

Fundusfotografie zur Feststellung und Verlaufsbeurteilung einer diabetischen Retinopathie

VORBERICHT (VORLÄUFIGE NUTZENBEWERTUNG)

Projekt: D25-01

Version: 1.0

Stand: 11.02.2026

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: info@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

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden von dem speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichteten Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Die externen Sachverständigen haben beratende Funktion: Sie beantworten z. B. Fragen von Mitarbeiterinnen und -Mitarbeitern des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu ihren Fachgebieten und kommentieren Textentwürfe (Review). Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Dieser Vorbericht ist eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt und es können schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Dort sind auch die notwendigen Formblätter zu finden. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

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 vorliegende Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 3 Studien zur diagnostischen Güte herangezogen. Die in diesen Studien als Referenztest eingesetzte 7-Feld-Fundusfotografie gemäß ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) bzw. die vergleichbare 4-Feld-Fundusfotografie können als verlässlich gelten, da sich hierüber nachweislich eine sinnvolle Behandlungsindikation definieren lässt.

Im Vergleich zur Ophthalmoskopie zeigte die Fundusfotografie in allen Studien eine höhere Sensitivität sowie eine niedrigere Spezifität für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie. Der Sensitivität wird in der vorliegenden Bewertung mehr Gewicht beigemessen als der Spezifität. Zudem fiel der Zugewinn an Sensitivität in jeder Studie größer aus als der Verlust an Spezifität. Die Fundusfotografie identifiziert also im Vergleich zur Ophthalmoskopie mehr Personen mit Formen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie, sodass diese rechtzeitig behandelt werden können. Demgegenüber bleibt die Zahl falsch-positiver Befunde, die eine zusätzliche Abklärung nach sich ziehen, in einem günstigen Verhältnis.

Insgesamt liegt für die Fundusfotografie als Screening-Instrument ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Vergleich zur Ophthalmoskopie 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	8
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	8
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	8
4.3 Übersicht der untersuchten Zielgrößen	10
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	12
4.5 Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse	12
4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte.....	13
4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	15
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	18
6 Fazit.....	21
Details des Berichts.....	22
A1 Projektverlauf.....	22
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts.....	22
A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	22
A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0.....	24
A2.1 Kriterien für den Einschluss von vergleichenden Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette.....	25
A2.1.1 Population.....	25
A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	25
A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	25

A2.1.4	Studientypen	26
A2.1.5	Studiendauer	26
A2.1.6	Publikationssprache.....	26
A2.1.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	26
A2.2	Kriterien für den Einschluss von Studien zur diagnostischen Güte	27
A2.2.1	Population.....	27
A2.2.2	Indextests und Referenztest.....	27
A2.2.3	Zielgrößen	27
A2.2.4	Studientypen	27
A2.2.5	Studiendauer	27
A2.2.6	Publikationssprache.....	27
A2.2.7	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	28
A2.3	Informationsbeschaffung	28
A2.3.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	28
A2.3.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	29
A2.3.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene	30
A2.3.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	31
A2.4	Informationsbewertung und -synthese.....	32
A2.4.1	Darstellung der Einzelstudien.....	32
A2.4.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	32
A2.4.2.1	Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien	32
A2.4.2.2	Studien zur diagnostischen Güte	33
A2.4.3	Metaanalysen	33
A2.4.3.1	Randomisiert kontrollierte Interventionsstudien	33
A2.4.3.2	Studien zur diagnostischen Güte	34
A2.4.4	Sensitivitätsanalysen	35
A2.4.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	35
A2.4.6	Aussagen zur Beleglage	36
A2.4.6.1	Ergebnisse aus Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	36
A2.4.6.2	Ergebnisse aus Studien zur diagnostischen Güte	37
A3	Details der Ergebnisse	38
A3.1	Informationsbeschaffung	38
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	38
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung	38

A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	38
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	38
A3.1.2.1.2	Studienregister	40
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen	41
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	41
A3.1.2.2.1	Durch den G-BA übermittelte Dokumente	41
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken	41
A3.1.2.2.3	Autorenanfragen	42
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	42
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse	42
A3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	43
A3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	43
A3.2.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie.....	53
A3.3	Diagnostische Güte	54
A3.3.1	Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie	54
A3.3.2	Anzahl nicht verwertbarer Aufnahmen im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie	58
A3.3.3	Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie.....	59
A3.3.4	Unterscheidung der nicht vorliegenden Retinopathie von einer milden, nicht proliferativen Retinopathie mittels Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie.....	62
A3.3.5	Metaanalysen	63
A3.3.6	Sensitivitätsanalysen	63
A3.3.7	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
A4	Kommentare.....	64
A4.1	Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten.....	64
A4.2	Bericht im Vergleich zu internationalen Leitlinien.....	65
A4.3	Kritische Reflexion des Vorgehens.....	65
A5	Literatur.....	67
A6	Studienlisten.....	72
A6.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten	72
A6.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen der bibliografischen Recherche zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette.....	72

A6.3	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche zur diagnostischen Güte	74
A6.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Dokumenten	79
A7	Suchstrategien	80
A7.1	Bibliografische Datenbanken.....	80
A7.2	Studienregister	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien zur Testgüte	8
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (vergleichende Interventionsstudien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette)	26
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss (Studien zur diagnostischen Güte)	28
Tabelle 4: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	37
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	41
Tabelle 6: Studienpool der Nutzenbewertung	42
Tabelle 7: In der Informationsbeschaffung identifizierte Studien ohne berichtete Ergebnisse	43
Tabelle 8: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien	44
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen	45
Tabelle 10: Indextests und Referenztest	47
Tabelle 11: Klassifikationssysteme zur Beschreibung der diabetischen Retinopathie gemäß Studie und Trennwerte zur Markierung der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie	51
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial nach QUADAS 2 der Studien zur diagnostischen Güte	53
Tabelle 13: Bedenken bezüglich der Übertragbarkeit nach QUADAS 2 der Studien zur diagnostischen Güte	54
Tabelle 14: Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie	55
Tabelle 15: Anzahl nicht verwertbarer Aufnahmen im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie	58
Tabelle 16: Weitere Ergebnisse der Studien zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie und Ophthalmoskopie unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie	59
Tabelle 17: Weitere Ergebnisse der Studien zur Unterscheidung der nicht vorliegenden Retinopathie von einer milden, nicht proliferativen Retinopathie mittels Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette	39
Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostischen Güte	40

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
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	nichtproliferative diabetische Retinopathie
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
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]. 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 (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 und die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten.

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 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 Kohortenstudien 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 Kohorten- studie	98	1 Zentrum in Montreal, Kanada; 11/2000– 06/2001	2-Feld-FF (ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen / Ophthalmologen)	Spaltlampen- Untersuchung im Zusammenhang mit vollständiger ophthalmologischer Untersuchung	7-Feld-FF (in Mydriasis)
Lim 2023 [18]	prospektive Kohorten- studie	521	10 Zentren in den USA; 04/2017– 05/2018	2-Feld-FF (z. T. mit Mydriasis ^a ; AI)	Spaltlampen- Untersuchung und indirekte Ophthalmoskopie	4-Feld-FF (in Mydriasis)
Pugh 1993 [19]	prospektive Kohorten- studie	352	2 Zentren in den USA; 06/1988– 05/1989	▪ 1-Feld-FF (ohne Mydriasis; Reading Center) ▪ 2-Feld-FF (mit Mydriasis; Reading Center) ▪ 1-Feld-FF (ohne Mydriasis; Internistinnen / Internisten) ▪ 2-Feld-FF (mit Mydriasis; Internistinnen / Internisten)	Untersuchung mit indirektem Ophthalmoskop gefolgt von Untersuchung mit direktem Ophthalmoskop oder Spaltlampen- Untersuchung (je nach Zentrum)	7-Feld-FF (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 Spaltlampen-Untersuchung im Zusammenhang mit einer vollständigen ophthalmologischen Untersuchung verglichen. Als Referenztest diente die 7-Feld-Fundusfotografie. 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 / Ophthalmologen unabhängig voneinander unter Beteiligung einer / eines weiteren Ophthalmologin / 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 Screening-Instrument 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 Spaltlampen-Untersuchung 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 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 /

Bewerter unabhängig voneinander unter Beteiligung einer weiteren Bewerterin / 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 Spaltlampen-Untersuchung. Die 7-Feld-Fundusfotografie 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. Der für die vorliegende Bewertung zentrale Trennwert war das Vorliegen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie.

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 nichtproliferative 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 nichtproliferativen 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 Spezialprechstunde 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 Kapitel 5).

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 / Ophthalmologen unabhängig voneinander unter Beteiligung einer / eines weiteren Ophthalmologen / Ophthalmologen bei

Dissens, in der Studie Lim 2023 ausschließlich durch AI und in der Studie Pugh 1993 durch vermutlich nichtärztliche zertifizierte Bewerterinnen bzw. Bewerter eines Reading Centers bzw. durch selbstgeschulte Internistinnen / Internisten (siehe Tabelle 10). Unter der Annahme, dass die in Deutschland regelhafte Überprüfung der Fundusfotografie-Testergebnisse der AI bzw. der (vermutlich nichtärztlichen) Bewerterinnen / Bewerter durch ärztliches Personal die Sensitivität allenfalls verbessert, 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.

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

4.6 Ergebnisse zur diagnostischen Güte

Für die 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte erfolgte 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 / 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 %-Punkten [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 %-Punkten [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] %-Punkten 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] %-Punkten 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] %-Punkte, 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] %-Punkte, 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] %-Punkte, 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) %-Punkten, jeweils zugunsten der Ophthalmoskopie. Von den in Mydriasis erstellten Aufnahmen waren 3,7 % (13 Augen) nicht verwertbar und wurden als Indextest-positiv gezählt.

4.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

Es 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 %-Punkte) jeweils zahlenmäßig deutlich höher als der Verlust an Spezifität (Wertebereich –3 bis –13 %-Punkte), 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.

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

Auf Basis der Ergebnisse aus den 3 eingeschlossenen Studien zur diagnostischen Güte zeigt sich für die Fundusfotografie im Vergleich zur Ophthalmoskopie ein Vorteil hinsichtlich der Sensitivität bei gleichzeitigem Nachteil hinsichtlich der Spezifität, auch wenn die Abhängigkeiten der Daten in den Auswertungen der Studien nicht adäquat berücksichtigt wurden.

Für die vorliegende Bewertung wird der Sensitivität mehr Gewicht beigemessen als der Spezifität: es ist wichtiger, durch den Einsatz dieses neuen Verfahrens die Anzahl falsch-negativer Befunde zu reduzieren als die Anzahl falsch-positiver Befunde. Auf diese Weise werden weniger Menschen mit einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie übersehen. Wenn Menschen mit einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie übersehen werden, dann unterbleiben Maßnahmen zur intensivierten Diabetes-Kontrolle (ggf. auch zur Kontrolle der arteriellen Hypertonie / Dyslipidämie) sowie potenziell notwendige okuläre Behandlungsmaßnahmen, sobald die diabetische Retinopathie behandlungsbedürftig wird. Ein positiver Befund zieht eine ophthalmologische Abklärung nach sich. Vor diesem Hintergrund kann das Risiko einer Überbehandlung von Patientinnen und Patienten, die im Rahmen der Untersuchung mittels Fundusfotografie einen falsch-positiven Befund erhalten, als gering gelten. Das Risiko einer ausbleibenden intensivierten Kontrolle und das Risiko einer ausbleibenden okulären Behandlung einer diabetischen Retinopathie überwiegt dieses Risiko sowie die mit der ophthalmologischen Abklärung verbundene Belastung deutlich. Sollten mehr Menschen mit einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie durch die Fundusfotografie (im Vergleich zur Ophthalmoskopie) identifiziert werden, dann wird davon ausgegangen, dass diese zusätzlich identifizierten Personen in gleicher Weise von einer intensivierten Kontrolle bzw. Behandlung profitieren.

Ergänzende Berechnungen unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie veranschaulichen, dass das Ausmaß der zusätzlich mittels Fundusfotografie identifizierten Fälle einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie im Vergleich zur Ophthalmoskopie in einem günstigen Verhältnis zur dadurch höheren Zahl falsch-positiver Befunde steht (siehe Tabelle 16). Beispielsweise würde die Fundusfotografie, anstelle der Ophthalmoskopie, auf Basis der Ergebnisse in Lim 2023 und unter Annahme einer Prävalenz von 10 % (100 von 1000 Personen) erwartungsgemäß 97 von 100 Personen mit abklärungsbedürftiger diabetischer Retinopathie, und somit 69 Personen mehr als die Ophthalmoskopie, identifizieren. Gleichzeitig würde die Fundusfotografie erwartungsgemäß für 120 Personen von 900 Personen ohne abklärungsbedürftige diabetische Retinopathie eine ophthalmologische Abklärung nach sich ziehen. Dies wären gegenüber der Ophthalmoskopie 116 zusätzliche Personen mit falsch-positivem Befund. Bei gleicher Prävalenz würde die Fundusfotografie auf Basis der Ergebnisse in Boucher 2003 erwartungsgemäß 87 von 100 Personen mit abklärungsbedürftiger diabetischer Retinopathie, 14 Personen mehr als die Ophthalmoskopie, identifizieren. Gleichzeitig würden erwartungsgemäß 68 von 900 Personen bei der Untersuchung mittels Fundusfotografie einen falsch-positiven Befund erhalten, dies sind 59 Personen mehr als mittels Ophthalmoskopie. Werden die Ergebnisse aus den 3 eingeschlossenen Studien berücksichtigt, muss erwartungsgemäß bei einer Prävalenz von 10 % für die Identifizierung von 10 zusätzlichen abklärungsbedürftigen Retinopathie-Fällen mittels Fundusfotografie gleichzeitig damit

gerechnet werden, dass hierfür etwa 6 bis 54 falsch-positive Befunde in Kauf genommen werden müssen.

Somit ergibt sich für die Fundusfotografie als Screening-Instrument zur Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Vergleich zur Ophthalmoskopie.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

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 Screening-Instrument, vorgeschaltet zur oder anstelle der Ophthalmoskopie, 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 Screening-Instrument zur Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Vergleich zur Ophthalmoskopie abgeleitet. Dabei basiert die Bewertung auf den Ergebnissen aus 3 Studien zur diagnostischen Güte 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 / Ophthalmologen (Boucher 2003), durch eine künstliche Intelligenz (AI) (Lim 2023) und durch geschulte Bewerterinnen / Bewerter eines Reading Centers bzw. durch Internistinnen / 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, 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 %-Punkte [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 Abschnitt 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 %-Punkten [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 %-Punkten: 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 / 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 / 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 vorliegende Nutzenbewertung wurden Ergebnisse aus 3 Studien zur diagnostischen Güte herangezogen. Die in diesen Studien als Referenztest eingesetzte 7-Feld-Fundusfotografie gemäß ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) bzw. die vergleichbare 4-Feld-Fundusfotografie können als verlässlich gelten, da sich hierüber nachweislich eine sinnvolle Behandlungsindikation definieren lässt.

Im Vergleich zur Ophthalmoskopie zeigte die Fundusfotografie in allen Studien eine höhere Sensitivität sowie eine niedrigere Spezifität für die Feststellung einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie. Der Sensitivität wird in der vorliegenden Bewertung mehr Gewicht beigemessen als der Spezifität. Zudem fiel der Zugewinn an Sensitivität in jeder Studie größer aus als der Verlust an Spezifität. Die Fundusfotografie identifiziert also im Vergleich zur Ophthalmoskopie mehr Personen mit Formen einer abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie, sodass diese rechtzeitig behandelt werden können. Demgegenüber bleibt die Zahl falsch-positiver Befunde, die eine zusätzliche Abklärung nach sich ziehen, in einem günstigen Verhältnis.

Insgesamt liegt für die Fundusfotografie als Screening-Instrument ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen im Vergleich zur Ophthalmoskopie 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.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung ist auf der Website des IQWiG unter „Projekte & Ergebnisse“ dargelegt.

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 / 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 [22].

- 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).

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 [23-25] 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 [5,26].

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- [27] oder STARD-Statements [28] 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- [28] oder STROBE-Statements [29] 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) [30]. 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 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 (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 [31], 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) [32]. 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 [33] 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 [34].
- 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. [35]. 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 [36] 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.

Die Punktschätzungen und dazugehörigen univariaten 95 %-Konfidenzintervalle [37] 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 [38]. Die Schätzung der Modellparameter erfolgt über ein generalisiertes lineares gemischtes Modell [39,40].

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 [41].

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 eingestufte 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 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 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion 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 2 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion 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.

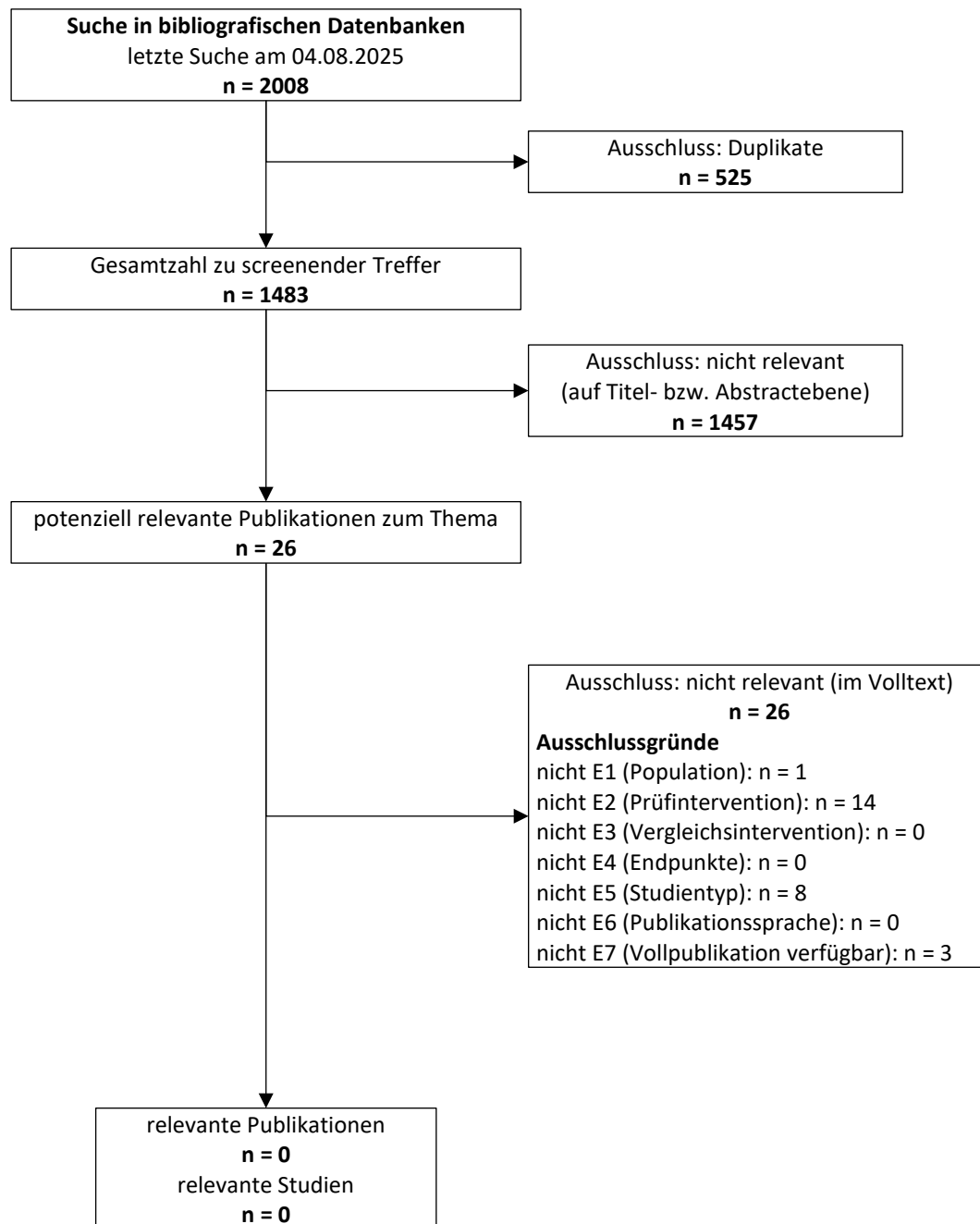


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostisch-therapeutischen Behandlungskette

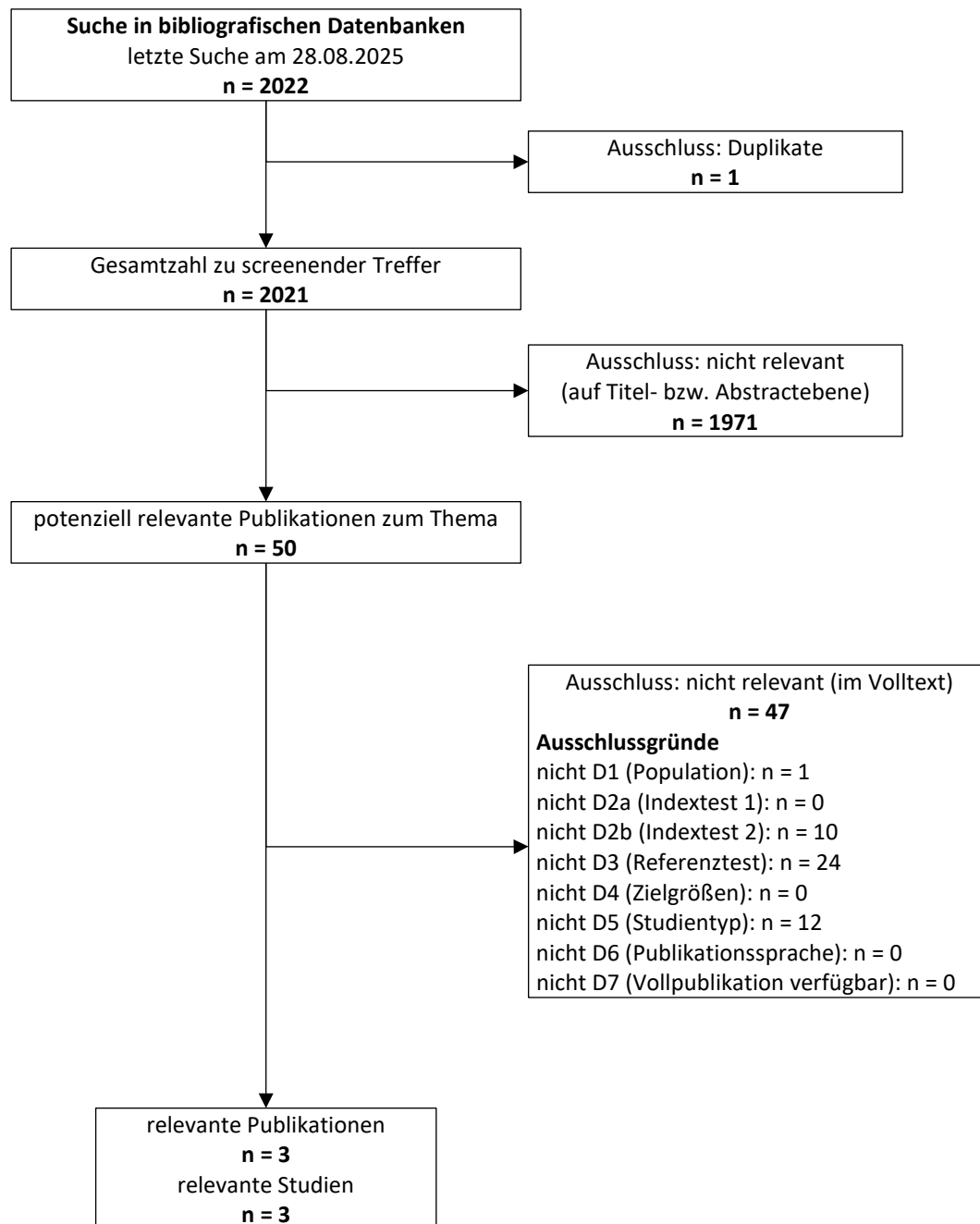


Abbildung 2: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion – Studien zur diagnostischen Güte

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 [42]	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. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Vorberichts waren noch keine Dokumente übermittelt. Werden im weiteren Verlauf gemäß Abschnitt 3.4 bzw. Abschnitt 3.5 relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt, werden diese im Abschlussbericht berücksichtigt.

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 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 [42] / 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 [43]	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 07/2025 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) ▫ 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) ▫ schwere NPDR: 1 (0,1) ▫ 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^e ▫ moderate / schwere NPDR: 67 (19,1) ▫ PDR: 7 (2,0)
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 DR in der vorliegenden Bewertung finden sich in Abschnitt 4.3 und 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 [44]. m. im Referenztest verwertbare Aufnahmen n. Details zu den Kategorien gemäß Studie finden sich in Abschnitt 4.3 und Tabelle 11.				

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Diabetische Retinopathie gemäß Studie n (%)
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: nichtproliferative 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 / Ophthalmologen unabhängig voneinander unter Beteiligung einer / eines weiteren Ophthalmologen / 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 / 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)	Spaltlampen-Untersuchung 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 / Ophthalmologe (Retinaspezialistin / 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 / 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	Spaltlampen-Untersuchung und indirekte Ophthalmoskopie - Untersuchung in Mydriasis: - ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) - Untersuchung und Befundung durch: - Ophthalmologin / Ophthalmologe (allgemeine/r Ophthalmologinnen / Ophthalmologen oder Retinaspezialistin / 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 / Bewerter; standardisiertes Vorgehen und Bewertung der meisten Aufnahmen (> 95 %) durch die gleiche Bewerterin / 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 Spaltlampen-Untersuchung (je nach Zentrum) ▪ Untersuchung in Mydriasis: ▫ ja (k. A. zum verwendeten Vorgehen bzw. zur verwendeten Medikation) ▪ Untersuchung und Befundung durch: ▫ 1 von 10 Ophthalmologinnen / Ophthalmologen (8 allgemeine Ophthalmologinnen / Ophthalmologen, 2 Retinaspezialistinnen / 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 / Retinafotografen ▪ technische Geräte zur Aufnahme, Weiterverarbeitung und Darstellung: ▫ Zeiss 30° Kamera

Tabelle 10: Indextests und Referenztest (mehrseitige 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 / Bewerter des WFPRC ist nicht angegeben. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei um nichtärztliches 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 Trennwerte zur Markierung der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Klassifikationssystem	Stadium und Beschreibung gemäß Studie	In vorliegender Bewertung verwendeter Trennwert für abklärungsbedürftige 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^c: große zirkinäre 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
Lim 2023	ETDRS	▪ keine DR ▪ milde NPDR ▪ moderate NPDR^e ▪ schwere NPDR ▪ PDR	≥ moderate NPDR oder DMÖ

Tabelle 11: Klassifikationssysteme zur Beschreibung der diabetischen Retinopathie gemäß Studie und Trennwerte zur Markierung der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Klassifikations-system	Stadium und Beschreibung gemäß Studie	In vorliegender Bewertung verwendeter Trennwert für abklärungsbedürftige diabetische Retinopathie
Pugh 1993	kein konkreter Verweis auf ein bestehendes Klassifikations-system	- 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
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. Stadium 2a nicht explizit als „sehr milde NPDR“ bezeichnet; tabellarisch parallel zu „sehr milder NPDR“ bzw. ETDRS-Stufe 20 aufgeführt 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. 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 [44]. 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 / 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	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 Kapitel 5). 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 / Internisten). d. Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte durch Bewerterinnen bzw. Bewerter des WFPRC (> 95 % der Aufnahmen von derselben Person) bzw. durch 2 selbstgeschulte Internistinnen / Internisten (85 % der Aufnahmen von derselben Person). Die berufliche Qualifikation der Bewerterinnen / Bewerter des WFPRC ist nicht angegeben. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei um nichtärztliches 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. 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 (ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen / Ophthalmologen)	7-Feld-FF	≥ 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 %-Punkten										13,4	[0,9; 25,2]	−6,6	[−13,8; −0,8]
2-Feld Fundusfotografie (ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen / Ophthalmologen) vs. Ophthalmoskopie													
Lim 2023	521	999 Augen ^f	2-Feld-Fundusfotografie (z. T. mit Mydriasis ^g ; AI)	4-Feld-FF	≥ 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 %-Punkten										68,6	[61,3; 74,5]	−12,9	[−15,4; −10,6]
2-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis ^g ; AI) vs. Ophthalmoskopie													
Pugh 1993	352	351 Personen ^{i, j}	1-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis; Reading Center)	7-Feld-FF	≥ 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 (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 (ohne Mydriasis; Internistinnen / 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 (mit Mydriasis; Internistinnen / 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
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in %-Punkten 1-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis; Reading Center) vs. Ophthalmoskopie										27,9	[11,8; 42,1]	-14,4	[-19,1; -10,4]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in %-Punkten 2-Feld-Fundusfotografie (mit Mydriasis; Reading Center) vs. Ophthalmoskopie										48,2	[32,8; 60,3]	-3,3	[-6,2; -0,9]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in %-Punkten 1-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis; Internistinnen / Internisten) vs. Ophthalmoskopie										21,2	[5,2; 35,7]	-12,6	[-17,1; -8,8]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in %-Punkten 2-Feld-Fundusfotografie (mit Mydriasis; Internistinnen / Internisten) vs. Ophthalmoskopie										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: nichtproliferative 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 (ohne Mydriasis; Ophthalmologinnen / Ophthalmologen)	24 (12,2)
Lim 2023	2-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis; AI)	147 (14,7)
	2-Feld-Fundusfotografie (mit Mydriasis bei Bedarf; AI)	26 (2,6)
Pugh 1993	1-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis; Reading Center bzw. Internistinnen / Internisten)	50 (14,2))
	2-Feld-Fundusfotografie (mit Mydriasis; Reading Center bzw. Internistinnen / 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 (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 (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 (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 (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 (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 (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 (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)
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 unter Annahme verschiedener Prävalenzen der abklärungsbedürftigen diabetischen Retinopathie

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 nichtproliferativen diabetischen Retinopathie (in Abgrenzung zu keiner diabetischen Retinopathie)													
Pugh 1993	352 ^b	276 ^{c, d}	1-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis; Reading Center)	7-Feld-FF	milde nichtproliferative DR ^e	65	50	26	135	56,5	[47,4; 65,2]	83,9	[77,4; 88,7]
		277 ^{c, f}	2-Feld-Fundusfotografie (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 %-Punkten 1-Feld-Fundusfotografie (ohne Mydriasis; Reading Center) vs. Ophthalmoskopie										39,9	[27,8; 50,3]	-13,0	[-19,7; -6,7]
Differenz der Sensitivitäten bzw. Spezifitäten in %-Punkten 2-Feld-Fundusfotografie (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 [23,45,46], darunter eine im Rahmen der National-Institute-for-Health-and-Care-Excellence(NICE)-Leitlinie zur diabetischen Retinopathie erstellte Übersicht [46] (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 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.

In der Übersicht Alqahtani 2025 [45] 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 / Ärzte, beispielsweise Ophthalmologinnen / Ophthalmologen, verglichen. Die Übersicht erlaubt keinen Vergleich der diagnostischen Güte zwischen Fundusfotografie und Ophthalmoskopie.

In der Übersicht Kanclerz 2021 [23] 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 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 [47]) 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 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 Screening-Instrument 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 [48]. Die Leitliniengruppe der NVL sieht 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, sollte die Fundusfotografie Teil der Regelversorgung werden [6]. Die Empfehlungen der Leitlinie enthalten keinen Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Bewertung.

Die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifizierte NICE-Leitlinie [46] zur diabetischen Retinopathie behandelt insbesondere die Anwendung der Ultraweitwinkel-Bildgebung zur Feststellung einer proliferativen diabetischen Retinopathie bei Patientinnen und Patienten mit nichtproliferativer 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). In der vorliegenden Situation ist dies möglich, weil die Fundusfotografie die Ophthalmoskopie in Gänze oder in Teilen (Vorschalttest) ersetzen soll und sich die therapeutischen Konsequenzen bei der jeweiligen Diagnose nicht unterscheiden. 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 Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study(ETDRS)-Klassifikation auf Basis der 7-Feld-Fundusfotografie zurückgeht [5,26].

Heranziehen von Studien zur diagnostischen Güte zweier Indextests gemessen an Referenztest

Im Rahmen der Bewertung des Nutzens auf Basis von Studien zur diagnostischen Güte wurden keine Studien betrachtet, die die Bewertung der Übereinstimmung von Testergebnissen des zu prüfenden diagnostischen Verfahrens, der Fundusfotografie, und des etablierten diagnostischen Verfahrens, der Ophthalmoskopie, erlauben (Konkordanzfragestellung). Stattdessen wurden Studien herangezogen, die die diagnostische Güte sowohl der Fundusfotografie (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. Dieses Vorgehen begründet sich primär darin, dass die Ophthalmoskopie in Studien hinsichtlich der Feststellung bzw. Klassifikation der diabetischen Retinopathie eine geringere Sensitivität als die 7-Feld-Fundusfotografie aufweist [23-25] (siehe auch Kapitel A2). Durch die Entscheidung, anstelle von Studien zur Konkordanz von Fundusfotografie und Ophthalmoskopie ausschließlich Studien heranzuziehen, die die diagnostische Güte der Fundusfotografie und der Ophthalmoskopie gemessen an einem gemeinsamen Referenztest untersuchen, konnten gegenüber anderen Übersichten zur diagnostischen Güte der Fundusfotografie [23,45,47] deutlich weniger Studien eingeschlossen werden. Die in die vorliegende Bewertung eingeschlossenen Studien untersuchen einen kleineren Teil 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 Screening-Instrument zur Feststellung einer diabetischen Retinopathie hin.

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. 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>.
23. 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>.

24. 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>.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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>.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
34. 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.
35. 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>.

36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. 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>.
41. Hotelling H. The Generalization of Student's Ratio. *The Annals of Mathematical Statistics* 1931; 2(3): 360-378.
42. Eynuk. Assessment of EyeArt as an Automated Diabetic Retinopathy Screening Tool [online]. 2018 [Zugriff: 18.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03112005>.
43. 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]. 2025 [Zugriff: 03.12.2025]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2032220358>.
44. 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>.
45. 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>.
46. 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>.
47. 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>.

48. Polak BC, Hartstra WW, Ringens PJ et al. [Revised guideline 'Diabetic retinopathy: screening, diagnosis and treatment']. Ned Tijdschr Geneesk 2008; 152(44): 2406-2413.
49. 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.
50. 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>.
51. 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, Owringi 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 [49] – 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 [50] – 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

#	Searches
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 [49] – 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 [51] – 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*)