde NPDR): 65 (34,4) ▫ 3 (moderate NPDR)^f: 18 (9,5) ▪ individuelle Therapieentscheidung / behandlungsbedürftig^e ▫ 4/5 (schwere NPDR / PDR)^f: 3 (1,6)
Lim 2023	521	k. A. ⁱ	53 / 47	Berichtet für 973 Augen ^j anhand ETDRS-Klassifikation: ▪ nicht abklärungsbedürftig ▫ keine DR: 669 (68,8) ▫ fragliche DR^k: 1 (0,1) ▫ milde NPDR: 108 (11,1) ▪ abklärungsbedürftig^e ▫ moderate NPDR^l: 183 (18,8) ▪ individuelle Therapieentscheidung^e ▫ schwere NPDR: 1 (0,1) ▪ behandlungsbedürftig^e ▫ PDR: 11 (1,1)
Pugh 1993	352	61	24 / 76	Berichtet für 351 Personen ^m ohne konkreten Verweis auf ein bestehendes Klassifikationssystem ⁿ : ▪ nicht abklärungsbedürftig ▫ keine DR: 161 (45,9) ▫ milde NPDR: 116 (33,0) ▪ abklärungsbedürftig / individuelle Therapieentscheidung^e ▫ moderate / schwere NPDR: 67 (19,1) ▪ behandlungsbedürftig^e ▫ PDR: 7 (2,0)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Diabetische Retinopathie gemäß Studie n (%)
a. Spannweite 26 bis 92 b. im Referenztest verwertbare Aufnahmen c. Zusätzlich wurde die diabetische Retinopathie mittels ETDRS-Klassifikation beschrieben. Die Angaben allein ermöglichten keinen Vergleich zwischen Fundusfotografie und Ophthalmoskopie. Auf eine detaillierte Charakterisierung der Studienpopulation nach ETDRS-Klassifikation in der Studie wird daher verzichtet. d. Stadium 2a wird in Publikation nicht explizit als „sehr milde NPDR“ bezeichnet, aber tabellarisch parallel zu „sehr milder NPDR“ bzw. ETDRS-Stufe 20 aufgeführt, daher ist anzunehmen, dass auch Stadium 2a gemäß Studie als „sehr milde NPDR“ gilt. e. Details zur Auswahl der Trennwerte einer abklärungsbedürftigen bzw. behandlungsbedürftigen DR in der vorliegenden Bewertung finden sich in den Abschnitten 4.3 und 4.6 sowie in Tabelle 11. f. Stadium 5 nicht explizit als „schwere NPDR / PDR“ bezeichnet; tabellarisch Stadium 4 und 5 parallel zu „schwerer NPDR / PDR“ bzw. ETDRS-Stufe ≥ 53 aufgeführt i. Anteil Personen im Alter von < 65 Jahren: 71 % j. im Referenztest und im Indextest (2-Feld-Fundusfotografie) verwertbare Aufnahmen k. gemäß Studie ETDRS-Stufe 14 oder 15 l. Angabe zur exakten ETDRS-Stufe, ab der eine moderate NPDR vorliegt, fehlt; auf Basis der detaillierteren Beschreibung der untersuchten künstlichen Intelligenz in der Publikation von Ipp et al., auf die in Lim 2023 verwiesen wird, ist aber anzunehmen, dass dies ab ETDRS-Stufe ≥ 35 der Fall ist [51]. m. im Referenztest verwertbare Aufnahmen n. Details zu den Kategorien gemäß Studie finden sich in Abschnitt 4.3 und Tabelle 11. DR: diabetische Retinopathie; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Zahl ausgewerteter Personen / Augen bzw. Zahl ausgewerteter Personen / Augen mit Ereignis; N: Zahl Personen; NPDR: nicht proliferative DR; PDR: proliferative DR; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WCDRS: Welsh Community Diabetic Retinopathy Study				

Tabelle 10: Indextests und Referenztest (mehrseitige Tabelle)

Studie	Fundusfotografie	Ophthalmoskopie	Referenztest
Boucher 2003	2-Feld-Fundusfotografie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ nein ▪ Bewertung durch: ▫ 2 Ophthalmologinnen oder Ophthalmologen unabhängig voneinander unter Beteiligung einer weiteren Ophthalmologin oder einem weiteren Ophthalmologen mit Erfahrung in der Klassifikation nach ETDRS bei Dissens ▪ Aufnahmen pro Auge: ▫ 2 (digital) ▫ Winkel: 45° ▫ Felder: 2 - zentriert auf Papille und Makula; Fläche: 45° vertikal, 60° horizontal; vergleichbar mit standardisierten 30°-Feldern 1, 2 und 3, jedoch nasal um 7,5° verschoben und vertikal um 15° überragend ▪ Aufnahme durch: ▫ 1 Ophthalmologische Fotografin oder ophthalmologischer Fotograf ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ Aufnahme mittels Topcon CRW6 Kamera gekoppelt mit Sony DXC390P Videokamera (Auflösung: 600 x 800 Pixel) ▫ Bearbeitung und Archivierung mittels Topcon IMAGEnet 2000 Software (Version 2.0) auf Hewlett-Packard Computer (Compaq Prosignia, Prozessor: Pentium III mit 500 MHz, Betriebssystem: Windows NT, Arbeitsspeicher: 64 MB) ▫ Darstellung mittels Compaq Monitor (PEI 123, Bildschirmdiagonale: 43,2 cm, Diamond Grafikkarte, Arbeitsspeicher: 16 MB, Farbdarstellung: Echtfarbmodus, Punktabstand: 0,23 mm, Auflösung: 1024 x 768 Pixel)	Untersuchung mit Lupe an Spaltlampe im Zusammenhang mit vollständiger ophthalmologischer Untersuchung ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Untersuchung und Befundung durch: ▫ 1 Ophthalmologin oder Ophthalmologe (Retinaspezialistin oder Retinaspezialist)	7-Feld-Fundusfotografie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Bewertung durch: ▫ analog zu 2-Feld-Fundusfotografie ▪ Aufnahmen pro Auge: ▫ 14 (7 mit stereoskopischer Aufnahme) ▫ Winkel: 30° ▫ Felder: 7 ▪ Aufnahme durch: ▫ analog zu 2-Feld-Fundusfotografie ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ k. A.

Tabelle 10: Indextests und Referenztest (mehrseitige Tabelle)

Studie	Fundusfotografie	Ophthalmoskopie	Referenztest
Lim 2023	2-Feld-Fundusfotografie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ Nur, wenn erforderlich ▪ Bewertung durch: ▫ AI (EyeArt) ▪ Aufnahmen pro Auge: ▫ 2 (digital) ▫ Winkel: 45° ▫ Felder: 2 - zentriert auf Papille und Makula ▪ Aufnahme durch: ▫ Ophthalmologische Fotografinnen und ophthalmologische Fotografen ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ Aufnahme mittels Canon CR-2 AF oder CR-2 Plus AF Kamera (Auflösung: $\geq 1,69$ Megapixel) ▫ Cloud-basierte Auswertung innerhalb von 60 Sekunden; Verwendung von auf Computer der Nutzerin / des Nutzers installiertem Interface	Untersuchung mit Lupe an Spaltlampe und indirekte Ophthalmoskopie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Untersuchung und Befundung durch: ▫ Ophthalmologin oder Ophthalmologe (allgemeine Ophthalmologin oder allgemeiner Ophthalmologe oder Retinaspezialistin oder Retinaspezialist)	4-Feld-Fundusfotografie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Bewertung durch: ▫ 2 zertifizierte Bewerterinnen / Bewerter unabhängig voneinander unter Beteiligung einer weiteren Bewerterin / eines weiteren Bewerter bei Dissens (WFPRC) ▪ Aufnahmen pro Auge: ▫ 8 (4 mit stereoskopischer Aufnahme) ▫ Winkel: 45° ▫ Felder: 4 - nasale Retina einschließlich Papille, zentriert auf Makula sowie supratemporal und inferotemporal der Papille ▪ Aufnahme durch: ▫ analog zu 2-Feld-Fundusfotografie ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ k. A.

Tabelle 10: Indextests und Referenztest (mehrseitige Tabelle)

Studie	Fundusfotografie	Ophthalmoskopie	Referenztest
Pugh 1993	1-Feld-Fundusfotografie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ nein ▪ Bewertung durch: ▫ WFPRC (k. A. zur Anzahl der Bewerterinnen und Bewerter; standardisiertes Vorgehen und Bewertung der meisten Aufnahmen (> 95 %) durch die gleiche Bewerterin oder den gleichen Bewerter)^a ▫ 2 Internistinnen bzw. Internisten (selbstgeschult mittels Moduls zur diabetischen Retinopathie der Pennsylvania Diabetes Association; Bewertung der meisten Aufnahmen (85 %) durch die gleiche Person) ▪ Aufnahmen pro Auge: ▫ 1 (analog) ▫ Winkel: 45° ▫ Felder: 1 - horizontal und vertikal zentriert auf einen Punkt, der sich auf halbem Weg zwischen dem temporalen Rand der Papille und der Fovea befindet und die Retina beiderseits dieser Strukturen einschließt ▪ Aufnahme durch: ▫ Klinikpersonal (Pflegekräfte oder ärztliche Assistenzkräfte) ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ Aufnahme mittels Canon CR3 Kamera ▫ Darstellung auf Kodak Kodachrome 64 American Standards Association Farb-Diafilm	Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop gefolgt von Untersuchung mit direktem Ophthalmoskop oder Untersuchung mit Lupe an Spaltlampe (je nach Zentrum) ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Untersuchung und Befundung durch: ▫ 1 von 10 Ophthalmologinnen und Ophthalmologen (8 allgemeine Ophthalmologinnen und Ophthalmologen, 2 Retinaspezialistinnen oder Retinaspezialisten)	7-Feld-Fundusfotografie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Bewertung durch: ▫ analog zu 1-Feld-Fundusfotografie ▪ Aufnahmen pro Auge: ▫ 14 (7 mit stereoskopischer Aufnahme) ▫ Winkel: 30° ▫ Felder: 7 ▪ Aufnahme durch: ▫ Zertifizierte Retinafotografinnen und Retinafotografen ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ Zeiss 30° Kamera

Tabelle 10: Indextests und Referenztest (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Fundusfotografie	Ophthalmoskopie	Referenztest
Pugh 1993 Fortsetzung	2-Feld-Fundusfotografie ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Bewertung durch: ▫ analog zu 1-Feld-Fundusfotografie ▪ Aufnahmen pro Auge: ▫ 3 (davon 1 mit stereoskopischer Aufnahme; analog) ▫ Winkel: 45° ▫ Felder: 2 - Feld 1: analog zu 1-Feld-Fundusfotografie, aber mit stereoskopischer Aufnahme - Feld 2: zusätzliches Areal, das am nasalen Rand durch die Papille begrenzt ist und vertikal mittig liegt ▪ Aufnahme durch: ▫ analog zu 1-Feld-Fundusfotografie ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ analog zu 1-Feld-Fundusfotografie		
a. Die berufliche Qualifikation der Bewerterinnen und Bewerter des WFPRC ist nicht angegeben. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei um nicht ärztliches Personal handelt. AI: künstliche Intelligenz; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; k. A.: keine Angabe; WFPRC: (University of) Wisconsin Fundus Photograph Reading Center			

Tabelle 11: Klassifikationssysteme zur Beschreibung der diabetischen Retinopathie gemäß Studie und in vorliegender Bewertung verwendete Trennwerte zur Markierung der abklärungsbedürftigen bzw. behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Klassifikationssystem	Stadium und Beschreibung gemäß Studie	Abklärungsbedürftige diabetische Retinopathie	Behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie
Boucher 2003	WCDRS ^a	▪ 0 (keine Retinopathie) ▪ 1 (sehr milde NPDR: Blutungen und / oder Mikroaneurysmen und harte Exsudate, die sich nicht innerhalb 1 Papillendurchmessers vom Zentrum der Makula befinden; 1 weiches Exsudat, das nicht mit präproliferativen Läsionen assoziiert ist) ▪ 2a (sehr milde NPDR^e: große zirzinäre oder plattenförmige harte Exsudate innerhalb der temporalen Hauptgefäßarkaden, jedoch nicht innerhalb 1 Papillendurchmessers vom Zentrum der Makula) ▪ 2b (milde NPDR: Blutungen und / oder harte Exsudate innerhalb der temporalen Hauptgefäßarkaden und innerhalb 1 Papillendurchmessers vom Zentrum der Makula)^b ▪ 3 (moderate NPDR: venöse Unregelmäßigkeiten (perlschnurartige Veränderungen, Venenduplikaturen, Schleifen) und / oder multiple Blutungen und / oder multiple weiche Exsudate und / oder intraretinale mikrovaskuläre Veränderungen) ▪ 4 (schwere NPDR / PDR^d: Neovaskularisation an der Papille oder an anderer Stelle der Retina; präretinale Blutung und / oder fibröses Gewebe) ▪ 5 (schwere NPDR / PDR^d: Glaskörperblutung und / oder ausgedehnte Fibrose und / oder Netzhautablösung und / oder Rubeosis iridis)	≥ 2b (milde NPDR) ^b	≥ 4 (schwere NPDR ^c / PDR ^d)
Lim 2023	ETDRS	▪ keine DR ▪ milde NPDR ▪ moderate NPDR^g ▪ schwere NPDR ▪ PDR	≥ moderate NPDR oder DMÖ	≥ schwere NPDR ^c oder DMÖ ^f

Tabelle 11: Klassifikationssysteme zur Beschreibung der diabetischen Retinopathie gemäß Studie und in vorliegender Bewertung verwendete Trennwerte zur Markierung der abklärungsbedürftigen bzw. behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Klassifikationssystem	Stadium und Beschreibung gemäß Studie	Abklärungsbedürftige diabetische Retinopathie	Behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie
Pugh 1993	kein konkreter Verweis auf ein bestehendes Klassifikationssystem	- keine DR (keine DR oder lediglich Mikroaneurysmen) - milde NPDR (leichte bis moderate intraretinale Blutungen, milde harte Exsudate oder Nervenfaserschichtinfarkte oder IRMA ohne ausgeprägte Mikroaneurysmen oder Blutungen) - moderate bis schwere NPDR (schwere Blutungen und Mikroaneurysmen, moderate bis schwere harte Exsudate, jegliche perlschnurartige Venen, Nervenfaserschichtinfarkte oder IRMA mit ausgeprägten Mikroaneurysmen und Blutungen) - PDR (Neovaskularisation, fibröse Proliferationen oder präretinale Blutungen bzw. Glaskörperblutung)	≥ moderate bis schwere NPDR	≥ schwere NPDR ^c
a. Zusätzlich wurde die diabetische Retinopathie mittels ETDRS-Klassifikation beschrieben. Die Angaben allein ermöglichten keinen Vergleich zwischen Fundusfotografie und Ophthalmoskopie. Auf eine detaillierte Darstellung der Verwendung der ETDRS-Klassifikation in der Studie wird daher verzichtet. b. Stadium 2b wurde als Trennwert für eine abklärungsbedürftige DR verwendet, da bei harten Exsudaten innerhalb 1 Papillendurchmessers vom Zentrum der Makula potenziell ein DMÖ vorliegen kann und dies eine abklärungsbedürftige Form der DR darstellt. In der Studie wird dieses Stadium als vergleichbar mit der ETDRS-Stufe ≥ 35 eingeordnet, welche in anderen Studien für die Kennzeichnung der Schwelle zur Abklärungsbedürftigkeit verwendet wird. Die Einstufung durch die Autorengruppe als „milde NPDR“ beschreibt somit eine schwerere Form der diabetischen Retinopathie als die gleichnamigen Stadien der beiden anderen eingeschlossenen Studien. c. Individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Ausprägung der NPDR und des Risikoprofils der Patientinnen und Patienten d. Stadium 5 nicht explizit als „schwere NPDR / PDR“ bezeichnet; tabellarisch Stadium 4 und 5 parallel zu „schwerer NPDR / PDR“ bzw. ETDRS-Stufe ≥ 53 aufgeführt e. Stadium 2a nicht explizit als „sehr milde NPDR“ bezeichnet; tabellarisch parallel zu „sehr milder NPDR“ bzw. ETDRS-Stufe 20 aufgeführt f. Individuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der Ausprägung des DMÖ g. Angabe zur exakten ETDRS-Stufe, ab der eine moderate NPDR vorliegt, fehlt; auf Basis der detaillierteren Beschreibung der untersuchten künstlichen Intelligenz in der Publikation von Ipp et al., auf die in Lim 2023 verwiesen wird, ist aber anzunehmen, dass dies ab ETDRS-Stufe ≥ 35 der Fall ist [51]. DR: diabetische Retinopathie; DMÖ: diabetisches Makulaödem; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; IRMA: intraretinale mikrovaskuläre Anomalien; k. A.: keine Angabe; NPDR: nicht proliferative DR; PDR: proliferative DR; WCDRS: Welsh Community Diabetic Retinopathy Study				

A3.2.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials nach QUADAS 2 ist in der folgenden Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 der Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Fundusfotografie) (Domäne 2)	Indextest II (Ophthalmoskopie) (Domäne 2)	Referenztest (Domäne 3)	Patientenfluss und zeitlicher Ablauf (Domäne 4)	Zusammenfassende Einschätzung
Boucher 2003	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^{a, b}	hoch
Lim 2023	unklar ^c	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^a	hoch
Pugh 1993	hoch ^d	niedrig ^e	niedrig	niedrig	hoch ^{f, g}	hoch
a. Die Auswertung erfolgte auf Ebene der Augen anstelle der Personen. Die Abhängigkeit der Ergebnisse der beiden Augen einer Person wurde hierbei nicht berücksichtigt. b. Fotos von bis zu 32 Augen (16,3 %) waren für die Bewertung der diagnostischen Güte nicht verfügbar. c. Es lagen keine Informationen zum konsekutiven Einschluss von Patientinnen und Patienten vor. d. Patientinnen und Patienten wurden nicht zufällig, sondern auf Grundlage von Patientenakten eingeschlossen. Zudem war die Auswahl des auszuwertenden Auges für einige Augen nicht zufällig, sondern erfolgte zugunsten richtig-positiver bzw. richtig-negativer Fälle, was potenziell zu einer Überschätzung der Sensitivität bzw. Spezifität führt. Darüber hinaus ist der genaue Anteil von Patientinnen und Patienten, die aufgrund unzureichender Teilnahme an den Untersuchungen ausgeschlossen wurde, unklar, da diese Gruppe gemeinsam mit Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die Studienteilnahme ablehnten, berichtet wird (201 Patientinnen und Patienten). e. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte für alle 4 Varianten der Fundusfotografie, die in der Studie untersucht wurden (1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis und 2-Feld-Fundusfotografie mit Mydriasis, jeweils mit Auswertung durch Bewerterinnen bzw. Bewerter eines Reading Centers bzw. durch Internistinnen und Internisten). f. Fotos von bis zu 50 Augen (14,2 %) waren für die Bewertung der diagnostischen Güte nicht verfügbar. g. Es lagen keine Informationen zum genauen zeitlichen Ablauf der Untersuchungen vor.						

Die Einschätzung der Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse nach QUADAS 2 ist in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 der Studien zur diagnostischen Güte

Studie	Patientenselektion (Domäne 1)	Indextest I (Fundusfotografie) (Domäne 2)	Indextest II (Ophthalmoskopie) (Domäne 2)	Referenztest (Domäne 3)	Zusammenfassende Einschätzung
Boucher 2003	gering ^a	gering	gering	gering	gering
Lim 2023	gering	gering ^b	gering	gering	gering
Pugh 1993	gering	gering ^{c, d, e}	gering ^f	gering	gering
a. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die erstmalig in der Spezialsprechstunde für diabetische Retinopathie eines tertiären Versorgungszentrums vorstellig wurden, wodurch die Rekrutierung laut Autorinnen und Autoren auf schwerere Formen der diabetischen Retinopathie ausgerichtet worden sei. Die Studienpopulation weist einen relativ hohen Anteil an schwereren Retinopathie-Stadien und eine vergleichsweise hohe Prävalenz der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie auf (Boucher 2003: 45,5 %; Lim 2023: 20,7 %; Pugh 1993: 21,1 %; siehe Tabelle 9 und Tabelle 14). Somit wurde eine spezifische Teilpopulation der Fragestellung dieser Bewertung untersucht, was bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 4.7). b. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte ausschließlich durch eine AI (EyeArt). c. Die Bewertung der Übertragbarkeit erfolgte für alle 4 Varianten der Fundusfotografie, die in der Studie untersucht wurden (1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis und 2-Feld-Fundusfotografie mit Mydriasis, jeweils mit Auswertung durch Bewerterinnen bzw. Bewerter eines Reading Centers bzw. durch Internistinnen oder Internisten). d. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch Bewerterinnen bzw. Bewerter des WFPRC (> 95 % der Aufnahmen von derselben Person) bzw. durch 2 selbstgeschulte Internistinnen oder Internisten (85 % der Aufnahmen von derselben Person). Die berufliche Qualifikation der Bewerterinnen und Bewerter des WFPRC ist nicht angegeben. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei um nicht ärztliches Personal handelt. e. Die Studie wurde vor mehr als 30 Jahren durchgeführt (06/1988 bis 05/1989). Die Aufnahmen, die die Grundlage der Auswertung darstellten, wurden mittels analoger Kamera mit hochauflösendem Farbfilm erstellt. f. Auf die Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop folgte je nach Studienzentrum und somit jeweils für etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten entweder die Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe oder die Untersuchung mit direktem Ophthalmoskop. AI: künstliche Intelligenz; WFPRC: (University of) Wisconsin Fundus Photograph Reading Center					

A3.3 Diagnostische Güte

A3.3.1 Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie

Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N	n	Indextest	Referenz- test	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % ^a	[95 %-KI] ^a	Spezifität in % ^a	[95 %-KI] ^a
Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie													
Boucher 2003	98	168 Augen ^b	2-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen und Ophthalmologen)	7-Feld-FF (30°)	≥ milde DR (WCDRS: ≥ 2b) ^c	65 ^d	10 ^d	7 ^d	86 ^d	86,7	[77,2; 92,6]	92,5	[85,3; 96,3]
		189 Augen ^e	Ophthalmoskopie			63	23	1	102	73,3	[63,1; 81,5]	99,0	[94,7; 99,8]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in Prozentpunkten 2-Feld Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen und Ophthalmologen) vs. Ophthalmoskopie										13,4	[0,9; 25,2]	-6,6	[-13,8; -0,8]
Lim 2023	521	999 Augen ^f	2-Feld-Fundusfotografie (45°; z. T. mit Mydriasis ^g ; AI)	4-Feld-FF (45°)	≥ moderate DR (ETDRS) oder DMÖ	200	7	105	687	96,6	[93,2; 98,4]	86,7	[84,2; 88,9]
		999 Augen ^h	Ophthalmoskopie			58	149	3	789	28,0	[22,3; 34,5]	99,6	[98,9; 99,9]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in Prozentpunkten 2-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis ^g ; AI) vs. Ophthalmoskopie										68,6	[61,3; 74,5]	-12,9	[-15,4; -10,6]
Pugh 1993	352	351 Personen ^{i,j}	1-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Reading Center)	7-Feld-FF (30°)	≥ moderate bis schwere DR ^k	45	29	41	236	60,8	[49,4; 71,1]	85,2	[80,5; 88,9]
		351 Personen ^{i,l}	2-Feld-Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis; Reading Center)			60	14	10	267	81,1	[70,7; 88,4]	96,4	[93,5; 98,0]
		351 Personen ^{i,m}	1-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Internistinnen und Internisten)			40 ⁿ	34 ⁿ	36 ⁿ	241 ⁿ	54,1	[42,8; 64,9]	87,0	[82,5; 90,5]
		351 Personen ^{i,m}	2-Feld-Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis; Internistinnen und Internisten)			47 ⁿ	27 ⁿ	28 ⁿ	249 ⁿ	63,5	[52,1; 73,6]	89,9	[85,8; 92,9]
		347 Personen ^{i,o}	Ophthalmoskopie			24	49	1	273	32,9	[23,2; 44,3]	99,6	[98,0; 99,9]

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N	n	Indextest	Referenz- test	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % ^a	[95 %-KI] ^a	Spezifität in % ^a	[95 %-KI] ^a
										27,9	[11,8; 42,1]	-14,4	[-19,1; -10,4]
										48,2	[32,8; 60,3]	-3,3	[-6,2; -0,9]
										21,2	[5,2; 35,7]	-12,6	[-17,1; -8,8]
										30,6	[14,5; 44,6]	-9,7	[-13,9; -6,3]

Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N	n	Indextest	Referenz- test	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % ^a	[95 %-KI] ^a	Spezifität in % ^a	[95 %-KI] ^a
a. eigene Berechnung; KI nach Wilson-Score-Methode [16] b. Aufnahmen von 7 Augen im Referenztest nicht verwertbar; im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen wurden als Indextest-positiv gezählt; genaue Anzahl im Indextest nicht verwertbarer Aufnahmen und Verteilung auf Vierfeldertafel unklar (bekannt ist, dass Aufnahmen von 164 Augen ausgewertet wurden). c. Zusätzlich wurde die ETDRS-Klassifikation verwendet, die Ergebnisse auf Basis dieser Klassifikation lagen jedoch ausschließlich für die Fundusfotografie vor und erlauben keinen Vergleich zwischen Fundusfotografie und Ophthalmoskopie. d. Die Werte der Vierfeldertafel wurden näherungsweise anhand vorhandener Angaben zu Sensitivität und Spezifität und Anzahl der Erkrankten und Gesunden bestimmt. Die Anzahl im Indextest nicht auswertbarer Aufnahmen wurde abgeschätzt. Hierdurch wurden 168 statt der eigentlich 164 ausgewerteten Personen der Vierfeldertafel zugrunde gelegt. e. Aufnahmen von 7 Augen im Referenztest nicht verwertbar f. Im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (26) wurden als Indextest-positiv gezählt. g. Die Untersuchung erfolgte nur in Mydriasis, wenn dies erforderlich war. h. 1 Auge im Indextest ohne Ergebnis, ersetzt als Indextest-positiv i. Für die Analyse wurde pro Person das Auge mit schlechterer Bewertung im Referenztest ausgewählt; bei gleicher Bewertung beider Augen im Referenztest wurde das Auge mit konkordanter Bewertung im jeweiligen Indextest ausgewählt; bei gleicher Bewertung beider Augen im Referenztest und wenn im jeweiligen Indextest kein Auge oder beide Augen konkordant zum Referenztest bewertet wurden, wurde das rechte Auge ausgewählt. j. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (50) wurden als Indextest-positiv gezählt. k. Details zu den Kategorien gemäß Studie finden sich in Abschnitt 4.3 und Tabelle 11. l. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (13) wurden als Indextest-positiv gezählt. m. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar, keine Angabe zur Anzahl im Indextest nicht auswertbarer Personen n. eigene Berechnung; Näherung der Vierfeldertafel unter Verwendung der in einer Grafik angegebenen Sensitivität und Spezifität und unter der Annahme von ebenso vielen Erkrankten und Gesunden wie in der Auswertung des Reading Centers. Die Näherung ermöglicht eine Schätzung der in der Publikation fehlenden Konfidenzintervalle. o. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; 4 Personen ohne Indextest AI: künstliche Intelligenz; DMÖ: diabetisches Makulaödem; DR: diabetische Retinopathie; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FF: Fundusfotografie; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl ausgewerteter Personen / Augen; N: Zahl Personen; NPDR: nicht proliferative DR; PDR: proliferative DR; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv; WCDRS: Welsh Community Diabetic Retinopathy Study													

A3.3.2 Anzahl nicht verwertbarer Aufnahmen im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie

Tabelle 15: Anzahl nicht verwertbarer Aufnahmen im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie

Studie	Indextest 1 (Durchführung [mit / ohne Mydriasis]; Auswertung)	Nicht verwertbar: n (%)
Boucher 2003	2-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen und Ophthalmologen)	24 (12,2)
Lim 2023	2-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; AI)	147 (14,7)
	2-Feld-Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis bei Bedarf; AI)	26 (2,6)
Pugh 1993	1-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Reading Center bzw. Internistinnen und Internisten)	50 (14,2))
	2-Feld-Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis; Reading Center bzw. Internistinnen und Internisten)	13 (3,7)
AI: künstliche Intelligenz; n: Zahl Aufnahmen		

A3.3.3 Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie

Tabelle 16: Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (mehrseitige Tabelle)

Studie	N	n	Indextest	Testgüte [95 %-KI] ^a	Vierfeldertafel- ergebnisse	Schätzung für 1000 untersuchte Personen [95 %-KI]			
						Prävalenz-Annahme (Personen mit abklärungsbedürftiger DR):			
						5 % (50)	10 % (100)	15 % (150)	20 % (200)
Boucher 2003	98	168 Augen ^b	2-Feld- Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen / Ophthalmologen)	Sensitivität:	RP	43 [39; 46] ^c	87 [77; 93]	130 [116; 139]	173 [154; 185]
				87 % [77 %; 93 %]	FN	7 [4; 11] ^d	13 [7; 23]	20 [11; 34]	27 [15; 34]
				Spezifität:	RN	879 [810; 915] ^e	833 [768; 867]	786 [725; 819]	740 [682; 770]
				93 % [85 %; 96 %]	FP	71 [35; 140] ^f	68 [33; 132]	64 [31; 125]	60 [30; 118]
	189 Augen	Ophthalmoskopie		Sensitivität:	RP	37 [32; 41]	73 [63; 82]	110 [95; 122]	147 [126; 163]
				73 % [63 %; 82 %]	FN	13 [9; 18]	27 [19; 37]	40 [28; 55]	53 [37; 55]
				Spezifität:	RN	941 [900; 948]	891 [852; 898]	842 [805; 848]	792 [758; 798]
				99 % [95 %; 100 %]	FP	10 [2; 50]	9 [2; 48]	9 [2; 45]	8 [2; 42]
Lim 2023	521	999 Augen ^g	2-Feld- Fundusfotografie (45°; z. T. mit Mydriasis ^h ; AI)	Sensitivität:	RP	48 [47; 49]	97 [93; 98]	145 [140; 148]	193 [186; 197]
				97 % [93 %; 98 %]	FN	2 [1; 3]	3 [2; 7]	5 [2; 10]	7 [3; 10]
				Spezifität:	RN	824 [800; 845]	780 [758; 800]	737 [716; 756]	694 [674; 711]
				87 % [84 %; 89 %]	FP	126 [105; 150]	120 [100; 142]	113 [94; 134]	106 [89; 126]
	999 Augen ⁱ	Ophthalmoskopie		Sensitivität:	RP	14 [11; 17]	28 [22; 35]	42 [33; 52]	56 [45; 69]
				28 % [22 %; 35 %]	FN	36 [33; 39]	72 [66; 78]	108 [98; 117]	144 [131; 117]
				Spezifität:	RN	946 [940; 949]	896 [890; 899]	847 [841; 849]	797 [791; 799]
				100 % [99 %; 100 %]	FP	4 [1; 10]	4 [1; 10]	3 [1; 9]	3 [1; 9]

Tabelle 16: Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N	n	Indextest	Testgüte [95 %-KI] ^a	Vierfeldertafel- ergebnisse	Schätzung für 1000 untersuchte Personen [95 %-KI]			
						Prävalenz-Annahme (Personen mit abklärungsbedürftiger DR):			
						5 % (50)	10 % (100)	15 % (150)	20 % (200)
Pugh 1993	352	351 Personen ^{j, k}	1-Feld- Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Reading Center)	Sensitivität:	RP	30 [25; 36]	61 [49; 71]	91 [74; 107]	122 [99; 142]
				61 % [49 %; 71 %]	FN	20 [14; 25]	39 [29; 51]	59 [43; 76]	78 [58; 76]
				Spezifität:	RN	809 [765; 845]	767 [725; 800]	724 [684; 756]	682 [644; 711]
				85 % [81 %; 89 %]	FP	141 [105; 185]	133 [100; 176]	126 [94; 166]	118 [89; 156]
		351 Personen ^{j, l}	2-Feld- Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis; Reading Center)	Sensitivität:	RP	41 [35; 44]	81 [71; 88]	122 [106; 133]	162 [141; 177]
				81 % [71 %; 88 %]	FN	9 [6; 15]	19 [12; 29]	28 [17; 44]	38 [23; 44]
				Spezifität:	RN	916 [888; 931]	868 [842; 882]	819 [795; 833]	771 [748; 784]
				96 % [94 %; 98 %]	FP	34 [19; 62]	32 [18; 59]	31 [17; 55]	29 [16; 52]
		351 Personen ^{j, m}	1-Feld- Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Internistinnen / Internisten)	Sensitivität:	RP	27 [21; 32]	54 [43; 65]	81 [64; 97]	108 [86; 130]
				54 % [43 %; 65 %]	FN	23 [18; 29]	46 [35; 57]	69 [53; 86]	92 [70; 86]
				Spezifität:	RN	827 [784; 860]	783 [743; 815]	740 [701; 769]	696 [660; 724]
				87 % [83 %; 91 %]	FP	124 [90; 166]	117 [86; 158]	111 [81; 149]	104 [76; 140]
		351 Personen ^{j, m}	2-Feld- Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis; Internistinnen / Internisten)	Sensitivität:	RP	32 [26; 37]	64 [52; 74]	95 [78; 110]	127 [104; 147]
				64 % [52 %; 74 %]	FN	18 [13; 24]	37 [26; 48]	55 [40; 72]	73 [53; 72]
				Spezifität:	RN	854 [815; 883]	809 [772; 836]	764 [729; 790]	719 [686; 743]
				90 % [86 %; 93 %]	FP	96 [67; 135]	91 [64; 128]	86 [60; 121]	81 [57; 114]
	347 Personen ^{j, n}		Ophthalmoskopie	Sensitivität:	RP	16 [12; 22]	33 [23; 44]	49 [35; 66]	66 [46; 89]
				33 % [23 %; 44 %]	FN	34 [28; 38]	67 [56; 77]	101 [84; 115]	134 [111; 115]
				Spezifität:	RN	946 [931; 949]	896 [882; 899]	847 [833; 849]	797 [784; 799]
				100 % [98 %; 100 %]	FP	4 [1; 19]	4 [1; 18]	3 [1; 17]	3 [1; 16]

Tabelle 16: Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	N	n	Indextest	Testgüte [95 %-KI] ^a	Vierfeldertafel- ergebnisse	Schätzung für 1000 untersuchte Personen [95 %-KI]			
						Prävalenz-Annahme (Personen mit abklärungsbedürftiger DR):			
						5 % (50)	10 % (100)	15 % (150)	20 % (200)
a. eigene Berechnung; KI nach Wilson-Score-Methode [16]									
b. Aufnahmen von 7 Augen im Referenztest nicht verwertbar; im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen wurden als Indextest-positiv gezählt; genaue Anzahl im Indextest nicht verwertbarer Aufnahmen und Verteilung auf Vierfeldertafel unklar (bekannt ist, dass Aufnahmen von 164 Augen ausgewertet wurden).									
c. Exemplarische Erläuterung zur Interpretation: Bei 39 bis 46 von 50 Personen wird richtigerweise eine abklärungsbedürftige DR diagnostiziert.									
d. Exemplarische Erläuterung zur Interpretation: Bei 4 bis 11 von 50 Personen wird fälschlicherweise keine abklärungsbedürftige DR diagnostiziert.									
e. Exemplarische Erläuterung zur Interpretation: Bei 810 bis 915 von 950 Personen wird richtigerweise diagnostiziert, dass sie keine abklärungsbedürftige DR haben.									
f. Exemplarische Erläuterung zur Interpretation: Bei 35 bis 140 von 950 Personen wird fälschlicherweise eine abklärungsbedürftige DR diagnostiziert.									
g. Im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (26) wurden als Indextest-positiv gezählt.									
h. Die Untersuchung erfolgte nur in Mydriasis, wenn dies erforderlich war.									
i. 1 Auge im Indextest ohne Ergebnis, ersetzt als Indextest-positiv									
j. Für die Analyse wurde pro Person das Auge mit schlechterer Bewertung im Referenztest ausgewählt; bei gleicher Bewertung beider Augen im Referenztest wurde das Auge mit konkordanter Bewertung im jeweiligen Indextest ausgewählt; bei gleicher Bewertung beider Augen im Referenztest und wenn im jeweiligen Indextest kein Auge oder beide Augen konkordant zum Referenztest bewertet wurden, wurde das rechte Auge ausgewählt.									
k. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; Im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (50) wurden als Indextest-positiv gezählt.									
l. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; Im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (13) wurden als Indextest-positiv gezählt.									
m. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; keine Angabe zur Anzahl im Indextest nicht auswertbarer Personen									
n. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; 4 Personen ohne Indextest									
AI: künstliche Intelligenz; DR: diabetische Retinopathie; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl ausgewerteter Personen / Augen; N: Zahl Personen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv									

A3.3.4 Unterscheidung der nicht vorliegenden Retinopathie von einer milden, nicht proliferativen Retinopathie mittels Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie

Tabelle 17: Weitere Ergebnisse der Studien zur Unterscheidung der nicht vorliegenden Retinopathie von einer milden, nicht proliferativen Retinopathie mittels Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie

Studie	N	n	Indextest	Referenz- test	Trennwert	RP	FN	FP	RN	Sensitivität in % ^a	[95 %-KI] ^a	Spezifität in % ^a	[95 %-KI] ^a
Feststellung einer milden nicht proliferativen diabetischen Retinopathie (in Abgrenzung zu keiner diabetischen Retinopathie)													
Pugh 1993	352 ^b	276 ^{c, d}	1-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Reading Center)	7-Feld-FF (30°)	milde nicht proliferative DR ^e	65	50	26	135	56,5	[47,4; 65,2]	83,9	[77,4; 88,7]
		277 ^{c, f}	2-Feld-Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis; Reading Center)			71	45	12	149	61,2	[52,1; 69,6]	92,5	[87,4; 95,7]
		273 ^{c, g}	Ophthalmoskopie			19	95	5	154	16,7	[10,9; 24,6]	96,9	[92,9; 98,6]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in Prozentpunkten 1-Feld-Fundusfotografie (45°; ohne Mydriasis; Reading Center) vs. Ophthalmoskopie										39,9	[27,8; 50,3]	-13,0	[-19,7; -6,7]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in Prozentpunkten 2-Feld-Fundusfotografie (45°; mit Mydriasis; Reading Center) vs. Ophthalmoskopie										44,5	[32,5; 54,7]	-4,3	[-9,7; 0,8]
a. eigene Berechnung; KI nach Wilson-Score-Methode [16] b. umfasst alle eingeschlossenen Personen mit DR jeglicher Ausprägung und ohne DR c. Für die Analyse wurde pro Person das Auge mit schlechterer Bewertung im Referenztest ausgewählt; bei gleicher Bewertung beider Augen im Referenztest wurde das Auge mit konkordanter Bewertung im jeweiligen Indextest ausgewählt; bei gleicher Bewertung beider Augen im Referenztest und wenn im jeweiligen Indextest kein Auge oder beide Augen konkordant zum Referenztest bewertet wurden, wurde das rechte Auge ausgewählt. d. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; Im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (40) wurden als Indextest-positiv gezählt. e. Details zu den Kategorien gemäß Studie finden sich in Abschnitt 4.3 und Tabelle 11. f. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; Im Indextest nicht verwertbare Aufnahmen (10) wurden als Indextest-positiv gezählt. g. Aufnahmen von 1 Person im Referenztest nicht verwertbar; 4 Personen ohne Indextest DR: diabetische Retinopathie; FF: Fundusfotografie; FN: falsch-negativ; FP: falsch-positiv; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl ausgewerteter Personen / Augen; N: Zahl Personen; RN: richtig-negativ; RP: richtig-positiv													

A3.3.5 Metaanalysen

Es wurden keine Metaanalysen durchgeführt.

A3.3.6 Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

A3.3.7 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

A4 Kommentare

A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 3 systematische Übersichten [30,52,53], darunter eine im Rahmen der National-Institute-for-Health-and-Care-Excellence(NICE)-Leitlinie zur diabetischen Retinopathie erstellte Übersicht [53] (siehe Abschnitt A4.2), identifiziert. Aufgrund methodischer Unterschiede sind die Ergebnisse der Übersichten nur stark eingeschränkt mit den Ergebnissen der vorliegenden Bewertung zu vergleichen.

Im Gegensatz zur vorliegenden Bewertung wurden in keiner der Übersichten ausschließlich Studien eingeschlossen, die neben der Fundusfotografie oder der Kombination aus Fundusfotografie mit ggf. anschließender Ophthalmoskopie als dem hier zu bewertenden Indextest 1 noch die Ophthalmoskopie als Indextest 2 sowie die 7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Protokoll [14] oder ein vergleichbares Verfahren als Referenztest untersuchten. Dadurch konnten in anderen Übersichten zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie [30,52,54] deutlich mehr Studien eingeschlossen werden. Die in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Studien untersuchen einen Ausschnitt der diversen Varianten der Fundusfotografie. Beispielsweise konnten keine gemäß Abschnitt 3.4 bzw. Abschnitt 3.5 für die Bewertung relevanten Studien zur Fundusfotografie mit mehr als 2 Aufnahmefeldern oder zur Ultraweitwinkel-Bildgebung eingeschlossen werden. Nichtsdestotrotz umfassen bereits die 3 eingeschlossenen Studien verschiedene Varianten der Fundusfotografie einschließlich Verfahren mit und ohne Mydriasis sowie Verfahren mit verschiedenen Formen der Auswertung. Wie auch andere Übersichten deuten die Ergebnisse des vorliegenden Berichts auf eine Eignung der Fundusfotografie in verschiedenen Varianten als Screeninginstrument zur Feststellung einer diabetischen Retinopathie hin.

In der Übersicht Alqahtani 2025 [52] wurden ausschließlich Studien zur AI-basierten Auswertung von Fundusaufnahmen, die u. a. mittels Fundusfotografie erstellt wurden, untersucht, darunter 1 Studie, die in der vorliegenden Bewertung eingeschlossen wurde (Lim 2023). Zusätzlich wurden Studien zur AI-basierten Auswertung von Ergebnissen der optischen Kohärenztomographie (2 von 18 Studien) eingeschlossen. In den Studien wurde die Bewertung der Aufnahmen durch eine AI z. T. mit der Bewertung derselben Aufnahmen durch Ärztinnen und Ärzte, beispielsweise Ophthalmologinnen und Ophthalmologen, verglichen. Die Übersicht erlaubt keinen Vergleich der diagnostischen Güte zwischen Fundusfotografie bzw. der Kombination aus Fundusfotografie und ggf. anschließender Ophthalmoskopie und Ophthalmoskopie.

In der Übersicht Kanclerz 2021 [30] wurden verschiedene Varianten der Fundusfotografie ohne automatisierte Auswertung untersucht. Dabei wurden die Fundusfotografie mit

Mydriasis und die Fundusfotografie ohne Mydriasis separat betrachtet, ebenso wie Untersuchungen mittels Smartphone-basierter Aufnahmegeräte und Untersuchungen mittels Ultraweitwinkel-Bildgebung. Eingeschlossen wurden überwiegend Studien, in denen die Fundusfotografie mit der Ophthalmoskopie oder einem Referenztest wie z. B. der 7-Feld-Fundusfotografie verglichen wurde, darunter 1 Studie, die in der vorliegenden Bewertung eingeschlossen wurde (Pugh 1993). Auf Basis der Übersicht lässt sich die diagnostische Güte zwischen Fundusfotografie bzw. der Kombination aus Fundusfotografie und ggf. anschließender Ophthalmoskopie und Ophthalmoskopie nicht vergleichen. Allerdings zeigt sich in der Arbeit für die Fundusfotografie, ähnlich wie in der vorliegenden Bewertung beobachtet, eine niedrigere Rate nicht verwertbarer Aufnahmen für Untersuchungen mit Mydriasis im Vergleich zu Untersuchungen ohne Mydriasis.

In 1 weiteren älteren Übersicht (Suchdatum bis 2019) (Yan 2023 [54]) wurden Studien zu verschiedenen Varianten der Fundusfotografie ohne automatisierte Auswertung, jeweils im Vergleich zur Ophthalmoskopie oder der 7-Feld-Fundusfotografie als Referenztest eingeschlossen, darunter 2 für die vorliegende Bewertung relevante Studien (Boucher 2003, Pugh 1993). Dabei wurden verschiedene Varianten der Fundusfotografie separat nach Anzahl der Aufnahmefelder betrachtet. Eingeschlossen wurden auch Studien zur 3-Feld-Fundusfotografie, 4- bis 7-Feld-Fundusfotografie und Fundusfotografie mit Ultraweitwinkel-Bildgebung. Wie auch die zuvor genannten Arbeiten erlaubt die Übersicht keinen Vergleich der diagnostischen Güte zwischen Fundusfotografie bzw. der Kombination aus Fundusfotografie und ggf. anschließender Ophthalmoskopie und Ophthalmoskopie. Wie in der vorliegenden Bewertung in der Studie Pugh 1993 beobachtet, zeigte sich in der Übersicht jedoch eine tendenziell höhere Sensitivität der 2-Feld-Fundusfotografie im Vergleich zur 1-Feld-Fundusfotografie. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass in Pugh 1993 die 2-Feld-Fundusfotografie mit Mydriasis und die 1-Feld-Fundusfotografie ohne Mydriasis erfolgte.

A4.2 Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien

Anwendungsmöglichkeiten der Fundusfotografie einschließlich des Einsatzes als ein vorgeschaltetes Screeninginstrument zur Feststellung einer diabetischen Retinopathie werden in nationalen und internationalen klinischen Leitlinien diskutiert. Dabei wird der Fundusfotografie vor dem Hintergrund der Möglichkeit zur asynchronen Befundung, auch mit Unterstützung von AI, in Regionen mit begrenztem Zugang zu augenärztlichen Versorgungsangeboten ein hoher Stellenwert zugeschrieben [1,9]. In der evidenz-basierten niederländischen Leitlinie zur diabetischen Retinopathie wird bereits ab 2008 die Fundusfotografie als Screeningtest empfohlen, wobei zusätzlich beschrieben wird, dass das Screening auch durch Personen ohne ophthalmologische Weiterbildung erfolgen kann [55]. Die Leitliniengruppe der NVL sieht in der AI-basierten Befundung als ein der Ophthalmoskopie vorgeschaltetes Verfahren ein mögliches Potenzial, Barrieren, wie z. B. Auslastung bzw. Verfügbarkeit von Augenärztinnen und Augenärzten und die Notwendigkeit für Mydriasis zu

reduzieren, sollte die Fundusfotografie Teil der Regelversorgung werden [6]. Die S3-Leitlinie zur speziellen Diagnostik und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes [10] und die Leitlinien der American Academy of Ophthalmology [56] beschreiben die Fundusfotografie als geeignetes Verfahren zur Beurteilung der diabetischen Retinopathie und betonen insbesondere die Vorteile der fotografischen Dokumentation für die Einordnung von Befundveränderungen. Die Empfehlungen der Leitlinien enthalten keinen Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Bewertung.

Die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierte NICE-Leitlinie [53] zur diabetischen Retinopathie behandelt insbesondere die Anwendung der Ultraweitwinkel-Bildgebung zur Feststellung einer proliferativen diabetischen Retinopathie bei Patientinnen und Patienten mit nicht proliferativer diabetischer Retinopathie bzw. bereits behandelter diabetischer Retinopathie und wird hier daher nicht weiter thematisiert.

A4.3 Kritische Reflexion des Vorgehens

Bewertung des Nutzens auf Basis der diagnostischen Güte

Die Bewertung des Nutzens der Fundusfotografie konnte nicht auf Basis patientenrelevanter Endpunkte erfolgen, da keine geeigneten randomisierten Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette identifiziert wurden. Deshalb wurden für die Nutzenbewertung in einem 2. Schritt Studien zur diagnostischen Güte herangezogen (siehe Kapitel A2). Dieses Vorgehen sollte gemäß Berichtsplan auf dem Linked-Evidence-Ansatz beruhen, der die Verknüpfung von Ergebnissen aus Testgüte- und Therapiestudien im Rahmen der Bewertung des Nutzens eines diagnostischen Verfahrens bei Mangel an randomisierten Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette beschreibt.

Da die Ophthalmoskopie hinsichtlich der Feststellung bzw. Klassifikation der diabetischen Retinopathie imperfekte Sensitivität aufweist, wurden für die Bewertung Studien herangezogen, die die diagnostische Güte sowohl der Fundusfotografie oder der Kombination aus Fundusfotografie mit ggf. anschließender Ophthalmoskopie (Indextest 1) als auch die der Ophthalmoskopie (Indextest 2) bewerten, gemessen mittels 7-Feld-Fundusfotografie nach Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study(ETDRS)-Protokoll [14] oder mittels eines vergleichbaren Verfahrens als Referenztest. Auf diese Weise konnte einerseits die diagnostische Güte der Fundusfotografie bewertet werden und andererseits ein Vergleich zur diagnostischen Güte der Ophthalmoskopie ermöglicht werden. Der Referenztest in Form der 7-Feld-Fundusfotografie oder eines vergleichbaren Verfahrens weist eine hinreichend sichere logische Verknüpfung zu patientenrelevanten Endpunkten auf, da sich Leitlinien zum Management und zur Therapie der diabetischen Retinopathie nach Retinopathie-Stadien gemäß der International Classification of Diabetic Retinopathy (ICDR) richten, die auf die ETDRS-Klassifikation auf Basis der 7-Feld-Fundusfotografie zurückgeht [5,33].

Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht wurde außerdem deutlich, dass das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie neben einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie einen zentralen Trennwert der diagnostischen Güte für die Bewertung der Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie darstellt. Es erscheint weiterhin plausibel, dass die Fundusfotografie im Einsatz als Vorschalttest mit dem Cut-off „abklärungsbedürftig“ arbeitet.

Somit wären für die Bewertung gemäß Linked-Evidence-Ansatz Ergebnisse aus Testgütestudien zur Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie mit Ergebnissen aus entsprechenden Therapiestudien zu verknüpfen gewesen. Hierfür standen jedoch nicht alle erforderlichen Daten zur Verfügung. Zwar liegen Ergebnisse aus Therapiestudien für den Einsatz okulärer Behandlungsmaßnahmen für behandlungsbedürftige Formen der diabetischen Retinopathie vor, insbesondere bei proliferativer [57,58] sowie teilweise bei schwerer nicht proliferativer diabetischer Retinopathie (z. B. [59]). Es konnten jedoch keine Testgütestudien (zum Vergleich der Fundusfotografie versus Ophthalmoskopie und auch nicht zum Vergleich der Kombination aus Fundusfotografie mit ggf. anschließender Ophthalmoskopie versus Ophthalmoskopie) hinsichtlich der Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie identifiziert werden. In den herangezogenen Studien wurden lediglich Daten berichtet, die einen Vergleich der Fundusfotografie und der Ophthalmoskopie hinsichtlich der diagnostischen Güte für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie erlauben.

Zusammenfassend war eine methodisch stringente Anwendung des Linked-Evidence-Ansatzes in der vorliegenden Bewertung nicht möglich. Dennoch erlaubt die gewählte Vorgehensweise unter bestimmten Annahmen eine Annäherung an die Beantwortung der Fragestellung. Somit konnte auf Basis der verfügbaren Evidenz zur diagnostischen Güte für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie und von Plausibilitätsannahmen u. a. für die diagnostische Güte für die Feststellung einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie eine Aussage zum Nutzen der Fundusfotografie im Einsatz als Vorschalttest getroffen werden.

Wahl des Referenztests

Der Blickwinkel der von der in der vorliegenden Bewertung als Referenztest dienenden 7-Feld-Fundusfotografie (Aufnahmen mit 30°-Winkel) bzw. 4-Feld-Fundusfotografie (Aufnahmen mit 45°-Winkel) ist kleiner als der Blickwinkel, der sich bei adäquater Durchführung mittels Ophthalmoskopie erfassen lässt. Theoretisch könnten periphere Läsionen, die ausschließlich in Bereichen der Netzhaut liegen, die der Referenztest nicht untersucht, und die deshalb nur mit der Ophthalmoskopie erkannt werden können, in dieser Bewertung zu einer niedrigen Einschätzung der Spezifität der Ophthalmoskopie geführt haben. Für eine solche Verzerrung liegen in der vorliegenden Bewertung angesichts der in den eingeschlossenen Studien sehr

hohen Spezifität der Ophthalmoskopie keine Hinweise vor. Die Spezifität zur Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie lag bei $\geq 99\%$ (siehe Tabelle 14); die Spezifität zur Feststellung einer milden nicht proliferativen diabetischen Retinopathie in Abgrenzung zu keiner diabetischen Retinopathie lag bei 96,9 % (siehe Tabelle 17). Zudem bleiben die Implikationen peripherer Läsionen außerhalb des vom Referenztest erfassten Bereiches für den Verlauf der diabetischen Retinopathie und somit auch für deren Management unklar [60].

Darüber hinaus ist eine Verzerrung der Schätzung der Testgüte zugunsten der Fundusfotografie aufgrund einer im Vergleich zur Ophthalmoskopie größeren Ähnlichkeit mit dem Referenztest (7-Feld-Fundusfotografie bzw. 4-Feld-Fundusfotografie) zwar grundsätzlich denkbar. Die Annahme, dass dies allein für die in den Studien beobachteten Ergebnisse verantwortlich ist, ist jedoch, auch vor dem Hintergrund der z. T. deutlichen Unterschiede in der Sensitivität von Fundusfotografie und Ophthalmoskopie, unplausibel.

Zusammenfassend ist das Ausmaß potenzieller Verzerrungen der Schätzungen der diagnostischen Güte durch die Wahl des Referenztests als gering einzustufen.

Heranziehen einer Studie zur Auswertung von Aufnahmen durch künstliche Intelligenz

Der Einsatz von AI-Systemen in der Medizin unterliegt regulatorischen Vorgaben. Nach Art. 14 des AI Act der Europäischen Union müssen AI-Systeme so gestaltet sein, dass eine menschliche Aufsicht möglich ist und die finale Entscheidung bei Menschen liegt [61]. Der vollständige Ersatz der ärztlichen Entscheidung durch AI ist somit nicht zulässig. Dennoch wurde für die vorliegende Bewertung mit Lim 2023 eine Studie herangezogen, in der die Auswertung der mittels Fundusfotografie erstellten Aufnahmen ausschließlich durch AI erfolgte. Dies geschah unter der Annahme, dass die regelhafte Überprüfung der Fundusfotografie-Testergebnisse der AI durch ärztliches Personal die Testgüte nicht in einem Ausmaß beeinflusst, dass dies die Ergebnisse des Vergleichs mit der Ophthalmoskopie grundsätzlich infrage stellt. Darüber hinaus bleibt festzuhalten, dass das für die Bewertung zentrale Ergebnismuster, eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität der Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie, in allen Studien zu beobachten war, und das Fazit der Bewertung unverändert bliebe, wenn die Ergebnisse der Studie Lim 2023 nicht herangezogen würden.

A4.4 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurde 1 Stellungnahme zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahme werden in der nachfolgenden Tabelle 18 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus der schriftlichen Stellungnahme werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. Dies betrifft insbesondere die Zeilen 1), 2), 3) und 9) der Tabelle 18. In der Erörterung wurden die in den Stellungnahmen genannten Themen „Rolle der 7-Feld-Fundusfotografie als Referenztest“ (TOP 1), „Heterogenität und Wahl der Schwellenwerte zur Bestimmung der Testgüte“ (TOP 2), und „Indirekte Ophthalmoskopie in der Studie Pugh 1993“ (TOP 3) diskutiert. Dies führte zu einer ausführlicheren Auseinandersetzung mit diesen Themen in den Abschnitten 4.5, 4.7 und A4.3. Insbesondere führte die Anhörung zum Vorbericht zu der Einschätzung, dass auch das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie einen relevanten Trennwert der diagnostischen Güte für die Bewertung der Fundusfotografie darstellt, sowohl im direkten Vergleich zur Ophthalmoskopie als auch im Einsatz als Vorschalttest. Dies führte zu mehreren Änderungen im Vergleich zum Vorbericht (siehe Abschnitt A1.2).

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft (RG), Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands (BVA)		
1)	Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten Insgesamt ist erfreulich, dass mögliche Vorteile einer Fundusfotografie zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung einer diabetischen Retinopathie bei Menschen mit Diabetes ohne bekannte abklärungsbedürftige / behandlungsbedürftige diabetische Retinopathie identifiziert und exemplarisch benannt werden. Allerdings reicht es für die Beurteilung eines Tests mit dieser Fragestellung nicht, den Aspekt einer möglicherweise höheren Rate identifizierter Läsionen (Sensitivität) in den Mittelpunkt zu rücken. Von Interesse sind vor allem konkrete Auswirkungen für die Menschen mit Diabetes, also klinisch relevante Endpunkte. Wenn die Anbindung an und die Weiterleitung von Informationen inklusive der Bilder als Ergebnis der Fundusfotografie mit dieser Fragestellung an die zuständigen Augenärztinnen und Augenärzte erfolgreich ist, darf von positiven Auswirkungen für die Betroffenen ausgegangen werden. Die Suche konnte keine Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette (D25-01 Abb. 1) identifizieren, sodass der Fokus allein auf die diagnostische Güte gerichtet bleibt.	Wie in Abschnitt 3.5 und Kapitel A2 beschrieben, wurden für die Bewertung Studien zur diagnostischen Güte herangezogen. Der entsprechende Abschnitt („Bewertung des Nutzens auf Basis der diagnostischen Güte“ in Abschnitt A4.3) zur Erläuterung dieses Vorgehens wurde erweitert. Zudem wurden die Nutzen-Schaden-Abwägung (Abschnitt 4.7) und die Einordnung zum Nutzen der Fundusfotografie als Screeninginstrument in Kapitel 5 präzisiert. Der Hinweis, dass klinisch relevante Endpunkte von Interesse sind, wurde im Abschlussbericht dadurch berücksichtigt, dass auch das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen diabetischen Retinopathie einen relevanten Trennwert der diagnostischen Güte für die Bewertung der Fundusfotografie darstellt, sowohl im direkten Vergleich zur Ophthalmoskopie als auch im Einsatz als Vorschalttest (siehe auch Abschnitt A1.2).
2)	Die Orientierung des indirekten Methodenvergleiches allein an dem Foto-basierten Standard der sieben Felder bedeutet methodische Einschränkungen und Fehlerrisiken: Es handelt sich um <u>kein</u> Untersuchungsverfahren, das für die deutsche Versorgung relevant ist. Wenn diese „wahre“ Einordnung, der Vergleichsmaßstab, unscharf oder fehleranfällig ist, kann die Güte des relevanten Tests nicht sauber bestimmt werden. Sensitivität und Spezifität sind nicht nur Eigenschaften des Tests, sondern ein Spiegel der Fehler im Vergleichsmaßstab. Die mögliche Verzerrung durch Fehlklassifizierung (Misclassification Bias) des Referenztests wird nicht diskutiert. Indem die 7 Felder auch nur die zentrale circa 65-70° Fläche abdecken, ergeben sich durch den begrenzten Blickwinkel unweigerlich Limitationen, die berücksichtigt und im Methodenvergleich diskutiert werden müssen. Weil wenn das Verfahren ferner in identischer Weise einem der zu bewertenden Indextests ähnelt, also eine starke inhaltliche Übereinstimmung besteht, wird der alternative Indextest der Ophthalmoskopie methodisch systematisch benachteiligt.	Der potenzielle Einfluss des Blickwinkels des Referenztests auf die Schätzung der Testgüte wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung diskutiert (s. TOP 1 im Wortprotokoll). In Abschnitt A4.3 wurde eine Diskussion zur Wahl des Referenztests ergänzt.

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	In der Publikation von Scanlon et al. (1) zeigt der hier gewählte Referenztest relevante Lücken: 15.3% der 7 Felder waren nicht verwertbar („ungradable“).	
3)	Die Schwellen der Endpunkte sind nicht einheitlich gewählt. Gemäß Tabelle 14 wurde jeweils nur eine Grenzdefinition pro Publikation herausgegriffen ($\geq$ milde DR (WCDRS: $\geq 2b$); $\geq$ moderate DR (ETDRS) oder DMÖ; $\geq$ moderate bis schwere DR). Das alleinige Kriterium „abklärungsbedürftige“ oder „behandlungsbedürftige“ Retinopathie ist somit zwischen den Publikationen inhaltlich uneinheitlich definiert und entspricht außerdem dabei <u>nicht</u> dem deutschen Qualitätsstandard und der NVL (7).	Die Wahl der Trennwerte wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung diskutiert (s. TOP 2 im Wortprotokoll). Hinsichtlich der Wahl der Trennwerte für das Vorliegen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie ergibt sich keine Änderung im Bericht. Wie in Abschnitt 4.3 dargestellt, wurden in den Studien verschiedene Klassifikationssysteme verwendet, und es wurden für die vorliegende Bewertung solche Trennwerte ausgewählt, die ungeachtet der studienspezifischen Bezeichnung jeweils Formen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie markieren. Dieses Vorgehen begründet sich vor dem Hintergrund, dass ein Schwerpunkt der Bewertung auf dem Einsatz der Fundusfotografie als vorgeschaltetes Screeninginstrument lag (siehe auch Würdigung in Zeile 1). In Abschnitt 4.7 wurde eine Diskussion zur Bedeutung der Erhebung des Kriteriums „abklärungsbedürftig“ für die Ophthalmoskopie ergänzt (siehe auch Würdigung in Zeile 1).
4)	- Die Fundusuntersuchung bei Diabetes soll erkennen, - ob überhaupt eine diabetische Retinopathie vorliegt, - in diesem Fall welches Stadium der Retinopathie vorliegt, - ob eine behandlungsbedürftige Retinopathie vorliegt, wobei Behandlung systemische Therapieoptimierung, Lasertherapie und medikamentöse Therapien einschließt, insbesondere ob eine Verschlechterung oder eine Verbesserung der Retinopathie gegenüber Voruntersuchung/en vorliegt.	Im vorliegenden Bericht ist der mögliche Einsatz der Fundusfotografie sowohl als Vorschalttest vor den augenärztlichen Untersuchungen als auch als Ersatz der Ophthalmoskopie berücksichtigt (vgl. dazu bspw. Kapitel 6 und A2 und Abschnitt 4.7).

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
5)	Ein Großteil der beschriebenen Differenzen erklärt sich schon in der Abgrenzung zwischen milder NPDR und moderater NPDR. Hier kann beispielsweise bereits eine unterschiedliche Einschätzung teilweise nur einer punktförmigen kleinen rötlichen retinalen Läsion einerseits als Blutung oder andererseits als Mikroaneurysma eine „Fehlklassifikation“ bedingen, wie in der Folge noch näher erläutert wird. Leider geht in der Zusammenfassung unter, dass die genauen Zahlen durch die beliebige Wahl des Schwellenwerts geprägt sind. Die Autoren weisen darauf hin, dass die klinische Echtzeitbeurteilung dabei keine Retinopathie übersieht, sondern deutlich konservativer in der Bewertung ist. Im Vergleich zur Referenzmethode handelt es sich also vor allem um ein Undergrading , kein grundsätzliches Übersehen des Vorliegens einer Retinopathie.	Siehe Würdigung in Zeile 3).
6)	Viele Publikationen wurden wegen einer Vorbehandlung oder möglichen Selektion von Patienten ausgeschlossen. Andererseits zeigen die drei in Tabelle 9-13 dargestellten Arbeiten – abgesehen von konkreten Angaben zum Ausschluss jeglicher Vorbehandlung –, dass eine sehr hohe Prävalenz angenommen werden muss. Trotz einer möglichen Selbstselektion (Self selection bias) im Studienkontext werden hohe Zahlen beschrieben, die deutlich über dem liegen, was nach epidemiologischen Studien in Deutschland erwartet werden muss.	Siehe Würdigung in Zeile 12).
7)	Kapitel, Abschnitt im Dokument, auf den sich Ihre Anmerkung bezieht (z. B. 3.4 [S. 16]) <u>Konkrete Anmerkungen</u> 1) Kapitel A4.2 „Vergleich mit internationalen Leitlinien“ Es fehlen zwei wichtige Leitlinien, die sich zur Fundusfotografie äußern: • Deutsche S3-Leitlinie „Spezielle Diagnostik und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes“ (Aug. 2025) ergänzend zur NVL-Typ-2-Diabetes (allerdings unabhängig vom Diabetes-Typ) (2) „Durch eine Fundusfotografie insbesondere die Weitwinkelfotografie des Augenhintergrundes ist ergänzend zur biomikroskopischen Untersuchung eine sinnvolle genaue Dokumentation des Fundusbefundes möglich. Dadurch kann sich die augenärztliche Auswertung vereinfachen und es ist potenziell bei Folgeuntersuchungen der Vergleich besser als bei rein verbaler Dokumentation möglich, ob und wie sich der Befund verändert hat.“	In Abschnitt A4.2 wurden die genannten Leitlinien ergänzend eingeordnet.

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	International finden die „Preferred Practice Pattern: Diabetic Retinopathy“ der American Academy of Ophthalmology (aktuelle Version von 2024) Beachtung (3): “Color Fundus Photography Fundus photography (with or without pupillary dilation) is a reproducible technique for detecting DR and has been used in large clinical research studies. Fundus photography is also useful for documenting the severity of the diabetes, the presence of NVD and NVE, the response to treatment, and the need for additional treatment at future visits. Widefield imaging can be particularly helpful in documenting the overall DR burden.”	
8)	2) Angaben zu den Fundusfotografien (1-, 2-, 4- und 7-Felder) z.B. in Tabelle 1: Konkret sollte vom IQWiG angegeben und beschrieben werden, mit wieviel Grad die Einzelaufnahmen den Augenhintergrund erfassen. Ansonsten kann die Angabe irreführend wirken. Zum Beispiel erfassen 4 Felder mit 45° Einzelfotos bei Lim et al. (4) ungefähr die gleiche Netzhautfläche (Field of View) wie die 7-Felder-Fotografien mit 30 Grad Einzelaufnahmen des Gratings durch ein Reading Center in den älteren Studien, nämlich in allen drei Studien einen Bereich von ca. 65 bis 70 Grad. Während über viele Jahre Fundusfotos mit ca. 30 Grad üblich waren und schon Fotos mit 45 Grad als Weitwinkelfotos benannt wurden, sind heute Einzelfotos mit 60 oder 90 Grad oder noch größeren Flächen üblich und verbreitet. Die physikalischen Parameter gehören zu jeder Beschreibung einer Studie oder Publikation. Die erfasste Fundusfläche sollte u.a. mit Angabe der Gradzahl der Einzelfotos klar benannt werden.	In Abschnitt 4.2 einschließlich Tabelle 1 sowie in Tabelle 10, Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16 und Tabelle 17 wurde die Darstellung der Fundusfotografie angepasst.

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
9)	3) Beschreibung der Augenuntersuchung durch den Ophthalmologen Es werden in den drei eingeschlossenen Studien folgende verschiedene Möglichkeiten der Fundusuntersuchung durch die Untersucherinnen und Untersucher verwendet, die – teils in anderem Kontext - im klinischen Alltag üblich waren und sind: • Direkte Ophthalmoskopie: mit Augenspiegel, monokular, kleiner Ausschnitt (ca. 5 Grad) mit ca. 15-facher Vergrößerung. Die Methode war ca. bis Anfang der 90-iger Jahre das Standardverfahren, um detailliert zentrale Veränderungen der diabetischen Retinopathie zu erfassen. Wegen des kleinen Ausschnittes konnten aber nicht alle relevanten Netzhautbereiche beurteilt und nicht alle Läsionen erkannt werden. • Indirekte Ophthalmoskopie: mit indirektem Augenspiegel (monokular) oder Kopfophthalmoskop (binokular) und Lupe (meist 20 Dpt.). Ein großer Bildausschnitt kann mit einer geringen (ca. 4-fachen) Vergrößerung untersucht werden. Die Methode ist zur Erkennung von größeren Veränderungen und weiten Bereichen der Netzhaut geeignet. Kleine Veränderungen wie Mikroaneurysmen können jedoch vielfach übersehen werden. • Lupe (78 oder 90 Dpt) an Spaltlampe: binokular, größerer Ausschnitt und deutlich größerer untersuchbarer Netzhautbereich als mit direkter Ophthalmoskopie, ähnliche Vergrößerung wie bei der direkten Ophthalmoskopie -> seit den 90-iger Jahren das Standardverfahren der augenärztlichen Untersuchung auf diabetische Retinopathie. Bei der Studie von Pugh et al. (5) wurde zunächst die indirekte Ophthalmoskopie bei allen Patienten eingesetzt und dann als 2. Schritt bei einem Teil die direkte Ophthalmoskopie und bei dem anderen Teil der Patienten eine Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe. In den Studien von Boucher et al. (6) und Lim et al. (4) untersuchten die Augenärzte mit der Lupe an der Spaltlampe. Das muss in der Tabelle 1 korrekt formuliert, also zwingend korrigiert werden, da die Unterschiede erheblich sind. Die Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe (siehe oben, 3. Methode) ist nur bezüglich des Strahlengangs eine indirekte Ophthalmoskopie. Die Angabe in der Tabelle suggeriert etwas Falsches. Die Angabe von nur „Spaltlampe“ ist irreführend, denn nur mit der Spaltlampe ohne Lupe kann man die Netzhaut nicht sehen und damit nicht auf diabetische Retinopathie untersuchen. Weiterhin soll bitte klar geäußert werden, dass ein Teil der Pugh-Patienten (5) folglich nicht mit	In Abschnitt 4.2 einschließlich Tabelle 1 und in Tabelle 10 wurde die Darstellung der Untersuchungen angepasst. Die indirekte Ophthalmoskopie in der Studie Pugh 1993 wurde im Rahmen der wissenschaftlichen Erörterung diskutiert (s. TOP 3 im Wortprotokoll). In Abschnitt 4.5 sowie in Tabelle 13 wurde eine Einordnung der Übertragbarkeit der entsprechenden Ergebnisse ergänzt.

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	augenärztlichen Untersuchungsverfahren des heutigen Facharztstandards untersucht wurden. Unter anderem deswegen könnte die Sensitivität niedriger sein. Leider verzichtet der Vorbericht darauf, fachlich zu bewerten, inwieweit der deutsche Versorgungsalltag, konkret also der Facharztstandard, abgebildet ist. Teils wird im Bericht „Spaltlampenuntersuchung“ oder „Spaltlampenuntersuchung und indirekte Ophthalmoskopie“ („slit lamp and indirect ophthalmoscopy“) als Beschreibung des vermuteten Vorgehens genannt. Die Angaben stellen leider weder einen definierten Standard noch eine Mindestanforderung an die Dokumentation der Befunde sicher, was aber erheblich für das jeweilige Ergebnis ist. Leider gibt es zudem Hinweise, dass nicht auf eine repräsentative Stichprobe (Anzahl der Untersucher) geachtet wurde. Die Zahlen sind zu klein, um eine Beobachter-bedingte Variabilität zu erkennen. Grundsätzlich hätte die Möglichkeit bestanden, auch im Rahmen der klinischen Untersuchung Läsionen und Stadien zu benennen. Auf diese Anforderung wurde aber sowohl in den identifizierten Studien als auch in den Suchanfragen verzichtet, was zumindest mitdiskutiert werden müsste.	
10)	4) Verständnis und Interpretation der diagnostischen Güte Leider fehlen detailliertere Beschreibungen und Erläuterungen, um dem Leser eine realistische Einschätzung möglicher Gründe zu erlauben. Tabelle 17 suggeriert mit den aus den Abbildungen der Publikationen abgeleiteten Zahlen (richtig-positiv, falsch-negativ, falsch-positiv, richtig-negativ) eine unabhängige und vergleichbare Darstellung. Die Autoren beschreiben jedoch nicht nur Interpretationen für die Unterschiede der Methoden. Es sollten auch zwingend Ergebnis-relevante Aspekte angemerkt werden. Teilweise sind die Falsch-Negativen wegen des gewählten Endpunkts klinisch irrelevant. Teils sind die niedrigeren Richtig-Positiven durch das Studiendesgin zu erklären. • Bei Pugh et al. (5) wird bei einem relevanten Teil der Patienten im Rahmen der Untersuchung auf die seit vielen Jahren übliche augenärztlichen Untersuchung verzichtet. • Für den Vergleich der Läsionen werden Befundungen von unterschiedlichen Ausschnitten der Netzhaut verglichen. So können pathologische Veränderungen außerhalb des Referenzfotos gefunden worden sein oder ein Teil des Referenzfotos bei der Augenarztuntersuchung nicht untersucht worden sein.	Siehe Würdigung in den Zeilen 2), 3) und 9).

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	- Auf Fotos ist nicht immer der gesamte Bereich beurteilbar; bei der Augenspiegelung können pathologische Veränderungen außerhalb des Referenzfotos oder in dem nicht beurteilbarem Bildausschnitt gefunden worden sein oder es kann ein Teil des Referenzfotos bei der Augenarztuntersuchung (z.B. abhängig von der jeweiligen Methode der in der Studie verwendeten Ophthalmoskopie) nicht untersucht worden sein. Während in der klinischen Untersuchung eine unterschiedliche Fläche der Netzhaut mit unterschiedlicher Schärfe gesehen werden kann, liefern auch Fotos nicht immer über die gesamte Fläche eine identische Qualität. - Die wesentliche Erklärung der geringeren Sensitivität bei Lim et al. (4) und Pugh et al. (5) stellt ein ‚Undergrading‘ dar. Das Vorliegen einer diabetischen Retinopathie wurde nicht übersehen, sondern es gab eine diskrepante Einschätzung für den gewählten Schwellenwert. Die Unterschiede können an konkreten Beispielen verdeutlicht werden: - „red dots“ Auf Fotos und bei der Untersuchung können kleine rote Punkte identifiziert werden, die oft ein Mikroaneurysma ODER eine kleine Blutung darstellen können. Wenn man einen entsprechenden kleinen roten Punkt (oder auch mehrere) als Mikroaneurysma klassifiziert und keine weiteren diabetischen Veränderungen findet, liegt das Stadium einer milden Retinopathie vor. Wenn eine solche Läsion als Blutung klassifiziert wird, wird das Stadium der moderaten DR erreicht. Viele Experten halten eine Unterscheidung für die Diagnostik und weitere Therapie meist für irrelevant und fassen beide Stadien häufig zu einem Stadium zusammen. Dies entspricht übrigens auch der Einordnung in dem Kommunikationsbogen der NVL Typ-2-Diabetes (7). Wenn eine gemeinsame Betrachtung der milden und moderaten DR in den Studien erfolgt wäre, wäre die Sensitivität der augenärztlichen Untersucher deutlich besser gewesen. So schreiben Lim et al. (4): “The significant discrepancy between the clinical reference standard grading and the retina specialists is mainly due to the <u>undergrading of moderate NPDR as mild NPDR</u>. None of the eyes had a severe NPDR grade or higher.” ... “Scanlon et al. explain that the difference in referable retinopathy detection between ophthalmoscopy and 7-	

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	field stereophotography was <u>primarily because of difficulty in distinguishing hemorrhages and microaneurysms.</u>" - Mikroaneurysmen stellen Aussackungen der Kapillaren dar und können unterschiedlich groß sein. Je nach optischer Abbildungsqualität sind sie sichtbar oder nicht. Teilweise reicht die Vergrößerung einer Methode nicht aus, um sie zu erkennen. Bei dem Vergleich von zwei Fotos (Indextest 1 und Referenztest) resultiert eine größere Übereinstimmung als im Vergleich unterschiedlicher Untersuchungsmethoden bei der Fundusuntersuchung (Indextest 2) und den Fotos (Referenztest). - Pugh et al. (5) schreiben in der Publikation: „in the moderate to severe nonproliferative category, 24 of 46 (52%) cases missed by the ophthalmologist had soft exudates as the only advanced lesion beyond microaneurysms. Not only are these difficult to see on examination, but their predictive value for progression to proliferative disease is being called into question in the ETDRS.“ Weiche Exsudate werden seit über 30 Jahren für den Verlauf einer diabetischen Retinopathie für irrelevant angesehen, weswegen sie z.B. nach den Preferred Practice Pattern der American Academy of Ophthalmology (3) nur noch bei der Beschreibung der ETDRS-Klassifikation genannt, aber nicht mehr geprüft und für die klinische Beurteilung herangezogen werden. Vor dem Hintergrund der Studienergebnisse u.a. der ETDRS, die teils erst nach Durchführung der Pugh-Studie (5) publiziert wurden, sind weiche Exsudate nicht mehr Bestandteil der Stadieneinteilung. Dennoch sind sie in der Pugh-Studie ("NFL infarcts" = weiche Exsudate) als wichtiges Kriterium für die Klassifizierung in die Stadien "mild NPDR" und "moderate to severe NPDR" genannt. Wie Pugh et al. (5) schreiben, sind "Missklassifikationen" der klinisch irrelevanten weichen Exsudate für einen relevanten Anteil der schlechten Augenarzt-Sensitivität verantwortlich. Somit würde ein wesentlicher Teil der Diskrepanz nach heutigen Klassifikationskriterien entfallen, was nicht diskutiert oder nur erwähnt wird. - Blutungen, Exsudate und Mikroaneurysmen können andere Ursachen als die diabetische Retinopathie haben z.B. eine arterielle Hypertonie, die eine häufige Co-Morbidität ist. Ob diese dann durch den Diabetes oder die andere Krankheit verursacht sind, ist teilweise Spekulation und kann bei zwei Auswertern zu unterschiedlichen Einstufungen des Schweregrades führen. Ob und in welchem	

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Ausmaß dies bei den drei vom IQWiG gefundenen Studien relevant war, wird nicht beschrieben.	
11)	5) Indem alle nicht verwertbaren oder nicht möglichen Fotografien als positiver Indextest bewertet werden, wird hierdurch nicht mehr die diagnostische Güte im engeren Sinn bewertet (Erkennung pathologischer Befunde), sondern die Sicherheitsstrategie des gesamten Screening-Algorithmus (Befund oder technische Unsicherheit würde demnach zu einer Überweisung führen). Dies ist ein erheblicher inhaltlicher Unterschied, der kommuniziert und diskutiert werden muss, zumal er auch erhebliche praktische Konsequenzen hat. In der Versorgungskette muss angesichts der Themen Überdiagnostik, Angst (nicht nur im Falle falsch positiver Befunde) und Übertherapie modelliert werden, welche Mehrkosten durch Überdiagnostik verursacht werden und wie sich ein Abbruch der Versorgungskette inhaltlich / wirtschaftlich auswirkt. In das Ergebnis fließen zudem unterschiedliche Faktoren ein, die unzureichend prozeduralisiert sind. So wird in zwei Studien mit einer Interpretation durch das Reading Center, in einer Arbeit mit einem Algorithmus gearbeitet. Letztlich ist aber für jeden Interpretationsschritt unzureichend die Übertragbarkeit belegt. In der Radiologie gibt es beispielsweise ausreichend Belege dafür, dass Sensitivität und Spezifität vom verwendeten Bilddatensatz abhängen.	Wie in Abschnitt 4.6 beschrieben, wurden die nicht verwertbaren Aufnahmen in der Auswertung als Indextest-positiv gezählt. Denn vor dem Hintergrund des Einsatzes der Fundusfotografie als Screeninginstrument zur Identifikation von Personen mit diabetischer Retinopathie, die eine ophthalmologische Abklärung erfordert, sind die Konsequenzen eines Indextest-positiven Ergebnisses und eines uneindeutigen Testergebnisses aufgrund nicht verwertbarer Aufnahmen identisch, da in beiden Fällen auf die Untersuchung mittels Fundusfotografie eine ophthalmologische Abklärung erfolgt. Der eher geringe Anteil nicht verwertbarer Aufnahmen (ca. 14 %) wird in Kapitel 5 („Anteil verwertbarer Aufnahmen und Notwendigkeit einer Mydriasis“) diskutiert. Es ergibt sich keine Änderung im Bericht. Wie in Abschnitt 4.5 beschrieben, wird unter der Annahme, dass die in Deutschland regelhafte Überprüfung der Fundusfotografie-Testergebnisse der AI bzw. der nicht ärztlichen Bewerterinnen und Bewerter durch ärztliches Personal die die in den Studien beobachteten, z. T. deutlichen, Unterschiede in der Sensitivität zugunsten der Fundusfotografie (Differenz in Prozentpunkten: 13,4 [0,9; 25,2] in Boucher 2003 und 68,6 [61,3; 74,5] in Lim 2023) nicht wesentlich verändert, von einer Übertragbarkeit der Schlussfolgerung aus den Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.

Tabelle 18: Argumentliste / Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
12)	6) Leider hat der Bericht völlig darauf verzichtet, die Prävalenz für beide Indextests zu benennen und zu bewerten. Gemäß der Foto-basierten Erkennung eines bestimmten Grenzbefundes wurde eine Prävalenz in den drei Stichproben von über 20% gefunden. Abgesehen von dem jungen Durchschnittsalter, belegen die Zahlen, dass die Häufigkeit nicht repräsentativ für die deutsche Versorgungsstruktur ist, die eine deutlich niedrigere Prävalenz aufweist. Die jeweilige Testgüte hängt aber stark davon ab, in welchem Patientenspektrum entsprechende Tests untersucht werden.	In Abschnitt 4.5 werden die studienspezifischen Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie genannt. Eine im Vergleich zur Population in der deutschen Versorgungsstruktur erhöhte Prävalenz führt zwar möglicherweise zu einer Überschätzung der Sensitivität, dies betrifft jedoch gleichermaßen die Fundusfotografie und die Ophthalmoskopie und ist somit für den Vergleich beider Verfahren weniger problematisch. Es ergibt sich keine Änderung im Bericht.
13)	Für die mögliche Einführung der Fundusfotografie für Menschen mit Diabetes in den GKV-Leistungskatalog erscheinen folgende Aspekte wichtig: • [...] • Bedeutung der Kombination von Augenarztuntersuchung und Fundusfotografie Die Fundusfotografie der Referenztests in den drei vom IQWiG gefundenen Studien erfolgte nicht als Stereofotografie, die wegen des erheblichen Aufwandes wahrscheinlich nirgendwo in Deutschland bei Routineuntersuchungen verwendet wird. Deswegen liefert die binokulare stereoskopische augenärztliche Untersuchung mit der Lupe an der Spaltlampe Zusatzinformationen bei Ödemen insbesondere im Makulabereich. Die augenärztliche Untersuchung kann zusätzlich zu einem Fundusfoto erforderlich sein, z. B. wenn eine Stelle im Foto nicht eindeutig zu sehen ist (z.B. Verschattung durch flottierende Glaskörpertrübung, Verschattung durch Wimpern oder andere optische Probleme). Außerdem gibt es bei vielen Diabetikern auch andere Erkrankungen am hinteren Augenabschnitt, deren Befunde teilweise mit der augenärztlichen Untersuchung besser gesehen werden können als auf einem Fundusfoto. Deswegen kann eine Fundusfotografie nur bei einem Teil der Menschen mit Diabetes die augenärztliche Untersuchung ersetzen und ist vielfach nur als Ergänzung sinnvoll.	Wie in Tabelle 10 dargestellt, wurden in den eingeschlossenen Studien stereoskopische Aufnahmen für die jeweilige Form der Fundusfotografie, die als Referenztest diente, verwendet. Es ergibt sich keine Änderung im Bericht. In Abschnitt 4.6 wurde die Information ergänzt, dass für die diagnostische Güte der Kombination aus Fundusfotografie mit ggf. anschließender Ophthalmoskopie im Vergleich zur Ophthalmoskopie keine Daten vorliegen. Zudem wurde die Einordnung zum Nutzen der Fundusfotografie als Screeninginstrument in Kapitel 5 präzisiert (siehe auch Würdigung in Zeile 1).

A5 Literatur

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 2025; 48(1 Suppl 1): S252-s265. <https://doi.org/10.2337/dc25-S012>.
2. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetische Retinopathie; Frühzeitige Diagnostik und effiziente Therapie. Dtsch Arztebl Int 2010; 75-84. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0075>.
3. Li JQ, Welchowski T, Schmid M et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol 2020; 35(1): 11-23. <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00560-z>.
4. Malone JJ, Morrison AD, Pavan PR et al. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial. Diabetes Care 2001; 24(3): 522-526. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.3.522>.
5. Das T, Takkar B, Sivaprasad S et al. Recently updated global diabetic retinopathy screening guidelines: commonalities, differences, and future possibilities. Eye (Lond) 2021; 35(10): 2685-2698. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01572-4>.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL); Typ-2-Diabetes [online]. 2023 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-001l_S3_Typ-2-Diabetes_2024-12.pdf.
7. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003; 110(9): 1677-1682. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00475-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00475-5).
8. Deutsche Diabetes Gesellschaft, Deutsche Diabetes Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2022.pdf.
9. Vujosevic S, Aldington SJ, Silva P et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8(4): 337-347. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(19\)30411-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(19)30411-5).
10. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Spezielle Diagnostik und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; S3-Leitlinie [online]. 2025 [Zugriff: 28.08.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/045-024l_S3_Spezielle-Diagnostik-Therapie-Netzhautkomplikationen-Diabetes_2025-08.pdf.
11. Deutsche Diabetes Gesellschaft. Therapie des Typ-1-Diabetes; S3-Leitlinie [online]. 2023 [Zugriff: 25.06.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/057-013l_S3-Therapie-Typ-1-Diabetes_2023-09_1.pdf.

12. Nationale Diabetes-Surveillance am Robert Koch-Institut. Versorgungsqualität des Typ-2-Diabetes: Ärztl. Augenuntersuchung - Erwachsene [online]. 2025 [Zugriff: 28.07.2025]. URL: <https://doi.org/10.25646/12331>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Ophthalmology 1991; 98(5 Suppl): 786-806.
15. Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS Grading of Diabetic Retinopathy: Still the Gold Standard? Ophthalmic Res 2019; 62(4): 190-195. <https://doi.org/10.1159/000501372>.
16. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998; 17(8): 873-890. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).
17. Boucher MC, Gresset JA, Angioi K et al. Effectiveness and safety of screening for diabetic retinopathy with two nonmydriatic digital images compared with the seven standard stereoscopic photographic fields. Can J Ophthalmol 2003; 38(7): 557–568. [https://doi.org/10.1016/s0008-4182\(03\)80109-6](https://doi.org/10.1016/s0008-4182(03)80109-6).
18. Lim JJ, Regillo CD, Sadda SR et al. Artificial Intelligence Detection of Diabetic Retinopathy: Subgroup Comparison of the EyeArt System with Ophthalmologists' Dilated Examinations. Ophthalmology Science 2023; 3(1): 100228. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2022.100228>.
19. Pugh JA, Jacobson JM, Van Heuven WA et al. Screening for diabetic retinopathy. The wide-angle retinal camera. Diabetes Care 1993; 16(6): 889–895. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.6.889>.
20. Ding X, Xu J, Romano F et al. Association of OCT Angiography-Detected Intraretinal Microvascular Abnormalities with Diabetic Retinopathy Severity. Ophthalmol Retina 2025. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2025.08.011>.
21. Li HK, Hubbard LD, Danis RP et al. Digital versus film Fundus photography for research grading of diabetic retinopathy severity. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51(11): 5846-5852. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4803>.
22. Dr. Mann Pharma. Mydrum 5 mg/ml Augentropfen [online]. 04.2021 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Théa Pharma. Mydriasert 0,28 mg/5,4 mg Augeninsert [online]. 04.2025 [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

24. Eguniola O, Dowsett LE, Diaz R et al. Diabetic Retinopathy Screening: A Systematic Review of Qualitative Literature. *Can J Diabetes* 2021; 45(8): 725-733 e712. <https://doi.org/10.1016/j.icid.2021.01.014>.
25. Taylor CR, Merin LM, Salunga AM et al. Improving diabetic retinopathy screening ratios using telemedicine-based digital retinal imaging technology: the Vine Hill study. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 574–578. <https://doi.org/10.2337/dc06-1509>.
26. Mansberger SL, Sheppler C, Barker G et al. Long-term Comparative Effectiveness of Telemedicine in Providing Diabetic Retinopathy Screening Examinations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(5): 518–525. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.1>.
27. Jani PD, Forbes L, Choudhury A et al. Evaluation of Diabetic Retinal Screening and Factors for Ophthalmology Referral in a Telemedicine Network. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135(7): 706-714. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.1150>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. DIVA – Digitale Vernetzung in der konservativen Augenheilkunde; Neue Versorgungsformen [online]. [Zugriff: 01.06.2026]. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/diva.727>.
29. Gangaputra S, Almukhtar T, Glassman AR et al. Comparison of film and digital fundus photographs in eyes of individuals with diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(9): 6168-6173. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-7321>.
30. Kanclerz P, Tuuminen R, Khoramnia R. Imaging Modalities Employed in Diabetic Retinopathy Screening: A Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(10). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101802>.
31. Emanuele N, Klein R, Moritz T et al. Comparison of dilated fundus examinations with seven-field stereo fundus photographs in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2009; 23(5): 323-329. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2008.02.010>.
32. Guigui S, Lifshitz T, Levy J. Screening for diabetic retinopathy: review of current methods. *Hosp Pract (1995)* 2012; 40(2): 64-72. <https://doi.org/10.3810/hp.2012.04.971>.
33. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie; Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes; AWMF-Register-Nr.: nvl-001b [online]. 2015 [Zugriff: 04.08.2025]. URL: <https://augeninfo.de/leit/leit20.pdf>.
34. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.

35. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): 40-44. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>.
36. Von Elm E, Altman DG, Egger M et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>.
37. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
38. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
39. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>.
40. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
41. Schulz A, Schürmann C, Skipka G et al. Performing Meta-analyses with Very Few Studies. In: Evangelou V, Veroniki AA (Ed). *Meta-Research; Methods and Protocols*. New York: Humana; 2022. S. 91-102.
42. Lilienthal J, Sturtz S, Schürmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. *Res Synth Methods* 2024; 15(2): 275-287. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1685>.
43. Veroniki AA, Jackson D, Bender R et al. Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. *Res Synth Methods* 2019; 10(1): 23-43. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1319>.
44. Leemis LM, and Trivedi KS. A Comparison of Approximate Interval Estimators for the Bernoulli Parameter. *The American Statistician* 1996; 50(1): 63-68. <https://doi.org/10.1080/00031305.1996.10473544>.
45. Reitsma JB, Glas AS, Rutjes AW et al. Bivariate analysis of sensitivity and specificity produces informative summary measures in diagnostic reviews. *J Clin Epidemiol* 2005; 58(10): 982-990. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.02.022>.
46. Chu H, Cole SR. Bivariate meta-analysis of sensitivity and specificity with sparse data: a generalized linear mixed model approach. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(12): 1331-1332. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.06.011>.

47. Menke J. Bivariate random-effects meta-analysis of sensitivity and specificity with SAS PROC GLIMMIX. *Methods Inf Med* 2010; 49(1): 54-62, 62-54. <https://doi.org/10.3414/me09-01-0001>.
48. Hotelling H. The Generalization of Student's Ratio. *The Annals of Mathematical Statistics* 1931; 2(3): 360-378.
49. Eyenuk. Assessment of EyeArt as an Automated Diabetic Retinopathy Screening Tool [online]. 2018 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03112005>.
50. Koji T. A Multicenter Study to Evaluate Safety and Efficacy and Usefulness of DDX-01 which Supports Screening for Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema in Internal Medicine for Japanese Patients with Diabetes Mellitus [online]. 2026 [Zugriff: 08.06.2026]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2032220358>.
51. Ipp E, Liljenquist D, Bode B et al. Pivotal Evaluation of an Artificial Intelligence System for Autonomous Detection of Referrable and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Network Open* 2021; 4(11): e2134254. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34254>.
52. Alqahtani AS, Alshareef WM, Aljadani HT et al. The efficacy of artificial intelligence in diabetic retinopathy screening: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Retina and Vitreous* 2025; 11(1): 48. <https://doi.org/10.1186/s40942-025-00670-9>.
53. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic retinopathy: management and monitoring [online]. 2024 [Zugriff: 18.06.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng242>.
54. Yan W, McGuinness M, Chakrabarti R et al. Comparison of Photographic Screening Methods for Diabetic Retinopathy - A Meta-analysis. *Ophthalmic Epidemiol* 2023; 30(3): 221-229. <https://doi.org/10.1080/09286586.2022.2065311>.
55. Polak BC, Hartstra WW, Ringens PJ et al. [Revised guideline 'Diabetic retinopathy: screening, diagnosis and treatment']. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008; 152(44): 2406-2413.
56. American Academy of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern [online]. 2024 [Zugriff: 31.03.2026]. URL: <https://www.aao.org/Assets/1a9b5c9b-5287-4c20-9f1e-e15d8db146f3/638899222720700000/diabetic-retinopathy-ppp-8-4-25-pdf>.
57. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM et al. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(20): 2137-2146. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.15217>.
58. Sivaprasad S, Hykin P, Prevost AT et al. Efficacy and Mechanism Evaluation [online]. 2018 [Zugriff: 13.05.2026]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/ukeme0505/pdf/>.

59. Brown DM, Wykoff CC, Boyer D et al. Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the Treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Results From the PANORAMA Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2021; 139(9): 946-955.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.2809>.
60. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK et al. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. Ophthalmology 2013; 120(12): 2587-2595. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.05.004>.
61. Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EU) 2024/1689 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. Juni 2024 zur Festlegung harmonisierter Vorschriften für künstliche Intelligenz und zur Änderung der Verordnungen (EG) Nr. 300/2008, (EU) Nr. 167/2013, (EU) Nr. 168/2013, (EU) 2018/858, (EU) 2018/1139 und (EU) 2019/2144 sowie der Richtlinien 2014/90/EU, (EU) 2016/797 und (EU) 2020/1828 (Verordnung über künstliche Intelligenz) [online]. 2024 [Zugriff: 07.05.2026]. URL: <http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1689/oj>.
62. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
63. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.5; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2024]. URL: <https://training.cochrane.org/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924>.
64. Haynes RB, Wilczynski NL. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of diagnosis from Medline: analytical survey. BMJ 2004; 328(7447): 1040.
<https://doi.org/10.1136/bmj.38068.557998.EE>.

A6 Studienlisten

A6.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Alqahtani AS, Alshareef WM, Aljadani HT et al. The efficacy of artificial intelligence in diabetic retinopathy screening: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Retina and Vitreous 2025; 11(1): 48. <https://doi.org/10.1186/s40942-025-00670-9>.
2. Kanclerz P, Tuuminen R, Khoramnia R. Imaging Modalities Employed in Diabetic Retinopathy Screening: A Review and Meta-Analysis. Diagnostics 2021; 11(10). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101802>.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetic retinopathy: management and monitoring [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng242>.

A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen der bibliografischen Recherche zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

Nicht E1

1. Salti H, Cavallerano JD, Salti N et al. Nonmydriatic retinal image review at time of endocrinology visit results in short-term HbA1c reduction in poorly controlled patients with diabetic retinopathy. Telemed J E Health 2011; 17(6): 415–419. <https://doi.org/10.1089/tmj.2010.0180>.

Nicht E2

1. Cleland CR, Bascaran C, Makupa W et al. Artificial intelligence-supported diabetic retinopathy screening in Tanzania: rationale and design of a randomised controlled trial. BMJ Open 2024; 14(1): e075055. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-075055>.
2. Conlin PR, Fisch BM, Cavallerano AA et al. Nonmydriatic teleretinal imaging improves adherence to annual eye examinations in patients with diabetes. J Rehabil Res Dev 2006; 43(6): 733–740. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2005.07.0117>.
3. Davis RM, Fowler S, Bellis K et al. Telemedicine improves eye examination rates in individuals with diabetes: a model for eye-care delivery in underserved communities. Diabetes Care 2003; 26(8): 2476. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.8.2476>.
4. Hark LA, Katz LJ, Myers JS et al. Philadelphia Telemedicine Glaucoma Detection and Follow-up Study: Methods and Screening Results. Am J Ophthalmol 2017; 181: 114–124. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.024>.
5. Joseph S, Kim R, Ravindran RD et al. Effectiveness of Teleretinal Imaging-Based Hospital Referral Compared With Universal Referral in Identifying Diabetic Retinopathy: A Cluster Randomized Clinical Trial. JAMA Ophthalmol 2019; 137(7): 786–792. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1070>.

6. Lindsay RS, Ferguson SC, Bal SK et al. Digital retinal imaging increases detection of diabetic retinopathy in a hospital-based eye screening programme. *Pract Diabetes Int* 1999; 16(7): 207–210.
7. Liu SL, Gonder JR, Owrangi E et al. Effectiveness of Nonmydriatic Ultra-Widefield Retinal Imaging to Screen for Diabetic Eye Disease: A Randomized Controlled Trial (Clearsight). *Diabetes Care* 2023; 46(2): 399–407. <https://doi.org/10.2337/dc22-0713>.
8. Liu SL, Mahon LW, Klar NS et al. A randomised trial of non-mydratic ultra-wide field retinal imaging versus usual care to screen for diabetic eye disease: rationale and protocol for the Clearsight trial. *BMJ Open* 2017; 7(8): e015382. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015382>.
9. Mansberger SL, Shepler C, Barker G et al. Long-term Comparative Effectiveness of Telemedicine in Providing Diabetic Retinopathy Screening Examinations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133(5): 518–525. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.1>.
10. Mathenge W, Whitestone N, Nkurikiye J et al. Impact of Artificial Intelligence Assessment of Diabetic Retinopathy on Referral Service Uptake in a Low-Resource Setting: The RAIDERS Randomized Trial. *Ophthalmology Science* 2022; 2(4): 100168. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2022.100168>.
11. Raman R, Bhojwani DN, Sharma T. How accurate is the diagnosis of diabetic retinopathy on telescreening? The Indian scenario. *Rural & Remote Health* 2014; 14(4): 2809.
12. Ryder REJ, Griffiths H, Moriarty KT et al. Photography combined with ophthalmoscopy in retinal screening. *Practical Diabetes* 1991; 8(4): 151–153.
13. Shekhawat NS, Niziol LM, Sharma SS et al. The Utility of Routine Fundus Photography Screening for Posterior Segment Disease: A Stepped-wedge, Cluster-randomized Trial in South India. *Ophthalmology* 2021; 128(7): 1060–1069. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.025>.
14. Wongvisavavit R, Nantajit D, Phodha T. Cost-effectiveness analysis of non-mydratic ultrawide-field fundus photography versus pharmacological pupil dilatation in diabetic retinopathy screening program. *J Med Assoc Thai* 2021; 104(5): 818–824. <https://doi.org/10.35755/jmedassocthai.2021.05.12238>.

Nicht E5

1. Ahmad TR, Situ WA, Chan NT et al. Ultra-Widefield Imaging as a Teleophthalmology Screening Tool for Ocular Pathology. *Clinical Ophthalmology* 2023; 17: 3225–3234. <https://doi.org/10.2147/opth.S433864>.

2. Hall CE, Hall AB, Mallya J et al. Establishing a screening programme for diabetic retinopathy in Kilimanjaro Region, Tanzania using intervention mapping. *Eye* 2022; 36(Suppl 1): 17–24. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02001-w>.
3. Kerr D, Cavan DA, Jennings B et al. Beyond retinal screening: digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 1998; 15(10): 878–882. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199810\)15:10<878::Aid-dia686>3.0.Co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199810)15:10<878::Aid-dia686>3.0.Co;2-3).
4. Lawrence MG. The Efficacy of Digital-Video Retinal Imaging to Detect Diabetic Retinopathy. *American Academy of Ophthalmology* 2003: 255.
5. Scanlon PH, Foy C, Malhotra R et al. The influence of age, duration of diabetes, cataract, and pupil size on image quality in digital photographic retinal screening. *Diabetes Care* 2005; 28(10): 2448–2453. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2448>.
6. Sharma V, Niranjana A, Mithal S. Role of fundus biomicroscopy, photography & fluorescein angiography in evaluation of diabetic retinopathy in newly diagnosed diabetics: a prospective study. *Indian Journal of Public Health Research and Development* 2011; 2(1): 154–155.
7. Tubbs CG, Safeek A, Mayo HG et al. Clinical inquiries. Do routine eye exams reduce occurrence of blindness from type 2 diabetes? *J Fam Pract* 2004; 53(9): 732–734.
8. Webb EM, Rheeder P, Roux P. Screening in Primary Care for Diabetic Retinopathy, Maculopathy and Visual Loss in South Africa. *Ophthalmologica* 2016; 235(3): 141–149. <https://doi.org/10.1159/000443972>.

Nicht E7

1. Hillis A, Dieckert JP, Davis RD et al. Screening for diabetic retinopathy in the family practice setting. *IOVS* 1993; 34: ARVO Abstract 2353.
2. Smith AF, Quigley MG. A clinical and economic comparison between standard ophthalmoscopy and mydriatic fundus photography in screening for diabetic retinopathy in a busy hospital based setting in Canada. *IOVS* 2001; 42: ARVO Abstract 3761.
3. Wong S, Thompson JR, Tomlinson J. Diabetic retinopathy screening in Leicestershire - a randomised controlled trial. *IOVS* 2001; 42: ARVO Abstract 3760.

A6.3 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche zur diagnostischen Güte

Nicht D1

1. Barleon L, Wahl J, Morfeld P et al. The Evonik-Mainz-Eye-Care-Study (EMECS): design and execution of the screening investigation. *PLoS One* 2014; 9(6): e98538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098538>.

2. Lois N, Cook J, Wang A et al. Multimodal imaging interpreted by graders to detect re-activation of diabetic eye disease in previously treated patients: the EMERALD diagnostic accuracy study. *Health Technol Assess* 2021; 25(32): 1–104.

<https://doi.org/10.3310/hta25320>.

3. Lois N, Cook JA, Wang A et al. Evaluation of a New Model of Care for People with Complications of Diabetic Retinopathy: The EMERALD Study. *Ophthalmology* 2021; 128(4): 561–573. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.030>.

Nicht D2b

1. Abramoff MD, Folk JC, Han DP et al. Automated analysis of retinal images for detection of referable diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(3): 351–357.

<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.1743>.

2. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M et al. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *Npj Digital Medicine* 2018; 1: 39. <https://doi.org/10.1038/s41746-018-0040-6>.

3. Aiello LP, Odia I, Glassman AR et al. Comparison of Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Standard 7-Field Imaging With Ultrawide-Field Imaging for Determining Severity of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137(1): 65–73.

<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.4982>.

4. Dow ER, Khan NC, Chen KM et al. AI-Human Hybrid Workflow Enhances Teleophthalmology for the Detection of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology Science* 2023; 3(4): 100330. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100330>.

5. Hirano T, Imai A, Kasamatsu H et al. Assessment of diabetic retinopathy using two ultra-wide-field fundus imaging systems, the Clarus R and Optos TM systems. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 332. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-1011-z>.

6. Ipp E, Liljenquist D, Bode B et al. Pivotal Evaluation of an Artificial Intelligence System for Autonomous Detection of Referrable and Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Network Open* 2021; 4(11): e2134254.

<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34254>.

7. Palmberg P, Smith M, Waltman S et al. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 1981; 88(7): 613–618.

[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(81\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(81)34975-6).

8. Perrier M, Boucher MC, Angioi K et al. Comparison of two, three and four 45 degrees image fields obtained with the Topcon CRW6 nonmydriatic camera for screening for diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2003; 38(7): 569–574. [https://doi.org/10.1016/s0008-4182\(03\)80110-2](https://doi.org/10.1016/s0008-4182(03)80110-2).

9. Rajalakshmi R, Subashini R, Anjana RM et al. Automated diabetic retinopathy detection in smartphone-based fundus photography using artificial intelligence. *Eye* 2018; 32(6): 1138–1144. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0064-9>.
10. Taylor DJ, Fisher J, Jacob J et al. The use of digital cameras in a mobile retinal screening environment. *Diabet Med* 1999; 16(8): 680–686. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00139.x>.
11. Wintergerst MWM, Mishra DK, Hartmann L et al. Diabetic Retinopathy Screening Using Smartphone-Based Fundus Imaging in India. *Ophthalmology* 2020; 127(11): 1529–1538. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.05.025>.
12. Xiao Y, Dan H, Du X et al. Assessment of early diabetic retinopathy severity using ultra-widefield Clarus versus conventional five-field and ultra-widefield Optos fundus imaging. *Sci Rep* 2023; 13(1): 17131. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43947-5>.

Nicht D3

1. Begum T, Rahman A, Nomani D et al. Diagnostic Accuracy of Detecting Diabetic Retinopathy by Using Digital Fundus Photographs in the Peripheral Health Facilities of Bangladesh: Validation Study. *JMIR Public Health and Surveillance* 2021; 7(3): e23538. <https://doi.org/10.2196/23538>.
2. Chow SP, Aiello LM, Cavallerano JD et al. Comparison of nonmydriatic digital retinal imaging versus dilated ophthalmic examination for nondiabetic eye disease in persons with diabetes. *Ophthalmology* 2006; 113(5): 833–840. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.12.025>.
3. Darwish DY, Patel SN, Gao Y et al. Diagnostic accuracy and reliability of retinal pathology using the Forus 3nethra fundus camera compared to ultra wide-field imaging. *Eye* 2019; 33(5): 856–857. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0339-9>.
4. Ding J, Zou Y, Liu N et al. Strategies of digital fundus photography for screening diabetic retinopathy in a diabetic population in urban China. *Ophthalmic Epidemiol* 2012; 19(6): 414–419. <https://doi.org/10.3109/09286586.2012.716895>.
5. Kerr D, Cavan DA, Jennings B et al. Beyond retinal screening: digital imaging in the assessment and follow-up of patients with diabetic retinopathy. *Diabet Med* 1998; 15(10): 878–882. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199810\)15:10<878::Aid-dia686>3.0.Co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199810)15:10<878::Aid-dia686>3.0.Co;2-3).
6. Knudsen LL, Skriver K. A 3-dimensional evaluation of the macular region: comparing digitized and film-based media with a clinical evaluation. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84(3): 296–300. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2006.00619.x>.

7. Liesenfeld B, Kohner E, Piehlmeier W et al. A telemedical approach to the screening of diabetic retinopathy: digital fundus photography. *Diabetes Care* 2000; 23(3): 345–348. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.345>.
8. Murgatroyd H, Ellingford A, Cox A et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(7): 920–924. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.026385>.
9. Olson JA, Strachan FM, Hipwell JH et al. A comparative evaluation of digital imaging, retinal photography and optometrist examination in screening for diabetic retinopathy. *Diabet Med* 2003; 20(7): 528–534. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00969.x>.
10. Salti HI, Nasrallah M, Haddad S et al. Enhancing nonmydriatic color photographs of the retina with monochromatic views and a stereo pair to detect diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009; 40(4): 373–378. <https://doi.org/10.3928/15428877-20096030-04>.
11. Scanlon PH, Malhotra R, Thomas G et al. The effectiveness of screening for diabetic retinopathy by digital imaging photography and technician ophthalmoscopy. *Diabet Med* 2003; 20(6): 467–474. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2003.00954.x>.
12. Sengupta S, Sindal MD, Baskaran P et al. Sensitivity and Specificity of Smartphone-Based Retinal Imaging for Diabetic Retinopathy: A Comparative Study. *Ophthalmology Retina* 2019; 3(2): 146–153. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.09.016>.
13. Shiba T, Yamamoto T, Seki U et al. Screening and follow-up of diabetic retinopathy using a new mosaic 9-field fundus photography system. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55(1): 49–59. [https://doi.org/10.1016/s0168-8227\(01\)00285-6](https://doi.org/10.1016/s0168-8227(01)00285-6).
14. Srinivasan S, Suresh S, Chendilnathan C et al. Inter-observer agreement in grading severity of diabetic retinopathy in wide-field fundus photographs. *Eye* 2023; 37(6): 1231–1235. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02107-1>.
15. Tang F, Luenam P, Ran AR et al. Detection of Diabetic Retinopathy from Ultra-Widefield Scanning Laser Ophthalmoscope Images: A Multicenter Deep Learning Analysis. *Ophthalmology Retina* 2021; 5(11): 1097–1106. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2021.01.013>.
16. Ting DS, Tay-Kearney ML, Constable I et al. Retinal video recording a new way to image and diagnose diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118(8): 1588–1593. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.04.009>.
17. Tomic M, Vrabec R, Hendelja D et al. Diagnostic Accuracy of Hand-Held Fundus Camera and Artificial Intelligence in Diabetic Retinopathy Screening. *Biomedicines* 2023; 12(1). <https://doi.org/10.3390/biomedicines12010034>.

18. Wongchaisuwat N, Trinavarat A, Rodanant N et al. In-Person Verification of Deep Learning Algorithm for Diabetic Retinopathy Screening Using Different Techniques Across Fundus Image Devices. *Translational Vision Science & Technology* 2021; 10(13): 17. <https://doi.org/10.1167/tvst.10.13.17>.

19. Yusuf AM, Lusobya RC, Mukisa J et al. Validity of smartphone-based retinal photography (PEEK-retina) compared to the standard ophthalmic fundus camera in diagnosing diabetic retinopathy in Uganda: A cross-sectional study. *PLoS One* 2022; 17(9): e0273633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273633>.

Nicht D5

1. Abramoff MD, Niemeijer M, Suttorp-Schulten MS et al. Evaluation of a system for automatic detection of diabetic retinopathy from color fundus photographs in a large population of patients with diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(2): 193–198. <https://doi.org/10.2337/dc07-1312>.

2. Constable IJ, Yogesana K, Eikelboom R et al. Fred Hollows lecture: digital screening for eye disease. *Clin Experiment Ophthalmol* 2000; 28(3): 129–132. <https://doi.org/10.1046/j.1442-9071.2000.00309.x>.

3. Lairson DR, Pugh JA, Kapadia AS et al. Cost-effectiveness of alternative methods for diabetic retinopathy screening. *Diabetes Care* 1992; 15(10): 1369–1377. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.10.1369>.

4. Lawrence MG. The accuracy of digital-video retinal imaging to screen for diabetic retinopathy: an analysis of two digital-video retinal imaging systems using standard stereoscopic seven-field photography and dilated clinical examination as reference standards. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2004; 102: 321–340.

5. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers R. The role of digital fundus photography in diabetic retinopathy screening. Digital Diabetic Screening Group (DDSG). *Diabetes Technol Ther* 1999; 1(4): 477–487. <https://doi.org/10.1089/152091599317035>.

6. Lin DY, Blumenkranz MS, Brothers RJ et al. The sensitivity and specificity of single-field nonmydriatic monochromatic digital fundus photography with remote image interpretation for diabetic retinopathy screening: a comparison with ophthalmoscopy and standardized mydriatic color photography. *Am J Ophthalmol* 2002; 134(2): 204–213. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01522-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01522-2).

7. Nathan DM, Fogel HA, Godine JE et al. Role of diabetologist in evaluating diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991; 14(1): 26–33. <https://doi.org/10.2337/diacare.14.1.26>.

8. Scanlon PH, Malhotra R, Greenwood RH et al. Comparison of two reference standards in validating two field mydriatic digital photography as a method of screening for diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(10): 1258–1263.
<https://doi.org/10.1136/bjo.87.10.1258>.
9. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK et al. Nonmydriatic ultrawide field retinal imaging compared with dilated standard 7-field 35-mm photography and retinal specialist examination for evaluation of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2012; 154(3): 549–559.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.03.019>.
10. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK et al. Peripheral lesions identified by mydriatic ultrawide field imaging: distribution and potential impact on diabetic retinopathy severity. *Ophthalmology* 2013; 120(12): 2587–2595. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.05.004>.
11. Srihatrai P, Hlowchitsieng T. The diagnostic accuracy of single- and five-field fundus photography in diabetic retinopathy screening by primary care physicians. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66(1): 94–97. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_657_17.
12. Szeto SKH, Wong R, Lok J et al. Non-mydriatic ultrawide field scanning laser ophthalmoscopy compared with dilated fundal examination for assessment of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in Chinese individuals with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(9): 1327–1331. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-311924>.
13. Wilson PJ, Ellis JD, MacEwen CJ et al. Screening for diabetic retinopathy: a comparative trial of photography and scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmologica* 2010; 224(4): 251–257. <https://doi.org/10.1159/000284351>.

A6.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten

Nicht D2b

1. Paul S, Tayar A, Morawiec-Kisiel E et al. Einsatz von künstlicher Intelligenz im Screening auf diabetische Retinopathie an einer diabetologischen Schwerpunktlinik. *Ophtalmologie* 2022; 119(7): 705–713. <https://doi.org/10.1007/s00347-021-01556-5>.

Nicht D3

1. Cicinelli MV, Gravina S, Rutigliani C et al. Assessing diabetic retinopathy staging with AI: a comparative analysis between pseudocolor and LED Imaging. *Transl Vis Sci Technol* 2024; 13(3): 11. <https://doi.org/10.1167/tvst.13.3.11>.

A7 Suchstrategien

A7.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 01, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [62] – High specificity strategy (adaptiert)

#	Searches
1	Diabetic Retinopathy/
2	(diabetic adj1 (retinopath* or retinal disease*)).ti,ab.
3	or/1-2
4	Photography/
5	Fundus Oculi/
6	((fundus or retin* or digital) adj4 (photograph* or imag* or screening)).ti,ab.
7	or/4-6
8	and/3,7
9	Cochrane database of systematic reviews.jn.
10	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
11	(meta analysis or network meta analysis or systematic review).pt.
12	or/9-11
13	12 not (exp animals/ not humans.sh.)
14	and/8,13
15	14 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
16	..l/ 15 yr=2020-Current

2. International HTA Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Diabetic Retinopathy"[mh]
2	(diabetic AND (retinopath* OR "retinal disease"))[Title] OR (diabetic AND (retinopath* OR "retinal disease"))[abs]
3	#1 OR #2
4	Photography[mh]
5	Fundus Oculi[mh]

#	Searches
6	((fundus OR retin* or digital) AND (photograph* OR imag* OR screening))[Title] OR ((fundus OR retin* or digital) AND (photograph* OR imag* OR screening))[abs]
7	#4 OR #5 OR #6
8	#3 AND #7
9	(*) FROM 2020 TO 2025
10	#8 AND #9

Suche nach Primärstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 01, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [63] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2023 revision)

#	Searches
1	Diabetic Retinopathy/
2	(diabetic adj1 retinopathy).ti,ab.
3	or/1-2
4	Photography/
5	*Diagnostic Techniques, Ophthalmological/
6	((fundus or retina* or field*) adj3 (photograph* or camera* or imag*)).ti,ab.
7	or/4-6
8	and/3,7
9	exp Randomized controlled Trial/
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
12	drug therapy.fs.
13	or/9-12
14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)
15	and/8,14
16	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
17	hi.fs. or case report.mp.
18	or/16-17
19	15 not 18
20	19 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2025 July 31

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [62] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp Diabetic Retinopathy/
2	(diabetic adj1 retinopathy).ti,ab.
3	or/1-2
4	Photography/
5	eye photography/
6	fundus camera/
7	((fundus or retina* or field*) adj3 (photograph* or camera* or imag*)).ti,ab.
8	or/4-7
9	and/3,8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	and/9,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not ((Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt. or NCT*.ui.)
17	16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 7 of 12, July 2025

#	Searches
#1	[mh ^"diabetic retinopathy"]
#2	(diabetic NEAR/1 retinopathy):ti,ab
#3	#1 or #2
#4	[mh ^photography]
#5	[mh "Diagnostic Techniques, Ophthalmological"[mj]]
#6	((fundus or retina* or field*) NEAR/3 (photograph* or camera* or imag*)):ti,ab
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7
#9	#8 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#10	#9 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#11	#9 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) in Trials

Suche nach Primärstudien zur diagnostischen Güte

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to August 27, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- DTA: Haynes [64] – Search strategies for optimising sensitivity and specificity

#	Searches
1	Diabetic Retinopathy/
2	(diabetic adj1 retinopathy).ti,ab.
3	or/1-2
4	Photography/
5	*Diagnostic Techniques, Ophthalmological/
6	((fundus or retina* or field*) adj3 (photograph* or camera* or imag*)):ti,ab.
7	((photograph* or camera* or imag* or smartphone* or digital*) and (opht?almoscop* or slit-lamp or retinoscop*)):ti,ab.

#	Searches
8	or/4-7
9	and/3,8
10	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
11	hi.fs. or case report.mp.
12	or/10-11
13	9 not 12
14	(sensitiv: or diagnostic).mp. or predictive value:.tw.
15	13 and 14
16	15 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

A7.2 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](diabetic retinopathy) AND AREA[BasicSearch]((fundus OR retina OR field) AND (camera OR image OR photography))

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(diabetic retinopathy) AND (fundus OR retina* OR field*) AND (photograph* OR camera* OR imag*)

A8 Offenlegung von Beziehungen des externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen des externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externer Sachverständiger

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Finger, Robert Patrick	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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