Fundusfotografie zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung einer diabetischen Retinopathie

Projekt: D25-01 Version: 1.0 Stand: 28.10.2025

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fundusfotografie zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung einer diabetischen Retinopathie

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.07.2025

Interne Projektnummer

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: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis v
Abkürzungsverzeichnis vi
1 Hintergrund 1
2 Fragestellung 4
3 Projektverlauf 5
4 Methoden 6
4.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette 7
4.1.1 Population 7
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 7
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 7
4.1.4 Studientypen 7
4.1.5 Studiendauer 8
4.1.6 Publikationssprache 8
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss 8
4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte 8
4.2.1 Population 8
4.2.2 Indextests und Referenztest 9
4.2.3 Zielgrößen 9
4.2.4 Studientypen 9
4.2.5 Studiendauer 9
4.2.6 Publikationssprache 9
4.2.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss 9
4.3 Informationsbeschaffung 10
4.3.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten 10
4.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien 11
4.3.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene 12
4.3.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung 13
4.4 Informationsbewertung und -synthese 13
4.4.1 Darstellung der Einzelstudien 13
4.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 14
4.4.2.1 Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien 14

4.4.2.2 Studien zur diagnostischen Güte 15
4.4.3 Metaanalysen 15
4.4.3.1 Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien 15
4.4.3.2 Studien zur diagnostischen Güte 16
4.4.4 Sensitivitätsanalysen 17
4.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 17
4.4.6 Aussagen zur Beleglage 18
4.4.6.1 Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette 18
4.4.6.2 Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte 19
5 Literatur 20
Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken 23

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette) 8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte) 10
Tabelle 3: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit 19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AI	artificial intelligence (künstliche Intelligenz)
DMP	Disease Management Programme
DR	diabetische Retinopathie
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
ICDR	International Classification of Diabetic Retinopathy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SÜ	systematische Übersicht
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

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. Sofern hierbei die Fovea centralis beteiligt und somit die Sehschärfe gefährdet ist, gilt das Makulaödem als klinisch signifikant [1,2]. 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 Verlaufsbeobachtung, ggf. unter Anpassung der Untersuchungsintervalle. Dadurch soll der optimale Zeitpunkt für eine Therapieeinleitung identifiziert werden, um einer dauerhaften Beeinträchtigung der Sehfähigkeit vorzubeugen [1,9]. 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 Aufnahmegeräte und die Integration von künstlicher Intelligenz (artificial intelligence, 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 Projektverlauf

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 werden externe Sachverständige eingebunden.

Um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck zu gewinnen, wie Patientinnen und Patienten (oder ihre Angehörigen) die Erkrankung erleben, welche Interventionserfahrungen sie gemacht haben, welche Wünsche aber auch Sorgen sie mit einer Behandlung verbinden, werden Betroffene eingebunden.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

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

Der Nutzen der Fundusfotografie wird zunächst anhand von randomisierten Interventionsstudien (siehe Abschnitt 4.1.4) 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 4.2.4). 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 [15-17] 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 [5,18].

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.

4.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

4.1.1 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.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention 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.

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende Kategorien patientenrelevanter Endpunkte betrachtet:

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

4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle in Abschnitt 4.1.3 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.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: 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 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Fundusfotografie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Diagnose- und Behandlungsstrategie unter Anwendung der Ophthalmoskopie ohne Einsatz der Fundusfotografie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 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- [19] oder STARD-Statements [20] 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	

4.2 Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte

4.2.1 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.

4.2.2 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).

4.2.3 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.

4.2.4 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.

4.2.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer besteht keine Einschränkung.

4.2.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.2.7 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 (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 4.2.1)
D2a	Indextest 1: Fundusfotografie (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
D2b	Indextest 2: Ophthalmoskopie (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
D3	7-Feld-Fundusfotografie nach ETDRS-Protokoll als Referenztest (siehe auch Abschnitt 4.2.2)
D4	Zielgrößen: Kennzahlen zur diagnostischen Güte (siehe auch Abschnitt 4.2.3)
D5	Studientyp: prospektive diagnostische Querschnitts- und Kohortenstudien (siehe auch Abschnitt 4.2.4)
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- [20] oder STROBE-Statements [21] 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

4.3 Informationsbeschaffung

4.3.1 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 Anhang A. 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) [22]. 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 1 und Tabelle 2. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.3.2).

4.3.2 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 4.3.1), 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 dieser beiden Register 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
- Anhörung zum Vorbericht
- Autorenanfragen

4.3.3 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 4.3.2).

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [23], 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.

4.3.4 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 1 und Tabelle 2) 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.

4.4 Informationsbewertung und -synthese

4.4.1 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 4.4.3 bis 4.4.5 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.

4.4.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

4.4.2.1 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.

4.4.2.2 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) [24]. Das Verzerrungspotenzial von Studien zur diagnostischen Güte wird als niedrig oder hoch eingestuft.

4.4.3 Metaanalysen

4.4.3.1 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 [25] untersucht. Es wird außerdem untersucht, welche Faktoren eine vorhandene Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.5). 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 [26].
- 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. [27]. 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 [28] und gepoolte Effekte nach der Methode von DerSimonian-Laird berechnet. Es wird geprüft, ob das Konfidenzintervall nach Knapp-Hartung (ohne Ad-hoc-Varianzkorrektur) schmaler 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.

4.4.3.2 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.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [29] 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 [30]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [31,32].

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 [33].

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.

4.4.4 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 eingestufter Effekt 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 4.4.6).

4.4.5 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 Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten 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 4.4.6).

4.4.6 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.

4.4.6.1 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 3 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 3: 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]).

4.4.6.2 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.

5 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 JI, 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.

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.

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. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Hotelling H. The Generalization of Student's Ratio. The Annals of Mathematical Statistics 1931; 2(3): 360-378.

34. 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.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to June 17, 2025

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [34] – 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]
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