



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften

Diabetes, 2. Auflage

## Nationale VersorgungsLeitlinie

# Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes

### Leitlinien-Report

2. Auflage, Version 2

November 2015

AWMF-Register-Nr.: nvl-001b

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite [www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de](http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de) zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de) enthaltenen Dokumente des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien durch die Träger des NVL-Programms autorisiert und damit gültig sind. Bei NVL-Dokumenten, die Sie von anderen Webseiten beziehen, übernehmen wir keine Verantwortung für deren Gültigkeit.

## Impressum

### HERAUSGEBER

Bundesärztekammer (BÄK)  
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern

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

Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)

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

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

[www.awmf.org](http://www.awmf.org)

### AUTOREN – LEITLINIEN-REPORT PRÄVENTION UND THERAPIE VON NETZHAUTKOMPLIKATIONEN BEI DIABETES, 2. AUFLAGE

Dr. Susanne Schorr, Peggy Prien, Dr. Carmen Khan (bis Januar 2015)  
Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Prof. Dr. med. Ina Kopp, Dr. Monika Nothacker  
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

### REDAKTION UND PFLEGE

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin  
(Gemeinsame Einrichtung von Bundesärztekammer  
und Kassenärztlicher Bundesvereinigung)  
im Auftrag von BÄK, KBV, AWMF



### KORRESPONDENZ

ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien  
TiergartenTower, Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin  
Tel.: 030-4005-2508 - Fax: 030-4005-2555  
E-Mail: [versorgungsleitlinien@azq.de](mailto:versorgungsleitlinien@azq.de)  
Internet: [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

### Bisherige Updates des Leitlinien-Reports der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes:

**Version 2, November 2015:** Ergänzung der Kommentare aus der öffentlichen Konsultation und von Interessenkonflikterklärungen sowie redaktionelle Änderungen.

### BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Leitlinien-Report, 2. Auflage. Version 2. 2015. Available from: [www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de](http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de) [cited: tt.mm.jjjj]; DOI: 10.6101/AZQ/000263

Internet: [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de), [www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de).

#### Besonderer Hinweis:

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der NVL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der NVL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum</b> .....	<b>1</b>
<b>1 Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Adressaten der Nationalen VersorgungsLeitlinien</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Zielsetzung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes</b> .....	<b>4</b>
<b>4 Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes</b> .....	<b>4</b>
<b>5 Patientenbeteiligung bei der NVL-Entwicklung</b> .....	<b>5</b>
<b>6 Gliederung und Fragestellungen</b> .....	<b>6</b>
<b>7 Quellen</b> .....	<b>6</b>
<b>8 Entwicklung und Konsentierung</b> .....	<b>7</b>
<b>9 Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen</b> .....	<b>8</b>
<b>10 Externe Begutachtung</b> .....	<b>9</b>
<b>11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung</b> .....	<b>9</b>
<b>12 Anwendung, Verbreitung</b> .....	<b>9</b>
<b>13 Evaluation</b> .....	<b>9</b>
<b>14 Redaktionelle Unabhängigkeit</b> .....	<b>10</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Anhang</b> .....	<b>12</b>
<b>Literatur</b> .....	<b>62</b>

# 1 Begründung und Ziele des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben im Jahr 2003 die gemeinsame Trägerschaft über das „Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien“ (NVL-Programm) sowie die gemeinsame Finanzierung vertraglich vereinbart [1].

Ziele des NVL-Programms sind vor allem:

- Verbreitung von evidenzbasierten und formal konsentierten Empfehlungen zu versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweisen für spezielle Erkrankungen;
- Bereitstellung von Lösungsvorschlägen für Nahtstellen sowohl zwischen verschiedenen Disziplinen als auch zwischen verschiedenen Versorgungssektoren (Primäre Prävention – Sekundäre Prävention – Kuration – Rehabilitation);
- Verbreitung von NVL-basierten Qualitätsindikatoren (QI);
- Verbreitung von qualitativ hochwertiger Patienteninformation durch PatientenLeitlinien;
- möglichst flächendeckende Implementierung der NVL-Empfehlungen und Qualitätsindikatoren;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen durch Verträge zur integrierten Versorgung bzw. Verträge zu strukturierten Behandlungsprogrammen;
- Berücksichtigung von NVL-Empfehlungen in der ärztlichen Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagementsystemen.

Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem wird von der Berücksichtigung der Empfehlungen eine Effizienzsteigerung im Gesundheitswesen erwartet (Europarat 2002) [2].

Der Entwicklungsprozess für die 2. Auflage der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes wurde durch das ÄZQ im Auftrag von BÄK, KBV und AWMF zwischen Dezember 2013 und September 2015 organisiert. Methodik und Ablauf der Leitlinien-Entwicklung im Rahmen des NVL-Programms sind generell im NVL-Methodenreport [3] und für die NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes im vorliegenden Leitlinien-Report beschrieben ([www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)).

Die Erarbeitung der Nationalen VersorgungsLeitlinien erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N [4], der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [5], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [6], des AWMF-Regelwerks [7], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [8] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstruments DELBI [9].

Bei einer Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) handelt es sich um eine „systematisch entwickelte Entscheidungshilfe über die angemessene ärztliche Vorgehensweise bei speziellen gesundheitlichen Problemen im Rahmen der strukturierten medizinischen Versorgung“ [2] und damit um eine Orientierungshilfe im Sinne von „Handlungs- und Entscheidungsvorschlägen“, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Entscheidung darüber, ob einer bestimmten Empfehlung gefolgt werden soll, muss vom Arzt unter Berücksichtigung der beim individuellen Patienten vorliegenden Gegebenheiten und der verfügbaren Ressourcen getroffen werden [2].

Ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie, handelt es sich bei einer NVL explizit nicht um eine Richtlinie im Sinne einer Regelung des Handelns oder Unterlassens, die von einer rechtlich legitimierten Institution konsentiert, schriftlich fixiert und veröffentlicht wurde, für den Rechtsraum dieser Institution verbindlich ist und deren Nichtbeachtung definierte Sanktionen nach sich zieht [2; 4].

Eine NVL wird erst dann wirksam, wenn ihre Empfehlungen bei der individuellen Patientenversorgung Berücksichtigung finden. Sie muss vor ihrer Verwendung bei einem individuellen Behandlungsfall hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf regionaler oder lokaler Ebene überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

## 2 Adressaten der Nationalen VersorgungsLeitlinien

Die Empfehlungen Nationaler VersorgungsLeitlinien richten sich

- vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche;
- an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger);
- an betroffene Patienten und ihr persönliches Umfeld (z. B. Eltern, Partner) und zwar unter Nutzung von speziellen Patienteninformationen;
- an die Öffentlichkeit zur Information über gute medizinische Vorgehensweise.

Nationale VersorgungsLeitlinien richten sich weiterhin explizit

- an die Herausgeber von Strukturierten Behandlungsprogrammen, da sie als deren Grundlage bei der Erstellung von zukünftigen Strukturierten Behandlungsprogrammen dienen sowie
- an die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften und andere Herausgeber von Leitlinien, deren Leitlinien ihrerseits die Grundlage für die NVL bilden.

## 3 Zielsetzung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes

Die Gefahr eines für den Patienten relevanten Sehverlustes als Folge von Netzhautkomplikationen bei Menschen mit Diabetes sowie eine große Variationsbreite in der Versorgungsqualität, verlangen verstärkte Bemühungen um die Optimierung der Versorgung von Menschen mit möglichen bzw. existierenden Netzhautkomplikationen bei Diabetes. Hierzu gehören verlässliche Definitionen des Notwendigen und Angemessenen in Prävention, Diagnostik und Therapie. Auf diesem Weg sollen die Qualität der Versorgung verbessert und die Stellung des Patienten gestärkt werden. Zudem kann die Berücksichtigung der Empfehlungen zu einer Effizienzsteigerung beitragen [2].

Folgende Versorgungsziele stehen dabei im Mittelpunkt:

- die Optimierung der Teilnahme an adäquaten Untersuchungen der Augen/des Augenhintergrundes von Menschen mit Diabetes;
- die Optimierung der Therapie der Risikofaktoren, die zu Netzhautkomplikationen führen, verbunden mit einer Reduktion der Rate von Erblindungen durch Folgeschäden des Diabetes;
- die Optimierung des Informationsflusses zwischen den Versorgungsschnittstellen durch optimierte Befundübermittlungen;
- insgesamt die Erhöhung des Risikobewusstseins von Menschen mit Diabetes für Netzhautkomplikationen.

Diese NVL möchte die sektorübergreifende Versorgung von Menschen mit Diabetes abbilden und Empfehlungen zur Verbesserung der Versorgungscoordination zwischen allen an der Versorgung beteiligten Bereichen geben.

## 4 Zusammensetzung der Leitlinien-Gruppe der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes

Primäre Ansprechpartner bei der Benennung von Leitlinien-Autoren sind die Mitgliedsgesellschaften der AWMF sowie die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ). Die an der Versorgung von Patienten mit Diabetes maßgeblich beteiligten Fachgesellschaften wurden durch das ÄZQ angesprochen und um Entsendung von Mandatsträgern in die NVL-Expertengruppe gebeten. Zusätzlich sind die Mitglieder der Steuergruppe NVL Diabetes Mitglieder der Expertengruppe. Die Nominierung liegt im Verantwortungsbereich der angesprochenen medizinischen, wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Die Leitlinien-Gruppe wurde multidisziplinär zusammengesetzt.

In der ersten konstituierenden Telefonkonferenz wurde die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der NVL durch die Experten geprüft. Ein Nachbenennungsverfahren über die Herausgeber (Träger und beteiligte Fachgesellschaften/Organisationen) wurde als nicht erforderlich angesehen.

BÄK und KBV haben zur Begleitung des Entwicklungsprozesses der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes diskontinuierlich Referenten aus den zuständigen Dezernaten in die Sitzungen des Expertenkreises als Beobachter entsandt.

In Tabelle 1 werden alle Vertreter der Fachgesellschaften aufgeführt, die an der Erstellung der 2. Auflage der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes und dem formalen Konsensusverfahren beteiligt waren.

**Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen**

Benannter Vertreter	Fachgesellschaft/Organisation	Funktion in der NVL-Gruppe
Prof. Dr. med. Bernd Bertram	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Hansjürgen Agostini	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Stellvertreter des Erstbenannten
PD Dr. med. Klaus-Dieter Lemmen	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	Stellvertreter des Erstbenannten
Prof. Dr. med. Hans-Peter Hammes	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaften
Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf	Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)	Stellvertreter des Erstbenannten und Steuergruppenmitglied
Dr. med. Til Uebel	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft
Prof. Dr. med. Heinz Harald Abholz	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Stellvertreter des Erstbenannten und Steuergruppenmitglied
Hannelore Loskill	Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe) - Patientenvertreterin	Erstbenannter Vertreter
Prof. Dr. med. U. A. Müller	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft und Steuergruppenmitglied
Dr. rer. medic. Nicola Haller	Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland (VDBD)	Erstbenannter Vertreter der Fachgesellschaft und Steuergruppenmitglied
<b>Redaktion und Moderation</b>		
Prof. Dr. med. Ina Kopp	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation, Methodische Begleitung
Dr. med. Monika Nothacker	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	Moderation, Methodische Begleitung, Literaturrecherche zu Kapitel 5.2 spezielle augenärztliche Therapie
Dr. Susanne Schorr	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion
Corinna Schaefer	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Methodische Begleitung, Redaktion
Dipl. Journ. Peggy Prien (ab 03/2015)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Literaturrecherche und Evidenzaufbereitung zu Kontrollintervallen
Dr. med. Carmen Khan (bis 01/2015)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Moderation, Methodische Begleitung, Redaktion, Literaturrecherche zu OCT
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger (bis 03/2014)	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)	Leitlinienrecherche, Leitung des Programms für Nationale Versorgungsleitlinien

## 5 Patientenbeteiligung bei der NVL-Entwicklung

Ziel der Beteiligung von Patienten am Programm für NVL ist einerseits die Berücksichtigung der Patientensicht bei der Erstellung der NVL und andererseits die Erarbeitung von Patientenversionen der NVL. Die Beteiligung von Patienten an der NVL-Erstellung und -Begutachtung erfolgt in Abstimmung mit dem Patientenforum bei der Bundesärztekammer.

Die Interessenvertretung der von Diabetes betroffenen Personen übernahm im Rahmen der Entwicklung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes Frau Hannelore Loskill von der Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe).

Zur Einbeziehung der Patienten siehe auch: [www.leitlinien.de/patienten](http://www.leitlinien.de/patienten).

## 6 Gliederung und Fragestellungen

Die NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes wurde komplett überarbeitet und neu strukturiert (Gliederung siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Gliederung und Fragestellungen der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes**

- 1 Definition, Ziele, Epidemiologie
  - 1.1. Definition und Ziele
  - 1.2 Epidemiologie
- 2 Symptome, Risikofaktoren und Prognose
  - 2.1 Symptome
  - 2.2 Risikofaktoren
  - 2.3 Retinopathie und kardiovaskuläres Risiko
- 3 Untersuchung, allgemeine Behandlungsstrategie
- 4 Kontrollintervalle
- 5 Therapie
  - 5.1 Hausärztliche / internistische Therapie
  - 5.2 Spezielle augenärztliche Behandlung
- 6 Versorgungskoordination
- 7 Forschungsbedarf

### Fragestellungen

Dabei nimmt die Leitlinie unter anderem zu folgenden Fragen Stellung:

- Welche Warnzeichen können auf diabetogene Netzhautkomplikationen hindeuten?
- Welche allgemeinen Risikofaktoren für die Entstehung und Progression diabetogener Netzhautkomplikationen gibt es?
- In welchen Untersuchungsintervallen sollen die Patienten augenärztlich untersucht werden?
- Welche hausärztlichen/internistischen Behandlungsoptionen für allgemeine Risikofaktoren diabetogener Netzhautkomplikationen gibt es?
- Welche augenärztlichen Behandlungsoptionen gibt es und wann sollen sie eingesetzt werden?
- Wie lässt sich die Koordination der Patientenversorgung der beteiligten Fachgruppen optimieren? Welche standardisierten Dokumentationsinstrumente sollen dazu eingesetzt werden?

## 7 Quellen

Entsprechend dem grundsätzlichen Vorgehen im NVL-Programm [3] und den internationalen Bemühungen zur Kooperation und Arbeitsteilung im Bereich der Leitlinien-Entwicklung [4] entschloss sich die Leitlinien-Gruppe, bei der Erarbeitung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes zu Beginn des Leitlinienprozesses, Evidenzdarlegungen aus evidenzbasierten Leitlinien aus dem In- und Ausland zu berücksichtigen, in denen konsentrierte Themenbereiche und Fragestellungen adressiert wurden. Darüber hinaus sollten systematische Recherchen nach aggregierter Evidenz und Primärstudien für Fragestellungen erfolgen, die in den Quell-Leitlinien nicht hinlänglich beantwortet werden, für die in den Quell-Leitlinien widersprüchliche Empfehlungen gegeben werden oder für die Aktualisierungsbedarf besteht.

### Systematische Leitlinienrecherche und Leitliniensynopse

Zur Identifikation evidenzbasierter Leitlinien aus dem In- und Ausland erfolgte eine systematische Recherche in der Datenbank Medline (via PubMed) sowie bei fachübergreifenden und fachspezifischen Leitliniendatenbanken und -anbietern (siehe Anhang 1.1). Die Auswahl der Leitlinien erfolgte in drei Schritten:

1. Vorauswahl potenziell in Frage kommender Leitlinien anhand einfach zu sichtender Kriterien: Der Leitlinientitel und die verfügbaren Leitlinienbeschreibungen wurden überprüft. Leitlinien, die eines der folgenden Kriterien nicht erfüllen, wurden ausgeschlossen:
  - Relevanz für die NVL aufgrund Themensetzung, Fragestellungen und Zielen der Leitlinie;
  - Anwendbarkeit, Übertragbarkeit der Empfehlungen auf die Zielpopulation der NVL;
  - Evidenz und/oder (formalisierter) Konsensus;



- Sonstige (besondere) Fälle mit Einzelfallbegründungen für weiteres Verbleiben im Auswahlprozess;
  - Sprachen: Deutsch, Englisch.
2. Qualitätsprüfung der Leitlinien, die nach Screening als passend erachtet wurden: Die Leitlinien wurden mit der Domäne 3 und 6 des DELBI-Instruments bewertet [10]. Leitlinien mit einem standardisierten Domänenwert > 0,33 wurden für den Konsensprozess herangezogen.

### Systematische Evidenzrecherche

Aggregierte Evidenz und Primärliteratur wurden in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank recherchiert. Die gefundenen Publikationen wurden erst als Titel-/Abstract und dann im Volltext gescreent. Die eingeschlossenen Studien wurden bewertet und extrahiert. Recherchestrategien, Übersicht der Literatursichtung sowie Evidenztabelle siehe Anhang 1. Literaturrecherchen wurden für folgende Kapitel bzw. Fragestellungen durchgeführt:

- Optische Kohärenztomographie (OCT), Frau Khan (ÄZQ), Anhang 1.2
- Screeningintervalle, Frau Prien (ÄZQ), Anhang 1.3
- Spezielle augenärztliche Therapie, Frau Nothacker (AWMF-IMWi), Anhang 1.4

## 8 Entwicklung und Konsentierung

Die NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes wurde in mehreren Sitzungen und Telefonkonferenzen diskutiert und bearbeitet. Insgesamt fanden zwischen Dezember 2013 und Juni 2015 drei Sitzungen sowie sechs Telefonkonferenzen der Leitlinien-Gruppe statt. An den Abstimmungsprozessen nahmen die benannten Vertreter der an der Erstellung der NVL beteiligten Fachgesellschaften teil. Jeder Fachgesellschaft stand im Abstimmungsverfahren jeweils eine Stimme zur Verfügung.

Die Empfehlungen wurden während zwei Konsensuskonferenzen am 08.08.2014 und 27.05.2015 formal mittels Nominalem Gruppenprozess (NGP) konsentiert. Der Ablauf gestaltete sich wie folgt:

- Darlegung der Prinzipien des NGP durch die Moderatorin;
- Präsentation der zu konsentierenden Inhalte, Gelegenheit zu Rückfragen zum methodischen Vorgehen/inhaltlichen Verständnis;
- Notiz von Stellungnahmen (jeder Teilnehmer für sich);
- Registrierung der Stellungnahmen im Einzel-/Umlaufverfahren durch die Moderatorin;
- Klarstellung und Begründung alternativer Vorschläge;
- Vorherabstimmung über Erstentwurf und alle Alternativen;
- Feststellung von Diskussionspunkten und Dissens;
- Debattieren und Diskutieren;
- Endgültige Abstimmung.

Dabei zählten Enthaltungen zur Grundgesamtheit und wurden als Nicht-Zustimmung gewertet. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes oder aufgrund selbst eingeschätzter mangelnder Fachkompetenz bei hochspeziellen Fragestellungen werden von der Grundgesamtheit abgezogen. Ein Konsens wurde bei einer Zustimmung von mindestens 75 % erreicht, ein starker Konsens bei einer Zustimmung von mindestens 95 %. Von den 32 abgestimmten Empfehlungen wurden 31 im „starken Konsens“ verabschiedet. Bei einer Empfehlung enthielten sich 50 % der Beteiligten aufgrund selbst eingeschätzter mangelnder Fachkompetenz. Eine Empfehlung wurde im „Konsens“ verabschiedet, im Nachgang hat die dagegenstimmende Fachgesellschaft ein Sondervotum eingebracht. Ein Sondervotum wird von der Fachgesellschaft als konkreter Alternativvorschlag mit Begründung formuliert und in die Leitlinie aufgenommen. Das Sondervotum und dessen Begründung stellt explizit nur die Meinung der jeweiligen Fachgesellschaft dar und wird von den anderen beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen nicht mitgetragen. Die Ergebnisprotokolle der Konsensuskonferenzen können unter [nvl@azq.de](mailto:nvl@azq.de) angefordert werden. Alle Texte, Tabellen und Abbildungen wurden während der Erstellung der Leitlinie zwischen den Autoren abgestimmt.



## 9 Auswahl und Bewertung der NVL-Empfehlungen

### Evidenz- und Empfehlungsgrade

Für die Literaturbewertungen wurde die Evidenzklassifizierung des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)) adaptiert (siehe Tabelle 3). Die Evidenzklassifikation sowie Angaben zum Design (z. B. RCT oder Kohortenstudie) und zu Verzerrungsrisiken (z. B. aufgrund methodischer Schwächen) der berücksichtigten Studien können den Evidenztabelle entnommen werden. Ergänzend zur Evidenzgraduierung durch SIGN wurde eine weitere Kategorie „1(+)" ergänzt, um Studien zu klassifizieren, die eine methodische Qualität zwischen „1-" und „1+" haben. Gut durchgeführte Metaanalysen werden von Kohorten oder Fall-Kontroll-Studien mit „2+" bewertet. Empfehlungen, die auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, aber die Evidenz nur für einen Expertenkonsens ausreichend war, erhielten den Evidenzgrad „4". Empfehlungen, die nicht auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, wurde kein Evidenzgrad zugeordnet.

**Tabelle 3: Evidenzgraduierung adaptiert nach SIGN**

Evidenzgrad	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1 +	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1 -	Metaanalysen, Systematische Übersichten, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2 ++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 +	Gut durchgeführte systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 -	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

Die systematische Berücksichtigung der Evidenz zur Formulierung und Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methoden-Report zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [3], grundsätzlich an dem von der internationalen GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Arbeitsgruppe) vorgeschlagenen Vorgehen [11; 12]. Dies beinhaltet die folgenden Schritte:

1. Bewertung der Evidenz hinsichtlich der methodischen Qualität;
2. Darlegung der Evidenz zu einer Fragestellung;
3. Ableitung des Inhaltes der Empfehlung aus der ausgewählten, dargelegten und bewerteten Evidenz;
4. Graduierung der Empfehlung hinsichtlich der Aussagefähigkeit und Anwendbarkeit der methodisch aufgearbeiteten Evidenzen (klinische Beurteilung, „considered judgement“);
5. Getrennte Darstellung der methodischen Qualität der berücksichtigten Literatur (Evidenzstärke) und der Graduierung der Empfehlung (Empfehlungsstärke).

**Tabelle 4: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation)**

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	starke Empfehlung	soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	sollte (nicht)	↑ (↓)
0	offen	kann	↔

Die Vergabe der Empfehlungsgrade (siehe Tabelle 4) berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz definierte Kriterien der klinischen Beurteilung, z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien und der Effektstärken, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2]. Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinien-Autoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

## 10 Externe Begutachtung

Vor der Veröffentlichung der endgültigen Version der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes wurde der Entwurf in einem öffentlich zugänglichen Diskussionsforum unter [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de) vier Wochen lang (01.07.2015 bis 29.07.2015) für Kommentierungen bereitgestellt. Der Beginn dieses externen Begutachtungsverfahrens im Rahmen einer Konsultationsphase wurde über eine Pressemitteilung bekannt gegeben.

Beiträge der interessierten Fachöffentlichkeit, von Vertretern verschiedener Interessengruppen oder auch individuelle Beiträge wurden durch die NVL-Redaktion gesammelt und anonymisiert an den Expertenkreis zur Stellungnahme weitergeleitet.

Insgesamt sind 38 Kommentare zur NVL eingegangen. Die eingegangenen Kommentare wurden im Expertenkreis diskutiert und daraus resultierende Änderungen bzw. die Feststellung keines Änderungsbedarfs mit Begründungen beschlossen (siehe Anhang 4).

## 11 Gültigkeit der NVL, Zuständigkeit für die Aktualisierung

### Gültigkeitsdauer und Fortschreibung

Die 2. Auflage der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes wurde am 25.09.2015 publiziert. Die Gültigkeit der NVL ist in der aktuellen Fassung der Leitlinie festgelegt. Eine fünfjährige Überarbeitung und Herausgabe – gemessen ab dem Zeitraum der schriftlichen Publikation – wird angestrebt.

### Verantwortlichkeit für die Aktualisierung

Für die Aktualisierung ist die NVL-Redaktion im ÄZQ verantwortlich. Im Falle neuer relevanter Erkenntnisse, welche die Überarbeitung der NVL erforderlich machen, erfolgt eine kurzfristige Aktualisierung und Information der Öffentlichkeit über die Internetseite des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ([www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de)) und die Internetseiten des Leitlinienregisters der AWMF ([www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-004.html)).

### Änderungsprotokoll

Notwendige Korrekturen, Änderungen oder redaktionelle Überarbeitungen an den konsentierten und im Internet veröffentlichten Texten werden protokolliert. Um Änderungen transparent und nachvollziehbar zu machen, stehen auf der Internetseite alle Versionen der NVL zur Verfügung: [www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de).

## 12 Anwendung, Verbreitung

Die Verbreitung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes liegt in der Verantwortung der Herausgeber.

### Implementierung und Öffentlichkeitsarbeit

- Publikation als „Leitlinien-Set“ (Kurzfassung + Langfassung + LeitlinienReport + Praxishilfen);
- Publikation im Deutschen Ärzteblatt;
- Publikation einer Patientenleitlinie und einer Kurzinformation;
- Verbreitung über die Publikationsorgane und Kongressveranstaltungen der kooperierenden Fachgesellschaften und Organisationen;
- Integration der NVL-Inhalte in bestehende Qualitätsmanagementsysteme (z. B. QEP).

## 13 Evaluation

Die Evaluierung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes hinsichtlich ihres Einflusses auf Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Versorgung, Erreichen der Versorgungsziele, Ressourcenverbrauch und Kosteneffektivität sowie ihrer Auswirkungen auf „Strukturierte Behandlungsprogramme“ (DMP) oder Verträge zur integrierten Versorgung wird angestrebt. Wichtigster Bestandteil dieser Evaluierung sind leitlini-

enbezogene Qualitätsindikatoren. Dabei sollen soweit wie möglich bereits bestehende Qualitätsindikatoren genutzt werden.

## 14 Redaktionelle Unabhängigkeit

Die Erstellung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Die Koordination und methodische Unterstützung der Leitlinien-Entwicklung wird im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien finanziert. Träger sind die Bundesärztekammer (BÄK), die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Die im Rahmen der Treffen anfallenden Reisekosten werden von den beteiligten Fachgesellschaften getragen, die Expertenarbeit erfolgt ehrenamtlich und ohne Honorar.

### Umgang mit Interessenkonflikten

Seit Juni 2010 findet die von der AWMF empfohlene Vorgehensweise zum Umgang mit Interessenkonflikten bei der Erstellung der NVL Anwendung [13] (Fragebogen siehe Anhang 2.1). Alle Mitglieder der Leitlinien-Entwicklungsgruppe haben etwaige Interessenkonflikte im Zusammenhang mit der Erstellung der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes gegenüber den Herausgebern sowie gegenseitig am Anfang des Leitlinien-Prozesses schriftlich offen gelegt. Die Ergebnisse sind in Anhang 2.2 zusammengefasst. Die vollständigen Erklärungen sind im ÄZQ hinterlegt. Alle Interessenkonflikterklärungen wurden im Vorfeld zur Konsensuskonferenz am 08.08.2014 als vorbereitende Materialien ins Downloadforum gestellt und bei der Sitzung erneut als Tischvorlage ausgelegt. Die Interessenkonflikte wurden offen in der Sitzung diskutiert. Es wurde beschlossen, dass bei Empfehlungen, bei denen bei einem Experten ein Interessenkonflikt entweder von einem anderen Experten oder von der Sitzungsleitung vermutet wird, ein anderer Vertreter der jeweiligen Fachgesellschaft abstimmt. Wurde auch bei diesem ein Interessenkonflikt vermutet, erfolgte eine 2-fache Abstimmung, einmal in der Gesamtgruppe und ein weiteres mal ohne die Vertreter mit vermutetem Interessenkonflikt (Bei Abstimmungen mit 100 % Zustimmung war diese Regelung hinfällig).

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vertreter der Fachgesellschaften/Organisationen.....	5
Tabelle 2: Gliederung und Fragestellungen der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes .....	6
Tabelle 3: Evidenzgraduierung adaptiert nach SIGN.....	8
Tabelle 4: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) .....	8

Gültigkeit abgelaufen, wird ersetzt durch NVL Typ-2-Diabetes, 2. Auflage

## Anhang

### Anhang 1 Recherche- und Evidenzübersichten

#### Anhang 1.1 Leitlinienrecherche und Evidenzübersichten – durchgeführt von Herrn Ollenschläger, Frau Rütters (ÄZQ)

##### Recherchestrategie

Die Leitlinienrecherche wurde am 12.11.2013 durchgeführt. Die Suche umfasst den Zeitraum vom 01.01.2007 bis 12.11.2013 und Dokumente in deutscher und englischer Sprache. Bezüglich der relevanten Patientengruppen erfolgt eine Einschränkung auf Patienten mit Typ-2-Diabetes. Im weiteren Verlauf der Überarbeitung der Leitlinien wurde die Einschränkung auf Typ-2-Diabetes aufgehoben. Recherchestrategie und -vokabular richten sich nach den Möglichkeiten der jeweiligen Recherchequelle und wurden entsprechend modifiziert.

Die Suche wurde in folgenden Recherchequellen durchgeführt:

- Quell-Leitlinien aus dem NVL Programm;
- Literaturdatenbank Medline [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org).

Search	Most Recent Queries	Result
#4	(#1) AND (#2) Limits: English, German, publication date from 2007/01/01	427
#3	(#1) AND (#2)	999
#2	("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) OR ("Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH "[Publication Type] OR "Consensus Development Conference "[Publication Type])	100605
#1	Diabetic AND (retinopathy OR retinopathies OR angiopathy OR angiopathies OR complication OR complications)	94275

- Leitlinien-Datenbanken:
  - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (D) ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net));
  - Canadian Medical Association Guidelines Infobase (CMA Infobase) (CA) ([www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines](http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines));
  - Guidelines International Network (GIN) (International) ([www.g-i-n.net](http://www.g-i-n.net));
  - National Guideline Clearinghouse (NGC) (USA) ([www.guidelines.gov](http://www.guidelines.gov));
  - NHS Evidence (GB) ([www.evidence.nhs.uk](http://www.evidence.nhs.uk)).
- Leitlinien-Seiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Anbieterorganisationen:
  - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (D) ([www.akdae.de](http://www.akdae.de));
  - Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) (USA) ([www.icsi.org](http://www.icsi.org));
  - National Health and Medical Research Council (NHMRC) (AUS) ([www.nhmrc.gov.au](http://www.nhmrc.gov.au));
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (GB) ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk));
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (GB) ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)).

Für die Sichtung der Ergebnisse wurden folgende Ausschlusskriterien festgelegt:

- A1: Dublette aufgrund der Suche in mehreren Datenbanken bzw. mehreren Suchdurchläufen in einer Datenbank, Teil einer als Gesamtdokument aufgenommenen Leitlinie;
- A2: vor 2007 erschienen oder Gültigkeit abgelaufen oder Publikationssprache nicht deutsch oder englisch;
- A3: Typ-1-Diabetes, andere Folgekomplikationen, andere Erkrankung, Kinder/Jugendliche, diabetische Retinopathie nicht thematisiert usw.;
- A4: keine Leitlinie bzw. kein Hinweis auf vorhandene Leitlinie, für AWMF: S1-Leitlinie.

## Quelleleitlinien

- NVL Typ-2-Diabetes "Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen", 1. Auflage
- NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, 1. Auflage
- NVL Therapie des Typ-2-Diabetes, 1. Auflage

## Eingeschlossene Leitlinien

Kürzel, Jahr	Land	Bezeichnung
AACE, 2011	USA	Am Ass of Clinical Endocrinologists: Medical guidelines for clinical practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan, 2011
AAO, 2014	USA	American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy, 2012 American Academy of Ophthalmology: Diabetic Retinopathy, 2014
ADA, 2013, 2014	USA	Am. Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes, 2013 Am. Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes, 2014
CDA, 2013	CDN	Canadian Diabetes Association: Clinical Practice Guidelines, 2013
COS, 2012	CDN	Canadian Ophthalmological Society: Evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy, 2012
ESC/EASD, 2013	EUR	European Society for Cardiology (ESC) Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD); 2013
IDF, 2012	INT	International Diabetes Federation: Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012
MYDoH, 2011	MY	Ministry of Health, Malaysia: Screening of Diabetic Retinopathy, 2011
NHMRC, 2008	AUS	National Health and Medical Research Council (Austr): Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy, 2008
NICE, 2008	ENG	National Institute for Health and Care Excellence: Type 2 diabetes, 2008
RCO, 2012	UK	Royal College of Ophthalmologists: Diabetic Retinopathy Guidelines, 2012
SIGN, 2010	SCO	Scottish Intercoll. Guidelines Network: Management of diabetes, 2010
VA/DoD, 2010	USA	Vet. Admin.; Depart. of Defense: VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus, 2010

Gültigkeit abgelaufen, wird ersetzt.

## Bewertungen der eingeschlossenen Leitlinien nach DELBI (Domäne 3 und 6)

	Bei der Suche nach der Evidenz wurden systematische Methoden angewandt	Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind klar beschrieben.	Die zur Formulierung der Empfehlungen verwendeten Methoden sind klar beschrieben	Bei der Formulierung der Empfehlungen wurden gesundheitlicher Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken berücksichtigt	Die Verbindung zwischen Empfehlungen und der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt	Die Leitlinie ist vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet worden	Ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie ist angegeben	Gesamtpunkte Domäne 3 (Methodische Exaktheit der Leitlinienentwicklung)	Standardisierter Domänenwert Domäne 3	Die Leitlinie ist redaktionell von der (den) finanzierenden Organisation (en) unabhängig.	Interessenkonflikte von Mitgliedern der Leitlinienentwicklungsgruppe wurden dokumentiert.	Gesamtpunkte Domäne 6 (Redaktionelle Unabhängigkeit)	Standardisierter Domänenwert Domäne 6
AACE 2011*	2	1	3	3	4	3	1	17	0,48	1	3	4	0,33*
ADA 2014	2	1	1	3	4	2	4	17	0,48	3	4	7	0,83
AAO 2012	2	1	1	3	3	2	2	14	0,33*	3	2	5	0,5
CDA 2013	3	2	2	2	4	2	3	18	0,52	3	4	7	0,83
COS 2012	2	2	3	2	3	2	1	15	0,38	3	2	5	0,5
ESC/EADS 2013	2	2	2	2	4	3	3	18	0,52	3	4	7	0,83
IDF 2012*	1	1	1	2	1	2	2	10	0,14*	3	2	5	0,5
MyDoH 2011	3	1	1	2	3	3	3	16	0,43	3	2	5	0,5
NICE 2008	2	2	3	3	3	2	1	16	0,43	2	4	6	0,67
NHRMC 2008*	4	3	2	3	3	2	1	18	0,52	2	1	3	0,17*
RCO 2012*	2	1	1	2	3	3	2	14	0,33*	1	3	4	0,33*
SIGN 2010	3	2	1	3	4	3	4	20	0,62	3	3	6	0,67
VA/DoD 2010	2	3	3	2	4	2	1	17	0,48	1	4	5	0,5

\* Leitlinien, die für die DELBI Domänen 3 oder 6 einen standardisierten Domänenwert  $\leq 0,33$  erzielten, wurden ausgeschlossen. Der standardisierte Domänenwert kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Dabei gilt, je höher der Wert, desto besser die methodische Güte.



## Evidenzübersicht zu Screeningintervalle

Leitlinie	Screening bei Erstdiagnose	Screening mindestens jährlich	Screening jährlich und seltener
ADA 2013	+ (B)	+ (B)	alle 2-3 Jahre bei gut kontroll. DM2 und fehlenden Netzhautkomplikationen bei mehreren aufeinander folgenden Kontrollen (B) Screening individualisieren bei älteren T2 DM: (E)
ADA 2014	+ (B)	+ (B)	alle 2 Jahre bei fehlenden Netzhautkomplikationen bei ein oder mehreren aufeinander folgenden Kontrollen (B) Screening individualisieren bei älteren T2 DM: (E)
CDA 2013	+ (GRADE A, Level 1)	+ (GRADE A, Level 1)	alle 1-2 Jahre bei fehlender oder minimaler Retin. (GRADE A, Level 1). Follow-up Intervall an Retinop. Schweregrad anpassen
COS 2013	+ (Level 1)	nicht erwähnt.	alle 1-2 Jahre – Compliance – abhängig (Level 2): <i>“In most Canadian populations, however, such adherence to screening cannot be maintained. In this circumstance, annual screening may be safer.”</i>
ESC 2013	+ (C: IIa)	+ (B: IIa)	nicht erwähnt
MYDoH 2011	+ (C, Level III)	Hochrisikopatienten (lange DM-Dauer, schlechte Stoffwechsellage (I))	mindestens alle 2 Jahre (I)
NICE 2008	+ (4)	+ (4)	nicht erwähnt
SIGN 2010	+ (A)	+ (B)	alle 2 Jahre bei fehlender Retinopathie (B)
VA/DoD 2010	+ (B: I fair)	nicht erwähnt	mindestens alle 2 Jahre bei fehlender Retinopathie (B: I fair)

(Evidenz- und Empfehlungsgraduierungen entsprechen den Angaben in den Leitlinien)

## Evidenzübersicht zur Blutglukoseeinstellung

Leitlinie	Behandlungsempfehlung/Therapieziel
ADA 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimale Blutglukose-Kontrolle (A):</li> <li>• HbA1c: &lt; 7,0% (B),</li> <li>• HbA1c: &lt; 6,5% für spezielle Patienten (kurze Diabetes-Dauer, lange Lebenserwartung, ohne signifikante kardiovaskuläre Erkrankung)– ohne sign. Hypoglykämie (C).</li> <li>• Weniger stringente Therapieziele (etwa &lt; 8%) bei Pat. mit schwerer Hypoglykämie in der Anamnese, eingeschränkter Lebenserwartung, fortgeschrittenen mikro- und makrovaskuläre Komplikationen, ausgeprägter Komorbidität; sowie bei Pat. bei denen das Therapieziel mit allen Möglichkeiten schwierig zu erreichen ist (B).</li> </ul>
CDA 2013	Optimale Blutglukose-Spiegel (GRADE A; Level 1A)
COS 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c: &lt; 7,0% (Optimale Blutglukose-Spiegel) - Level 1</li> <li>• Zusätzliche Reduktion von HbA1C hat Vorteile (Level1)</li> <li>• Vorteile von HbA1c &lt; 6,5 müssen abgewogen werden gegen Hypoglykämie-Risiko und erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko (Level 1)</li> </ul>
ESC 2013	HbA1c: < 7% - empfohlen für Primärprävention von DM induzierter R. (IA)
MYDoH 11	HbA1C: <6.5%, Nüchtern-Blutglukose: 4.4 - 6.1 mmol/L, postprandiale Blutglukose: 4.4 - 8.0 mmol/L
NICE 2008	HbA1c: 6,5 % (individualisierte Therapie). Abwägung von Vorteilen (verminderte mikrovaskuläre Komplikationen) und Risiken (Hypoglykämie)
SIGN 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c: ca. 7% (53 mmol/l): Gute Blutglukose-Kontrolle (A)</li> <li>• Sofern Lasertherapie indiziert, diese abschließen bevor schnelle HbA1c-Senkung angestrebt wurde (A)</li> </ul>
VA/DoD 2010	//

(Evidenz- und Empfehlungsgraduierungen entsprechen den Angaben in den Leitlinien)

## Evidenzübersicht zur Blutdruckeinstellung

Leitlinie	Behandlungsempfehlung / Therapieziel
ADA 2013	RR syst < 140 (B); in Einzelfällen (jüng. Pat., ohne aufwändige Ther. < 130 (C) RR diast < 80
CDA 2013	RR optimal (GRADE A, Level 1A)
COS 2013	RR optimal, d.h. < 130/80 (LEVEL 2)
ESC 2013	RR < 140/85 (I A)
MYDoH 2011	Normale Nierenfunktion – Ziel: RR < 130/80 Nierenschäden / Mikro-, Makroalbuminurie – Ziel RR < 120/75
NICE 2008	Ohne Retinopathie: individualisierte Therapie – Ziel: RR < 140 (LEVEL 1+) Mit Retinopathie – Ziel RR: < 130 (LEVEL 1+)
SIGN 2010	RR gut kontrolliert (< 130/80) (A)
VA/DoD 2010	Individualisierte Therapie – Ziel: RR < 140/80 (I, A)

(Evidenz- und Empfehlungsgradierungen entsprechen den Angaben in den Leitlinien)

## Evidenzübersicht zu Dyslipidämie

Leitlinie	Behandlungsempfehlung / Therapieziel
ADA 2013	Keine Aussagen zur Beziehung Dyslipidämie / Retinopathie
CDA 2013	Fenofibrat zusätzlich zu Statin mindert evtl. Retinop.-Progression (GR. A, L 1A)
COS 2013	Begrenzte Evidenz, dass Behandlung der Dyslipidämie Progression der diabetischen Retinopathie signifikant beeinflusst.
ESC 2013	Lipid-Spiegel senken (B:IIa)
MYDoH 2011	LDL: $\leq 2.6$ mmol/L, HDL $\geq 1.1$ mmol/L, Triglyceride: $\leq 1.7$ mmol/L
NICE 2008	Keine Aussagen zur Beziehung Dyslipidämie/Retinopathie
SIGN 2010	Keine belastbare Assoziation zwischen Dyslipidämie/Retinopathie Keine Empfehlung zu Fenofibrat/Dyslipidämie wegen fehlender Evidenz
VA/DoD 2010	Keine Aussagen zur Beziehung Dyslipidämie/Retinopathie

(Evidenz- und Empfehlungsgradierungen entsprechen den Angaben in den Leitlinien)

## Anhang 1.2 Recherche und Evidenzübersicht zur optischen Kohärenztomographie (OCT) – durchgeführt von Frau Khan (ÄZQ)

### PICO Frage

- Population: Patienten mit Typ-2-Diabetes;
- Intervention (Indextest): Optische Kohärenztomographie (OCT);
- Control (Referenztest): Binokulare biomikroskopische Funduskopie/biomikroskopische Ophthalmoskopie; Fluoreszenzangiographie; Fundus-Fotographie;
- Outcome: Testgütevariablen (diagnostische Testgenauigkeit zur Detektion eines Makulaödems); Behandlungskonsequenzen, -outcomes;
- Studientyp: Systematische Übersichtsarbeiten.

### Ein- und Ausschlusskriterien für Treffersichtung

- A1 – Methodik/Publicationstyp (Primärstudien, unsystematischer Review)
- A2 – andere Erkrankung, andere Fragestellung, anderes Thema (analog Festlegung in PICO-Tabelle)
- A3 – Sonstiges (z. B. Sprache, Publikation außerhalb des Suchzeitraums, Dubletten etc.)
- E1 – Systematischer Review passend zur Fragestellung analog PICO-Tabelle

### Recherchestrategie in Medline via Pubmed, 25.03.2014

Englisch/Deutsch, letzten 10 Jahre (März 2004 bis März 2014), Filter: systematic[sb]

Nummer	Suche	Treffer
#2	Search (Optical coherence tomography) AND systematic [sb]	106
#1	Search Optical coherence tomography	17558

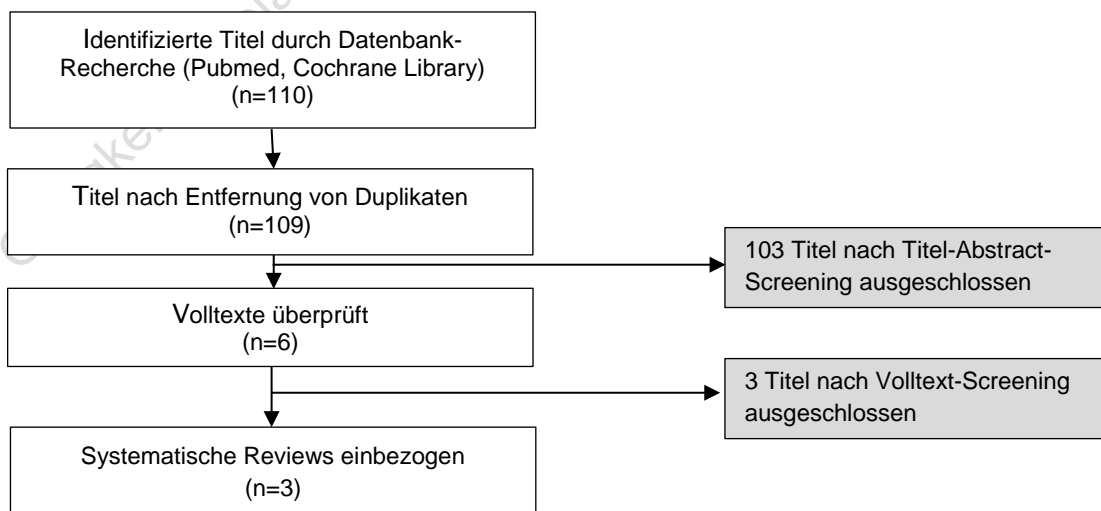
Optical coherence tomography: "tomography, optical coherence"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields]) OR "optical coherence tomography"[All Fields] OR ("optical"[All Fields] AND "coherence"[All Fields] AND "tomography"[All Fields])

### Recherchestrategie in der Cochrane Library, 02.04.2014

Search	Suche	Treffer
#1	Search Optical coherence tomography (Word variations have been searched)	4

Anzahl Dubletten: 1

### Flowchart



## Ausgeschlossene Studien

	Ausschlussgrund
Palmer GM, Vishwanath K, Dewhirst MW. Application of optical imaging and spectroscopy to radiation biology. <i>Radiat Res.</i> 2012 Apr;177(4):365-75. Epub 2012 Feb 23. Review. PubMed PMID: 22360397; PubMed Central PMCID: PMC3581040.	A1 (unsystematischer Review)
Schimmel AM, Fisher YL, Flynn HW Jr. Optical coherence tomography in the diagnosis and management of diabetic macular edema: time-domain versus spectral-domain. <i>Ophthalmic Surg Lasers Imaging.</i> 2011 Jul;42 Suppl:S41-55. doi: 10.3928/15428877-20110627-04. Review. PubMed PMID: 21790110.	A1 (unsystematischer Review)
Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. <i>Clin Exp Optom.</i> 2007 Sep;90(5):317-35. Review. PubMed PMID: 17697178.	A1 (unsystematischer Review)

## Eingeschlossene Studien

	SIGN
1: Virgili G, Menchini F, Dimastrogiovanni AF, Rapizzi E, Menchini U, Bandello F, Chiodini RG. Optical coherence tomography versus stereoscopic fundus photography or biomicroscopy for diagnosing diabetic macular edema: a systematic review. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i> 2007 Nov;48(11):4963-73. Review. PubMed PMID: 17962446.	1(+)
2: Virgili G, Menchini F, Murro V, Peluso E, Rosa F, Casazza G. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2011 Jul 6;(7):CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub2. Review. PubMed PMID: 21735421.	1(+)
3: Health Quality Ontario. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. <i>Ont Health Technol Assess Ser.</i> 2009;9(13):1-22. Epub 2009 Sep 1. PubMed PMID: 23074517; PubMed Central PMCID: PMC3377511.	1(-)

## Anhang 1.3 Recherche und Evidenzübersicht zu Screeningintervalle – durchgeführt von Frau Prien (ÄZQ)

### Recherchestrategie in Medline via Pubmed, 28.04.2015

Suche nach aggregierter Evidenz, nach jüngeren Primärstudien, die nach dem Ende des Suchzeitraums des letzten gefundenen systematischen Reviews erschienen sind (Taylor-Philipps et al. 2015, Suchdatum: 01.10.2013)

Nummer	Suchbegriffe	Treffer
#24	Search (((#10) AND #12) AND #13) AND #14 Filters: Publication date from 2013/10/01 to 2015/12/31	37
#17	"Search (((#10) AND #12) AND #13) AND #14 Filters: Systematic Reviews; published in the last 5 years	7
#16	"Search (((#10) AND #12) AND #13) AND #14 Filters: Systematic Reviews	13
#15	"Search (((#10) AND #12) AND #13) AND #14"	261
#14	"Search (#3) OR #4"	136008
#13	"Search (#8) OR #9"	392781
#12	"Search ((#5) OR #6) OR #7"	1109828
#10	"Search (#1) OR #2"	431504
#9	"Search recall[tiab]"	38619
#8	"Search screening[tiab]"	355871
#7	"Search frequency[tiab]"	617559
#6	"Search intervals[tiab]"	189958
#5	"Search interval[tiab]"	368512
#4	"Search retinopathy[tiab]"	30979
#3	"Search retinal[tiab]"	115891
#2	"Search diabetic[tiab]"	174593
#1	"Search diabetes[tiab]"	353260

### Recherchestrategie in der Cochrane Library, 28.04.2015

Nummer	Suche	Treffer
#1	diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29330
#2	diabetic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15885
#3	retinal:ti,ab,kw	3587
#4	retinopathy:ti,ab,kw	2607
#5	interval:ti,ab,kw	41760
#6	intervals:ti,ab,kw	25090
#7	frequency:ti,ab,kw	34193
#8	screening:ti,ab,kw	17152
#9	recall:ti,ab,kw	5379
#10	#1 or #2	35304
#11	#3 or #4	5385
#12	#5 or #6 or #7	92679
#13	#8 or #9	22358
#14	#10 and #11 and #12 and #13	19
#15	#10 and #11 and #12 and #13 Publication Year from 2010 to 2015	10
#16	#10 and #11 and #12 and #13 Publication Year from 2010 to 2015, in Other Reviews, Trials and Technology Assessments	9

## Rechercheergebnisse und Sichtung – Aggregierte Evidenz

Titel	Autoren	Journal	A/E Ti/Ab	A/E Volltext
The Empirical Evidence for the Telemedicine Intervention in Diabetes Management.	Bashshur RL, Shannon GW, Smith BR, Woodward MA.	Telemed J E Health. 2015 Mar 25. [Epub ahead of print] Pub-Med PMID: 25806910.	A1	
Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review.	Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, Todkill D, Tsertsvadze A, Connock M, Clarke A.	Br J Ophthalmol. 2015 Jan 13. pii: bjophthalmol-2014-305938. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305938. [Epub ahead of print]	E1	E1
Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy.	Virgili G, Menchini F, Casazza G, Hogg R, Das RR, Wang X, Michelessi M.	Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 7;1:CD008081. doi: 10.1002/14651858.CD008081.pub3.	A1	
[Screening for diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a critical review of an annual routine].	Weltermann B, Reinders S, Bettin M, Gesenhues S, Hermann M.	Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes. 2013;107(6):403-9. doi: 10.1016/j.zefq.2012.11.019. Epub 2012 Dec 21.	E1	A3
Interferon-associated retinopathy during the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review.	Raza A, Mittal S, Sood GK.	J Viral Hepat. 2013 Sep;20(9):593-9. doi: 10.1111/jvh.12135.	A1	
Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review.	Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, Hayward RA, Narayan KM.	Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1272-92. doi: 10.1111/dme.12274.	E1	E1
Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis.	Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR.	Arch Ophthalmol. 2011 Apr;129(4):435-44. doi: 10.1001/archophthalmol.2010.319. Epub 2010 Dec 13.	A1	

## Rechercheergebnisse und Sichtung – Primärstudien

Titel	Autoren	Jahr	Journal	A/E Ti/Ab	A/E Volltext
A study of whether automated Diabetic Retinopathy Image Assessment could replace manual grading steps in the English National Screening Programme	Kapetanakis VV;Rudnicka AR;Liew G;Owen CG;Lee A;Louw V;Bolter L;Anderson J;Egan C;Salas-Vega S;Rudisill C;Taylor P;Tufail A;	2015 Mar 5	J Med Screen	A1	
Care of type 2 diabetes in unresourced general practice: current practice in the Mid-West	O'Connor R;Mannix M;Cullen W;Mullen J;Healy M;Saunders J;Griffin M;O'Sullivan G;	2014 Feb	Ir Med J	A1	
Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy	Porta M;Maurino M;Severini S;Lamarmora E;Trento M;Sitia E;Coppo E;Raviolo A;Carbonari S;Montanaro M;Palanza L;Dalmasso P;Cavallo F;	2013 Oct	Diabetologia	E2	E2
Cluster randomised controlled trial evaluation of a Link Worker-delivered intervention to improve uptake of diabetic retinopathy screening in a South Asian population	Bush K;Thomas R;Raymond NT;Sankar S;Barker PJ;O'Hare JP;	2014 May 19	Diab Vasc Dis Res	A1	
Cost-utility analysis of screening for diabetic retinopathy in Japan: a probabilistic Markov modeling study	Kawasaki R;Akune Y;Hiratsuka Y;Fukuhara S;Yamada M;	2015 Feb	Ophthalmic Epidemiol	A3	
Detection of Glaucoma and Its Association With Diabetic Retinopathy in a Diabetic Retinopathy Screening Program	Gangwani RA;McGhee SM;Lai JS;Chan CK;Wong D;	2014 Sep 26	J Glaucoma	A1	
Development of a cost-effectiveness model for optimization of the screening interval in diabetic retinopathy screening (Project record)	HTA	2012	Health Technology Assessment Database	A3, A5	

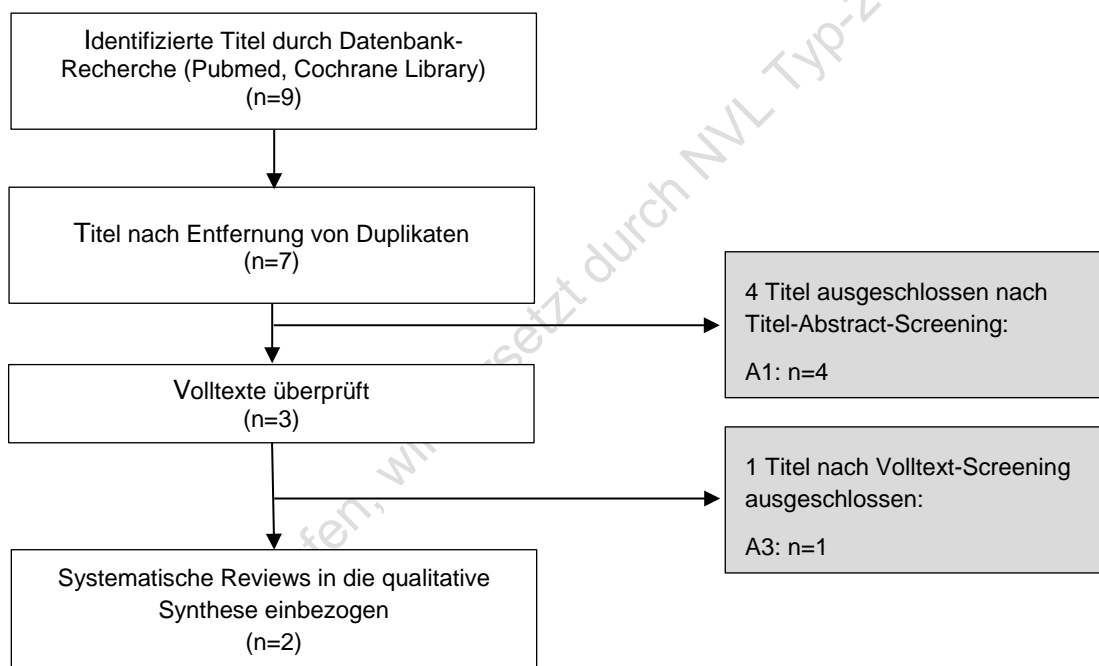
Titel	Autoren	Jahr	Journal	A/E Ti/Ab	A/E Volltext
Diabetes self-management education is not associated with a reduction in long-term diabetes complications: an effectiveness study in an elderly population	Shah BR;Hwee J;Cauch-Dudek K;Ng R;Victor JC;	2015 Apr 2	J Eval Clin Pract	A1	
Diabetic retinopathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study	Al-Rubeaan K;Abu El-Asrar AM;Youssef AM;Subhani SN;Ahmad NA;Al-Sharqawi AH;Alguwaihes A;Alotaibi MS;Al-Ghamdi A;Ibrahim HM;	2015 Mar	Acta Ophthalmol	A1	
Economic status and clinical care in young type 1 diabetes patients: a nationwide multicenter study in Brazil	Gomes MB;de Mattos Matheus AS;Calliari LE;Luescher JL;Manna TD;Savoldelli RD;Cobas RA;Coelho WS;Tschiedel B;Ramos AJ;Fonseca RM;Araujo NB;Almeida HG;Melo NH;Jezini DL;Negrato CA;	2013 Oct	Acta Diabetol	A1	
Effect of early multifactorial therapy compared with routine care on microvascular outcomes at 5 years in people with screen-detected diabetes: a randomized controlled trial: the ADDITION-Europe Study	Sandbaek A;Griffin SJ;Sharp SJ;Simmons RK;Borch-Johnsen K;Rutten GE;van den Donk M;Wareham NJ;Lauritzen T;Davies MJ;Khunti K;	2014 Jul	Diabetes Care	A1	
Effects of the endpoint adjudication process on the results of a randomised controlled trial: the ADVANCE trial	Hata J;Arima H;Zoungas S;Fulcher G;Pollock C;Adams M;Watson J;Joshi R;Kengne AP;Ninomiya T;Anderson C;Woodward M;Patel A;Mancia G;Poulter N;MacMahon S;Chalmers J;Neal B;	2013	PLoS One	A1	
Evaluation of a chronic disease management system for the treatment and management of diabetes in primary health care practices in Ontario: an observational study	O'Reilly DJ;Bowen JM;Sebaldt RJ;Petrie A;Hopkins RB;Assasi N;MacDougald C;Nunes E;Goeree R;	2014	Ont Health Technol Assess Ser	A1	
Evaluation of telemedicine for screening of diabetic retinopathy in the Veterans Health Administration	Kirkizlar E;Serban N;Sisson JA;Swann JL;Barnes CS;Williams MD;	2013 Dec	Ophthalmology	A1	
Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review	Taylor-Phillips S;Mistry H;Leslie R;Todkill D;Tsertsvadze A;Connock M;Clarke A;	2015 Jan 13	Br J Ophthalmol	A4/SR	
External validation of a risk assessment model to adjust the frequency of eye-screening visits in patients with diabetes mellitus	Soto-Pedre E;Pinies JA;Hernaiz-Ortega MC;	2015 Jan 8	J Diabetes Complications	A1	
Grader agreement, and sensitivity and specificity of digital photography in a community optometry-based diabetic eye screening program	Sellaheva L;Simpson C;Maharajan P;Duffy J;Idris I;	2014	Clin Ophthalmol	A1	
Impact of changes in metabolic control on progression to photo-coagulation for clinically significant macular oedema: a 20 year study of type 1 diabetes	Sander B;Larsen M;Andersen EW;Lund-Andersen H;	2013 Nov	Diabetologia	A1	
Inverse association between serum total bilirubin levels and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes	Kim ES;Lee SW;Mo EY;Moon SD;Han JH;	2015 Apr 7	Endocrine	A1	
Magnitude and determinants of glaucoma in type II diabetics: A hospital based cross-sectional study in Maharashtra, India	Dharmadhikari S;Lohiya K;Chelkar V;Kalyani VK;Dole K;Deshpande M;Khandekar R;Kulkarni S;	2015 Jan	Oman J Ophthalmol	A1	
Microaneurysm formation rate as a predictive marker for progres-	Haritoglou C;Kernt M;Neubauer A;Gerss J;Oliveira CM;Kampik	2014 Jan	Retina	A1	



Titel	Autoren	Jahr	Journal	A/E Ti/Ab	A/E Volltext
sion to clinically significant macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy	A;Ulbig M;				
Newly diagnosed anemia in admitted diabetics, frequency, etiology and associated factors	Shams N;Osmani MH;	2015 Apr	J Coll Physicians Surg Pak	A1	
Optic disc drusen in a child: diagnosis using noninvasive imaging tools	Shah A;Szirth B;Sheng I;Xia T;Khoury AS;	2013 Oct	Optom Vis Sci	A1	
Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy	Virgili G;Menchini F;Casazza G;Hogg R;Das RR;Wang X;Michelessi M;	2015	Cochrane Database Syst Rev	A1	
Optimal management of diabetes among overweight and obese adults	Ryan DS;Coleman KJ;Lawrence JM;Harrison TN;Reynolds K;	2014	Am J Manag Care	A1	
Prevalence and causes of blindness and diabetic retinopathy in Southern Saudi Arabia	Hajar S;Al HA;Wasli M;Mousa A;Rabiu M;	2015 Apr	Saudi Med J	A1	
Prevalence and correlates of diabetic retinopathy in a population-based survey of older people in Nakuru, Kenya	Mathenge W;Bastawrous A;Peto T;Leung I;Yorston D;Foster A;Kuper H;	2014 Jun	Ophthalmic Epidemiol	A1	
Prevalence of blindness and diabetic retinopathy in northern Jordan	Rabiu MM;Al Bdour MD;Abu Ameerh MA;Jadoon MZ;	2015 Feb 7	Eur J Ophthalmol	A1	
Printed educational messages aimed at family practitioners fail to increase retinal screening among their patients with diabetes: a pragmatic cluster randomized controlled trial [ISRCTN72772651]	Zwarenstein M;Shiller SK;Croxford R;Grimshaw JM;Kelsall D;Paterson JM;Laupacis A;Austin PC;Tu K;Yun L;Hux JE;	2014	Implement Sci	A1	
Progression of diabetes retinal status within community screening programs and potential implications for screening intervals	Leese GP;Stratton IM;Land M;Bachmann MO;Jones C;Scanlon P;Looker HC;Ferguson B;	2015 Mar	Diabetes Care	E2	E2
Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: Should the role of watchful waiting be re-evaluated as an alternative to Ocriplasmin therapy?	Dimopoulos S;Bartz-Schmidt KU;Gelissen F;Januschowski K;Ziemssen F;	2015 Mar	Br J Ophthalmol	A1	
Rate of diabetic vitrectomy in a defined geographical part of North East England	Vaideanu D;Sandhu SS;Ling J;Richardson J;Steel DH;	2014 Jun	Ophthalmic Epidemiol	A1	
Screening and prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic outpatients: a randomized multicentre survey in 12 city hospitals of China	Liu F;Bao Y;Hu R;Zhang X;Li H;Zhu D;Li Y;Yan L;Li Y;Lu J;Li Q;Zhao Z;Ji Q;Jia W;	2010	Diabetes/metabolism research and reviews	A1	
Screening for diabetic retinopathy with or without a copayment in a randomized controlled trial: influence of the inverse care law	Lian JX;McGhee SM;Gangwani RA;Hedley AJ;Lam CL;Yap MK;Lai WW;Chu DW;Wong DS;	2013	Ophthalmology	A3	
Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review	Echouffo-Tcheugui JB;Ali MK;Roglic G;Hayward RA;Narayan KM;	2013 Nov	Diabet Med	A4/SR	
Sensitivity of diabetic retinopathy associated vision loss to screening interval in an agent-based/discrete event simulation model	Day TE;Ravi N;Xian H;Brugh A;	2014 Apr	Comput Biol Med	A3	
Suitability and repeatability of a	Loughman J;Ratzlaff M;Foerg	2014 May	Retina	A1	

Titel	Autoren	Jahr	Journal	A/E Ti/Ab	A/E Volltext
photostress recovery test device, the macular degeneration detector (MDD-2), for diabetes and diabetic retinopathy assessment	B;Connell P;				
The Empirical Evidence for the Telemedicine Intervention in Diabetes Management	Bashshur RL;Shannon GW;Smith BR;Woodward MA;	2015 Mar 25	Telemed J E Health	A1	
The Evonik-Mainz-Eye-Care-Study (EMECS): design and execution of the screening investigation	Barleon L;Wahl J;Morfeld P;Deters C;Lichtmebeta A;Haas-Brahler S;Muller U;Breitstadt R;Pfeiffer N;	2014	PLoS One	A1	
Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy	van der Heijden AA;Walraven I;van't RE;Aspelund T;Lund SH;Elders P;Polak BC;Moll AC;Keunen JE;Dekker JM;Nijpels G;	2014 Jul	Diabetologia	A1	
Vibration perception threshold for sight-threatening retinopathy screening in type 2 diabetic outpatients	Shen J;Hu Y;Liu F;Zeng H;Li L;Zhao J;Zhao J;Zheng T;Lu H;Lu F;Bao Y;Jia W;	2013 Oct	Diabetes Metab Res Rev	A1	

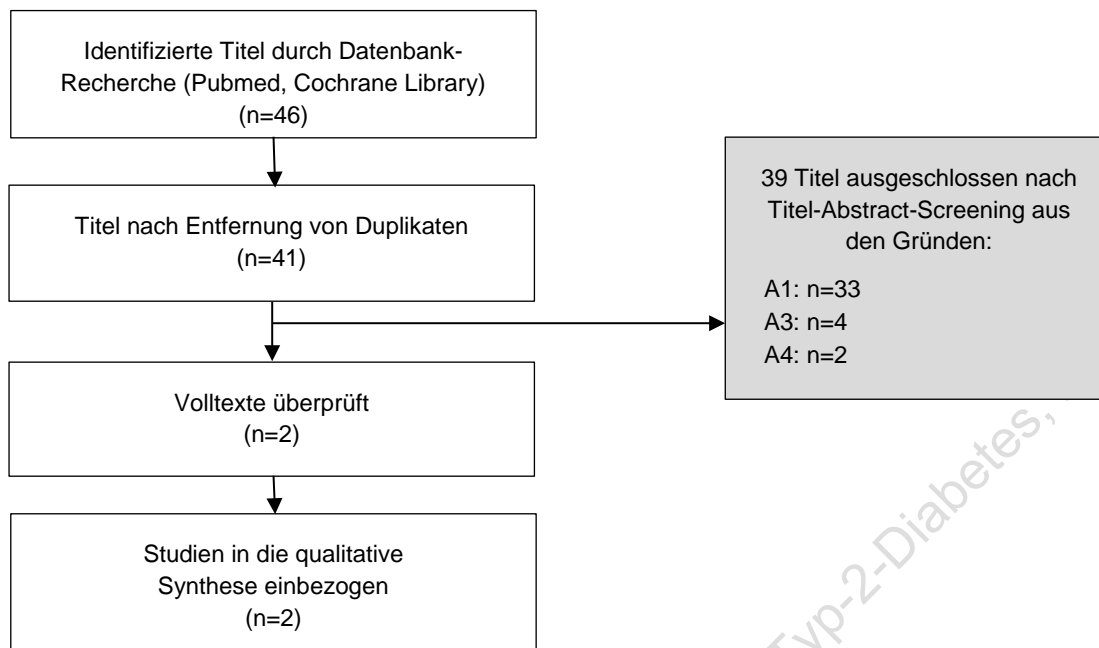
### Flowchart – Aggregierte Evidenz (2010–2015)



#### Ausschlussgründe:

- A1: Thema unzutreffend;
- A2: Publikationstyp ungeeignet ;
- A3: nicht-systematischer Review;
- A4: Duplikat oder Publikation nicht erhältlich;
- A5: anderes (z. B. andere Sprache als englisch oder deutsch)

### Flowchart - Primärstudien (01.10.2013\*-28.04.2015)



#### Ausschlussgründe:

A1: Thema unzutreffend;

A2: Publikationstyp ungeeignet;

A3: ökonomische Studie, Modellstudie;

A4: Duplikat oder Publikation nicht erhältlich;

A5: anderes (z. B. andere Sprache als englisch oder deutsch, Publikationsdatum anders als vordefiniert)

\* Beginn der Suche nach Ende des Suchzeitraums des jüngsten systematischen Reviews (Taylor-Phillips et al. 2015)

## Evidenztable – Aggregierte Evidenz

Autor	eingeschlossene Studien	Heterogenität	Ergebnisse, Schlussfolgerung	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
Echouffo-Tcheugui JB et al. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. Diabet Med. 2013 Nov;30(11):1272-92. doi: 10.1111/dme.12274.	25 Studien 1991–10/2012 15 Evaluationen von Screening-Programmen, 3 Modellierungsstudien zum Krankheitsverlauf, 7 ökonomische Modellierungsstudien; vorwiegend kaukasische Patientenkollektive	stark - Populationen (Typ1/2, Risikofaktoren), - Screeningintervalle - Messmethoden (Untersuchungsverfahren, Untersuchende) - definierte Outcomes (Grading)	<b>Patienten ohne initiale DR:</b> "Although the evidence reviewed is heterogeneous in nature, the general trend suggests that a screening interval > 1 year, but no longer than 2 years, would be effective (associated with reduction in the incidence of sight-threatening diabetic retinopathy/blindness), safe and cost-effective for people without diabetic retinopathy at diagnosis." <b>-&gt; 1-2 Jahre</b> <b>Patienten mit erhöhtem DR-Risiko:</b> "However, in high-risk patients with no diabetic retinopathy at diagnosis with poor control of glycaemia or blood pressure, more frequent screening may be warranted." <b>-&gt;häufiger als 1-2 Jahre</b> <b>Patienten mit initialer DR:</b> "Also, a surveillance interval of 1 year or less would be preferable in people with any diabetic retinopathy on a previous examination." <b>-&gt;1 Jahr oder weniger</b> <b>Risikostratifizierung</b> "high risk": poor control of glycaemia or blood pressure	<ul style="list-style-type: none"> <li>systematische Literaturrecherche; Suchstrategie und Suchworte beschrieben</li> <li>2 Personen für Sichtung und Datenextraktion</li> <li>Studienselektion beschrieben (Flowchart)</li> <li>Studiendetails beschrieben (Tabellen)</li> <li>Studienqualität für ökonomische Studien erhoben; Scoring beschrieben</li> <li>keine gepoolte Analyse wg. Heterogenität</li> <li>Heterogenität beschrieben, nicht berechnet</li> <li>Stärken und Limitationen des Reviews beschrieben</li> <li>Col: keine</li> <li>Funding: WHO</li> </ul>	1+

Gültigkeit abgelaufen, wird ersetzt

Autor	eingeschlossene Studien	Heterogenität	Ergebnisse, Schlussfolgerung	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
Taylor-Phillips S, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. Br J Ophthalmol. 2015 Jan 13.	29 Studien 1990-09/2013 17 observationale 9 gesundheitsökonomische Studien, 2 systematische Reviews 1 HTA	stark - Populationen (Typ1/2, Risikofaktoren), - Screeningintervalle - Messmethoden (Untersuchungsverfahren, Untersuchende) - definierte Outcomes (Grading)	<p>"While we did not find sufficiently robust evidence to suggest that the screening interval could safely be extended beyond 1 year, it should be noted that equally we did not find persuasive evidence that it should not be extended. However we consider that current evidence does not support a move to extend the screening interval beyond 1 year."</p> <p><b>Typ 1:</b>                      "There may be limited applicability to adults with T1DM as only a small proportion of the studies covered this group."</p> <p><b>Typ 2, geringes DR-Risiko:</b>                      "Studies broadly supported extending screening intervals beyond 1 year for patients with T2DM at low risk of progression to DR, such as those with well controlled diabetes on dietary treatment, with low HbA1c and no background retinopathy."</p> <p><b>Risikostratifizierung</b>                      subgroups with "increased risk of progression (eg, visible DR of any grade, poorly controlled diabetes, duration of DM &gt;10 years)"                      mögliche Risikofaktoren (Nennung in Studien):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- baseline DR (vs no DR)</li> <li>- Grade of baseline DR</li> <li>- number of retinal haemorrhages ( T1DM)</li> <li>- duration of diabetes</li> <li>- insulin use</li> <li>- higher level of</li> <li>- HbA1c</li> <li>- raised systolic blood pressure</li> <li>- hypertension treatment</li> </ul>	systematische Literaturrecherche; Suchstrategie und Suchworte beschrieben <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Personen für Sichtung und Datenextraktion</li> <li>• Studienselektion beschrieben (PRISMA Flowchart)</li> <li>• Studienqualität für alle Studien erhoben; Scoring beschrieben</li> <li>• Studiendetails beschrieben (Tabellen):</li> <li>• Observationsstudien: Screening- und Grading-Protokolle, aber keine Outcome-Daten</li> <li>• ökonomische Studien: Charakteristik und Ergebnisse</li> <li>• keine gepoolte Analyse wg. Heterogenität</li> <li>• Heterogenität beschrieben, nicht berechnet</li> <li>• Bias-Risiko beschrieben (Attrition-Bias durch Drop-outs)</li> <li>• Stärken und Limitationen des Reviews beschrieben</li> <li>• CoI: keine</li> <li>• Funding: The Four Nations diabetic retinopathy steering group (England public health), NIHR, NHS u. a.</li> </ul>	1+

Gültigkeit abgelaufen, www.azq.de

## Evidenztable – Primärstudien

Studie	Population	Screening-Modalitäten: Intervalle, Methoden	Ergebnisse: DR; STDR, sonstige	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
Porta et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. Diabetologia. 2013 Oct;56(10):2147-52	n=12.074 bzw. n=4320 (Patienten ohne initiale DR mit vorhandenem Follow-up) Typ 1+2 Screening 1991-2010	Screening jährlich; Pat. mit milder NPDR ("not requiring referral") verbleiben im Screening "referable": ab "moderate" NPDR bis Mai 2000 Ophthalmoskopie + 35 mm Fundusfoto, danach digitales Fundusfoto (nicht-mydratisch) Untersuchung durch geschulte Nicht-Augenärzte Grading durch Diabetes-Spezialisten	Baseline (nur Pat. mit vorhandenem Follow-up) keine initiale DR: n=4320 Kumulative Raten an "referable" DR bei Patienten ohne initiale DR nach 1 und 2 Jahren (%): gesamt: nach 1 J.: "vernachlässigbar", nach 2 J.: 2,1%, nach 3 J.: 3,2%, nach 6 J.: 10,5% stratifizierte Auswertung nach Risikofaktoren: Alter bei Erkrankungsbeginn (AE), Dauer der Erkrankung (D), Insulin-Medikation (IM) AE ≥ 35 J., kein IM, D <10 J. (n=2247): nach 1 J.: 0,72 (0,44–1,17), nach 2 J.: 1,59 (1,14–2,22) AE ≥ 35 J., IM, D <10 J. (n=426): nach 1 J.: 0,96 (0,36–2,53), nach 2 J.: 2,64 (1,42–4,85) AE ≥ 35 J., keine IM, D ≥10 J. (n=687): nach 1 J.: 2,06 (1,23–3,46), nach 2 J.: 3,50 (2,34–5,22) AE ≥ 35 J., IM, D ≥10 J. (n=263): nach 1 J.: 1,91 (0,80–4,54), nach 2 J.: 3,59 (1,88–6,79) AE < 35 J., IM, D <10 J. (n=432): nach 1 J.: 0,23 (0,03–1,64), nach 2 J.: 0,47 (0,12–1,87) AE < 35 J., IM, D ≥10 J. (239): nach 1 J.: 1,27 (0,41–3,87), nach 2 J.: 2,61 (1,18–5,73) AE < 35 J., keine IM: Gruppe aufgrund zu geringer Patientenzahl nicht ausgewertet -> 2-jährliches Screening für Patienten mit Typ 1 oder 2 ohne initiale Retinopathie -> schnellerer DR-Progress bei Typ-2-Patienten mit Insulin-Therapie und ≥10 J. Erkrankungsdauer -> 3-jährliches Screening für Patienten mit kürzerer Erkrankungsdauer Vergleich Ophthalmoskopie + 35 mm Foto vs. Digitalfoto (544 Pat. vor vs. 622 Pat. nach Umstellung der Methode): kein Unterschied in der detektierten DR-Rate (no DR: 321 [59,01%] vs. 347 [55,79%]; milde DR: 78 [14,34%] vs. 95 [15,27%]; referable DR: 134 [24,63%] vs. 169 [27,17%]; nongradable: 11 [2,02%] vs. 11 (1,77%)) (p=0,68, χ <sup>2</sup> ).	kein Supplement gefunden <ul style="list-style-type: none"> <li>statistische Methoden berichtet</li> <li>Patientencharakteristika berichtet (keine Tabelle)</li> <li>Drop-out erwähnt</li> <li>Endpunkte definiert</li> <li>Screeningmodalitäten berichtet</li> <li>stratifizierte Auswertung</li> <li>Funding: Compagnie die San Paolo, Turin</li> <li>Col berichtet (keine)</li> </ul>	2+
Leese GP et al. Progression of diabetes retinal status within	n=354.549 Screening 2005-2012 Alter: 60,8-63,9	7 Kohorten: regionale britische Screening-Programme unterschiedliche Grading-Protokolle	Ergebnisse nicht gepoolt, jeweils einzeln für 7 Kohorten berichtet Baseline: keine initiale DR: n=242.475 (68%) R1 einseitig: n=16.679 (4,7 %)	kein Supplement gefunden <ul style="list-style-type: none"> <li>statistische Methoden berichtet</li> <li>Heterogenität der Daten begründet</li> </ul>	2+

Studie	Population	Screening-Modalitäten: Intervalle, Methoden	Ergebnisse: DR; STDR, sonstige	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
community screening programs and potential implications for screening intervals. Diabetes Care. 2015 Mar;38(3):488-94.	Jahre Diabetes-Typ: 5,9-10,4% Typ 1 mediane Erkrankungsdauer: 2-4 Jahre	Definitionen: "background retinopathy" ≈ mild NPDR (R1) "referable": alles ab "moderate" NPDR (R2) "treatable": PDR Untersuchungsmethode: Fundusfoto Follow-up: median 3 Jahre (24-47 Monate), Screening jährlich (min. 3)	R1 beidseits: n=20.244 (5,7%) Progression zu "referable disease" (≥R2/milde NPDR und PDR): Patienten ohne initiale DR: nach 1 Jahr: 0,1-0,6%; PDR: 0,01-0,15%* nach 2 Jahren: 0,3-1,3%; PDR: 0,04-0,27%* nach 3 Jahren: 0,4-2,4%; PDR: 0,08-0,39%* nach 4 Jahren: 0,6-3,6%; PDR: 0,1-0,5%* Patienten mit initialer DR (R1) einseitig: nach 1 Jahr: 0,9-5%; PDR: 0,05-0,28%* nach 2 Jahren: 1,5-9,1%; PDR: 0,18-0,42%* nach 3 Jahren: 3,7-13,9%*; PDR: 0,27-0,56%* nach 4 Jahren: 5,5-17,7%*; PDR: 0,48-0,6%* Patienten mit initialer DR (R1) beidseitig: nach 1 Jahr: 8,3-15,4%; PDR: 0,24-2,42%* nach 2 Jahren: 13-27,5%; PDR: 0,56-3,98%* nach 3 Jahren: 16,1-40,9%; PDR: 0,78-5,45%* nach 4 Jahren: 20,6-46,3%; PDR: 0,86-6,38%* *Daten nicht mehr aus allen Kohorten vorliegend Stratifizierung: ausschließlich nach Augenbefund, keine Analysen zu anderen Parametern/Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientencharakteristika nur äußerst knapp berichtet (keine Tabelle)</li> <li>• Drop-out nicht berichtet</li> <li>• Endpunkte definiert</li> <li>• Screeningmodalitäten (z. B. Untersuchungsmethoden) nur sehr ungenau berichtet</li> <li>• z. T. leicht abweichende Zahlen zwischen Text und Tabellen</li> <li>• keine stratifizierte Auswertung nach anderen Risikofaktoren als Baseline Augenstatus</li> <li>• Funding: NHS Diabetic Eye Screening Programme, NIHR, Scottish Diabetes Retinal Screening Programme</li> <li>• Col berichtet (keine)</li> </ul>	

Gültigkeit abgelaufen, wird ersetzt



## Anhang 1.4 Recherche und Evidenzübersicht zu „Spezielle augenärztliche Therapie“ – durchgeführt durch Frau Nothacker (AWMF-IMWi)

Systematische Recherche zu Reviews/Metaanalysen zu Diabetischer Retinopathie 7/2004-7/2014

- Biomarker des Glaskörpers als potentielle Targets für Therapeutika
- Ocriplasmin
- Anti-VEGF-Therapie alle Präparate
- Anti-VEGF-Therapie: Bevacizumab
- Anti-VEGF-Therapie: Ranibizumab
- Steroidtherapie: Triamcinolonacetat (vs. Bevacizumab)

### Recherchestrategie und Ergebnisse

Datenbank: Medline via Pubmed

Suchstrategie: spezifische Suche: diabetic AND retinopathy AND ("systematic review" OR metaanalysis OR meta-analysis)

Suchdatum: 9.7. und 25.7.2014 und 16.02.2015

Suchzeitraum: ab 07/2004

Treffer (25.07.2014): 150

eingeschlossene Abstracts: 22

eingeschlossene Volltexte (nur systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen): 14

eingeschlossen auf Basis des Abstracts: 4 (de Smet, Zhang Y, Whang H1, Qi)

nicht bearbeitet (aufgrund des Themas Health Utilities – Poku 2013, Diagnostik Virgili 2011): 2

nicht bearbeitet, da aktueller Cochrane Review zum gleichen Thema verfügbar: 1 (Huang p, 2013)

nicht bearbeitet, da Review von Herstellerfirma: 1 (Régnier 2014)

Treffer (16. Februar 2015): 27

eingeschlossene Abstracts von systematischen Reviews/Metaanalysen: 12

Ausschlusskriterien:

1. Reviews zu genetischen Ursachen: Raimi Z. et al, 2014, Hosseini SM et al, 2015, Sudchada P, Scarpace K, 2014, Qian-Qian Y, 2014
2. Andere Publikations-/Studientypen: Awata et al, 2014 (Fall-Kontrollstudie zu genetischen Polymorphismen), Sandbæk A et al 2014 (RCT: ADDITION-Europe Study)
3. Reviews in anderen Sprachen als Englisch und Deutsch: Véliz D, Rada G, 2014 (spanisch)
4. Nicht unmittelbar diagnostische/therapeutische Fragestellung zu Retinopathie: Saldanha IJ et al, 2014 (Untersuchung der Endpunkte von Cochrane Reviews zum Thema), Martínez Cerón E et al, 2014 (Schlafapnoe und Diabetes), Jonas LB et al, 2014 (globale Prävalenz von Erblindungen aufgrund von nicht-diabetischen Makulaödemen)
5. Bereits in 1. Recherche schon identifiziert: Régnier et al, 2014
6. Volltext nicht verfügbar: Meng N. et al, 2014 (Farbdoppler-Flussgeschwindigkeiten bei Patienten ohne und mit diabetischer Retinopathie), Wang et al, 2015: RAS and retinopathy)
7. Bereits extrahiert: Luo et al, 2014, Evans et al, 2015 (Laser)

## Evidenztabelle Spezielle augenärztliche Behandlung – aggregierte Evidenz

Referenz	Suche, Ein- und Ausschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse, Schlussfolgerung	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
Evans JR et al, Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst Rev 2014;11:CD011234	<p>Literature search: Central, Medline, Embase, several clinical trials plat-forms till June 2014</p> <p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- pts with “pre-proliferative” and with proliferative diabetic retinopathy</li> <li>- peripheral laser photocoagulation (any laser, any wavelength, either focal or panretinal)</li> <li>- comparison: no/sham/deferred treatment</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- primary focus of the study: treatment of macula oedema</li> <li>- xenon arc photocoagulation, ruby laser,</li> <li>- trials comparing different wave-length, different powers, different exposure times, different regimens for the application</li> </ul> <p>Primary outcome: loss of 15 or more letters of BVCA (1 year and longer follow-up: 2-5 years)</p> <p>All other outcomes: follow-up: 1 year, defined 6-18 months; apart from adverse events at any time points</p>	<p>5 studies (4786 pts)</p> <p>DRS 1978 ETDRS 1991 Yassur 1980 Hercules 1977 Sato 2012</p> <p>Population: only PDR: Hercules 1977, Yassur 1980; moderate/severe NPDR or PDR: DRS 1978, ETDRS 1991; pre-proliferative PDR: Sato 2012</p> <p>Comparison: no treatment (DRS, Hercules, Yassur); deferred treatment (ETDRS, Sato)</p>	<p>Primary outcome: Loss of 15 or more letters (3 lines) of BCVA (laser vs. control)</p> <p>1 y (2 studies): RR 0,99 [95% CI: 0,89-1,11] 2 y (2 studies): RR 0,88 [95% CI: 0,80-0,97] 3 y (2 studies): RR 1,07 [95% CI: 0,93-1,23]</p> <p>Mean distance visual acuity (BCVA): 3 y (1 study, n=36; MD=0,02 [95% CI: -0,23-0,27])</p> <p>Mean near visual acuity (NVA) not reported</p> <p>Severe visual loss (BCVA &lt; 6/60)</p> <p>1y (4 studies): RR 0,46 [95% CI: 0,24-0,86]; I2: 70%, all effect estimates in same direction</p> <p>Progression of diabetic retinopathy, as defined by trial investigators: 1y (4 studies): RR 0,49 [95% CI: 0,37-0,64]</p> <p>Quality of life measured using any validated questionnaire not reported</p> <p>Adverse events: pain, loss of driving licence, retinal detachment: not reported</p> <p>vitreous haemorrhage (2 studies): RR 0,56 [95% CI: 0,37-0,85]</p> <p>Author’s Conclusion: laser photocoagulation is beneficial in treating diabetic retinopathy; not enough evidence whether the effect of treatment is different in nonproliferative and PDR, based on the baseline risk of progression of the disease, and risk of visual loss, the current approach of caution in treating non-proliferative DR with laser would appear to be justified. By current standards the quality of the evidence is not high, however, the effects on risk of progression and risk of severe visual loss are reasonably large (50% relative risk reduction).</p>	<p>pre-specified protocol for systematic review published</p> <p>systematic literature search</p> <p>literature selection by 2 independent reviewer</p> <p>risk of bias assessed</p> <p>ITT analysis not possible, as data was not reported</p> <p>assumption that treatment effect in pts lost to follow-up is the same as in observed people</p> <p>considerable heterogeneity</p> <p>random effects model</p> <p>subgroup analysis and sensitivity analysis only limited possible due to low number of included studies</p> <p>study characteristics and bias described</p> <p>quality of evidence: moderate to low; at least partly due to lower reporting standards in the time of study conduct dominated by 2 US-studies from 1987 and 1991</p> <p>Col reported (none); financed bay NIHR, CEVG; Cochrane sources of support</p>	1(-)
Mohamed QA et al. Diabetic retinopathy (treat-	<p>Medline 1966 to June 2010, Embase 1980 to June 2010, Cochrane Databases of</p>	<p>58 systematic reviews, RCTs, or observational</p>	<p>"Compared with no treatment Focal macular laser photocoagulation is more effective at reducing visual loss at 2 to 3 years in people with macular oedema plus mild to moderate non-proliferative diabetic retinopathy (high-quality evidence)."</p>	<p>GRADE evaluation of the quality of evidence for interven-</p>	1(+)

Referenz	Suche, Ein- und Ausschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse, Schlussfolgerung	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
ment). BMJ Clin Evid 2011;2011	<p>Systematic Reviews (1966 to Issue 2, 2010), DARE, and HTA; harms alerts FDA, MHRA</p> <p>inclusion: published systematic reviews of RCTs and RCTs in any language, at least single blinded, and containing &gt;20 individuals of whom &gt;80% were followed up</p> <p>exclusion: "open", "open label", or not blinded unless blinding was impossible</p> <p>effectiveness and safety of: peripheral retinal laser photocoagulation, focal and grid laser photocoagulation for maculopathy, corticosteroids for macular oedema, vascular endothelial growth factor inhibitors, and vitrectomy for vitreous haemorrhage</p> <p>Outcome: Visual acuity, Regression, Adverse effects of treatment.</p>	<p>studies</p> <p>2 RCT focal laser therapy vs. no laser in eyes with macular oedema</p>	<p>"Focal macular laser photocoagulation reduces the risk of moderate visual loss in eyes with clinically significant macular oedema plus mild to moderate preproliferative (moderate/severe non-proliferative) diabetic retinopathy, compared with no treatment."</p> <p>2 RCTs comparing focal macular argon laser photocoagulation versus no treatment in eyes with macular oedema plus mild to moderate diabetic retinopathy:</p> <p>Blankenship et al. 1979 (n=39)</p> <p>Incidence of visual deterioration of completing eyes (2 y): photocoagulation (n=7) vs. no treatment (n=13): RR 0.54 (95% CI 0.25 to 1.16) -&gt;n.s.</p> <p>ETDRS 1985 (n=2244)</p> <p>Moderate visual loss (3y) with focal laser treatment using an argon laser: photocoagulation (n=754) vs. no treatment (n=1490): RR 0.50 (95% CI 0.47 to 0.53)</p> <p>NNT 8 eyes (95% CI 7 to 12 eyes)</p> <p>weitere umfassende Ergebnisse für: Laser treatment, Drug treatment, Treatments for vitreous haemorrhage</p>	<p>tions</p> <p>Cave: für die spezielle Frage wurden nur zwei RCTs gefunden, von denen einen sehr klein ist</p>	
Virgili G et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane Database Syst Rev 2014;(10):CD007419	<p>CENTRAL (incl. the Cochrane Eyes and Vision Group Trials Register) (The Cochrane Library 2012, Issue 6), MEDLINE (January 1946 to June 2012), EMBASE (January 1980 to June 2012), the metaRegister of Controlled Trials (mRCT), ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). No date or language restrictions. Last search: 13 June 2012.</p> <p>Selection criteria</p> <p>Randomised controlled</p>	<p>11 studies</p> <p>Ahmadiéh 2008; BOLT; DRCRnet; Macugen 2005; Macugen 2011; READ2; RESOLVE; RESTORE; RISE-RIDE; Soheilian 2007; DA VINCI</p>	<p><b>Anti-VEGF versus grid laser photocoagulation:</b></p> <p>evidence of moderate quality (bevacizumab: two studies, 167 participants; ranibizumab: two studies, 300 participants; aflibercept: one study, 221 participants, 89 used for data extraction)</p> <p>Gaining 3 or more lines of vision</p> <p>8/100 pat. with laser, 26/100 pat. with Anti-VEGF</p> <p>RR : 3.20, 95% confidence interval (CI) 2.07 to 4.95 in favour of Anti-VEGF</p> <p>Losing 3 or more lines of vision</p> <p>RR: 0.13, 95% CI: 0.05 to 0.34 risk reduction in favour of Anti-VEGF</p> <p>no significant subgroup difference between bevacizumab, ranibizumab and aflibercept regarding our primary outcome, but, again, there was little power to detect a difference.</p> <p>Mean visual acuity outcome:</p> <p>Anti-VEGF vs photocoagulation : 1.3 lines (1 to 1.6) after one year, favouring drug therapy.</p> <p>Ranibizumab was more effective than sham (three studies on 497 participants) and ranibizumab associated with laser was more effective than laser alone (three studies on 783 participants).</p> <p>Systemic and ocular adverse events rare in the included studies. Meta-analyses for all anti-angiogenic drugs vs either sham or photocoagulation (nine studies, 104 events in 2159 parti-</p>	<p>Methodological Quality (Metaanalysis): moderate since the overall size was suboptimal for investigating between study, as well as between drug heterogeneity.</p> <p>Cave: kleine Studien ggf. können Unterschiede zwischen den Medikamenten und in Bezug auf Nebenwirkungen nicht entdeckt werden</p>	1+

Referenz	Suche, Ein- und Ausschlusskriterien	eingeschlossene Studien	Ergebnisse, Schlussfolgerung	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
	trials (RCTs) comparing any antiangiogenic drugs with an anti-VEGF mechanism of action versus another treatment, sham treatment, or no treatment in patients with diabetic macula edema. economic evaluations to assess costeffectiveness included		ci-pants): n.s. regarding arterial thromboembolic events (RR: 0.85 (0.56 to 1.28) and overall mortality (53 events,RR: 0.95 (0.52 to 1.74). Clinically significant differences could not be ruled out. Conclusion: There is moderate quality evidence that antiangiogenic drugs provide a definite, but small, benefit compared to current therapeutic options for diabetic macula oedema i.e. grid laser photocoagulation, or no treatment when laser is not an option. The quality and quantity of the evidence was larger for ranibizumab, but there was little power to investigate drug differences. Most data were obtained at one year, and a long-term confirmation is needed, since DMO is a chronic condition. Safety of both drug and the in-travitreal injection procedure were good in the trials, but further long-term data are needed to exclude small, but clinically important differences regarding systemic adverse events		
Ford JA, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2013;3(3)	Medline (1996–September 2011), Embase, (1996–September 2011), and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 4, 2011). Inclusion: RCT with Ranibizumab or Bevacizumab in diabetic macula oedema	5 RCTs Michaelides 2010 (BOLT study), UK; Soheilian 2009, Iran; RESTORE 2011, international; Nguyen 2009(READ-2 study), US; DRCRN 2010, US	Indirect comparison (comparator: laser), 5 RCT, follow-up of 6–12 months with a common comparator (multiple laser treatment) primary outcome: proportion of patients with an improvement in best corrected visual acuity of more than two lines on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) scale. The proportions of patients with an improvement in best corrected visual acuity of >2 lines were 21/77 participants (27%) for bevacizumab and 60/152 participants (39%) for ranibizumab (odds ratio 0.95 (95% credible interval 0.23 to 4.32)). The mean change in best corrected visual acuity non-significantly favoured bevacizumab (treatment effect -0.08 logMAR units (-0.19 to 0.04)). The difference in mean change in central macular thickness was not statistically significant between ranibizumab and bevacizumab (treatment effect -6.9 µm (-88.5 to 65.4)).	studies were small, resulting in wide credible intervals. The wide credible intervals cannot exclude a greater improvement, or worse outcome, for either drug.	1+

### Evidenztablelle Spezielle augenärztliche Therapie – Primärstudien

Studie	Population	Intervention, Design	Resultate	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology 1991;98(5 Suppl):766-85	n=3711 mild-to-severe NPDR or early PDR in both eyes	randomization: early photocoagulation (one eye of each patient) vs. deferral of photocoagulation (other eye) follow-up every 4 m; photocoagulation initiated in eyes assigned to deferral as soon as high-risk PDR was detected early photocoagulation: 4 different combinations of scatter (panretinal) and focal treatment	early vs. deferred photocoagulation: small reduction in the incidence of severe visual loss (visual acuity < 5/200 at 2 consecutive visits), 5-year rates: low in both groups (2.6% early vs. 3.7% deferred) authors conclusion: "Provided careful follow-up can be maintained, scatter photocoagulation is not recommended for eyes with mild or moderate NPDR. When retinopathy is more severe, scatter photocoagulation should be considered and usually should not be delayed if the eye has reached the high-risk proliferative stage." "Focal treatment should be considered for eyes with macular edema that involves or threatens the center of the macula."	published 1991: methodology and reporting does not meet today's standards	

Studie	Population	Intervention, Design	Resultate	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. Arch Ophthalmol 1990;108(7):958-64	616 eyes with recent severe diabetic vitreous hemorrhage reducing visual acuity to 5/200 or less for at least 1 month	randomization: early vitrectomy or deferral of vitrectomy for 1 year stratification: diabetes type, diabetes duration (only type 1) cross-over: vitrectomy for eyes in the deferral group if persistent vitreous hemorrhage and visual acuity 5/200 or worse after 12 month or if center of the macula involved	proportion of eyes with visual acuity of 10/20 or better was higher in the early vitrectomy group than in the deferral group throughout the 4-year follow-up (p<0,5) 3-, 6-, and 12-month follow up: statistically significant difference (p<0,05), after that diminishes because of large number of cross-over through 18-month visit, higher proportion of eyes with visual acuity of no light perception (p<0,01) in the early vitrectomy group Type 1: increased chance of obtaining good vision with early vitrectomy, particularly in patients who developed severe vitreous hemorrhage after less than 20 years of diabetes (patient group tending to have more severe proliferative retinopathy) Type 2: this advantage was not found in the type II diabetes group, (patients older and tending to have less severe retinopathy) authors conclusion: study supports early vitrectomy in eyes known or suspected to have very severe PDR as a means of increasing the chance of restoring or maintaining good vision	randomization; ITT analysis published 1990: methodology and reporting does not meet today's standards	1+
Helbig H, Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Vitrektomie bei diabetischer Retinopathie: Ergebnisse, Risikofaktoren, Komplikationen. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998;212(5):339-42	389 consecutive eyes, who had undergone vitreous surgery for complications of diabetic retinopathy within a 4 years 1990-1994 age median 56±14y type1: n=109 type2: n=202	retrospective case series endpoints: effectiveness, risk factors, and complications of vitrectomy stratification: age, sex, diabetes duration, duration of vision loss, Rubeosis of the iris, et al. minimum follow-up 6 months, median 26 months+F3	at 6 month follow-up: 25% of the eyes: visual acuity of ≥ 20/60 vision of < 5/200 in 25% of the eyes most important risk factors: detachment of the macula, iris rubeosis eyes with tractional detachment of the macula: 86% anatomically successfully reattached macula, but only 16% postoperative vision of ≥20/200 Postoperative retinal detachment: 18% of all eyes incidence of this serious complication: 5% after surgery for vitreous hemorrhage, 54% after vitrectomy for tractional detachment of the macula authors conclusion: In eyes with advanced stages of long-standing tractional detachment of the macula, the functional prognosis is very poor due to the underlying microvascular disease. In less advanced stages with vitreous hemorrhage and flat retina the risk of vitreous surgery is low.	retrospective case series published 1991: methodology does not meet today's standards	3
Ostri C. Intraocular surgery in a large diabetes patient population: risk factors and surgical results. Acta Ophthalmol 2014;92 Suppl Thesis1:1-13	national surgery register and a diabetic retinopathy screening population (n=3980, 8352, 285, 2066)	objectives: (1) estimate the incidence of diabetic vitrectomy and analyse risk factors (Study I, n=3980, type 1), follow-up: 15y (2) long-term results, prognostic factors and incidence of cataract surgery after diabetic vitrectomy (Study II, n=8352), follow-up: 15y (3) results and prognostic factors after cataract surgery in diabetes patients (Study III, n=285), (4) risk factors for diabetic papillopathy with emphasis on metabolic	Study I (n=3980, type 1): vitrectomy rate only 3% (n=106); risk factors: poor metabolic control (HbA1c > 75 mmol/mol /~9%) (risk 4x higher) Study II (n=8352): vitrectomy n=167; median visual acuity increased from 0.06 before surgery to 0.3 at 3-month follow-up (p < 0.001) and to 0.4 at 1-y follow-up (p=0.009), patients with visual acuity ≥0.3: 29% before surgery, 60% at 3-month follow-up (py0.001) visual acuity throughout 10 y: no significant differences (p=0.473); use of silicone oil for endotamponade: long-term predictor of low vision after surgery risk of requiring cataract surgery after diabetic vitrectomy is substantial (2y: 36%), risk increases if silicone oil is used Study III and IV: no results on vitrectomy	Study I-III: retrospective cohort studies Study IV: retrospective case-control study methods described patient characteristics poorly reported strengths and limitations reported funding/Col not reported	2+/3

Studie	Population	Intervention, Design	Resultate	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
		control variability (Study IV, n=2066)			
Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Bressler NM, Qin H, Beck RW, Ferris FL, III, Friedman SM, Glassman AR, Scott IU, Stockdale CR, Sun JK. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology 2011;118(4):609-14	854 eyes (691 p) baseline visual acuity 78-24 (20/40-20/320) DME involving fovea type 1+2 diabetes	randomization: 0.5-mg ranibizumab or 4-mg triamcinolone combined with focal/grid laser compared with focal/grid laser alone: (1) sham injection plus prompt (within 3–10 days after injection) focal/grid photocoagulation (sham + prompt laser group) (2) 0.5 mg intravitreal ranibizumab plus prompt (within 3–10 days after injection) focal/grid photocoagulation (ranibizumab + prompt laser group) (3) 0.5 mg intravitreal ranibizumab with deferred (≥24 weeks) focal/grid photocoagulation (ranibizumab + deferred laser group) (4) 4 mg intravitreal triamcinolone plus prompt (within 3–10 days after injection) focal/grid photocoagulation (triamcinolone + prompt laser group) follow-up: planned 3 y	2 y follow up visual acuity: score change from baseline ranibizumab + prompt laser: + 3.7 letters (95% aCI -0.4 to +7.7) ranibizumab + deferred laser: + 5.8 letters (95% aCI: +1.9 to +9.8) triamcinolone + prompt laser: -1.5 letters (95% aCI : -5.5 to +2.4) injections of ranibizumab (1y- to 2-y visit): n=2 (prompt laser group) and 3 (deferred laser group) eyes with central subfield thickness ≥250 µm: 59% in the sham + prompt laser group 43% in the ranibizumab + prompt laser group, 42% in the ranibizumab + deferred laser group 52% in the triamcinolone + prompt laser group safety: 3 eyes in 3 (0.8%) of 375 participants had injection-related endophthalmitis in the ranibizumab groups while elevated intraocular pressure	methods reported in Elman et al. 2010 (RefID 24056) randomization, allocation concealment not described study population described (table) drop-out reported (flow chart) statistic methods reported definition of endpoint parameters treatment protocol reported financial support reported: governmental, Allergan Inc., Genentech Col reported	1+
Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetate and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2008;115(9):1447-1450	840 eyes (693 p) DME involving fovea; baseline visual acuity 78-24 (20/40-20/320)	objectives: efficacy and safety of 1-mg and 4-mg doses of preservative-free intravitreal triamcinolone vs. focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema randomization: focal/grid photocoagulation (n = 330) or 1 mg intravitreal triamcinolone (n = 256) or 4 mg intravitreal triamcinolone (n = 254) Retreatment for persistent or new edema at 4-month intervals follow-up: 2 years Outcome measures: Visual acuity (ETDRS), OCT-measured retinal thickness, safety	mean visual acuity: 4 months: 4-mg triamcinolone vs. laser (+3.8 [95% CI +1.8 to+5.8], P<0.001)) 4-mg triamcinolone vs. 1-mg triamcinolone group (+3.6 [+1.4 to +5.8], P=0.001) 1 year: no significant differences among groups 2 years: laser vs. 1 mg triamcinolone (+3.5, [+0.6 to +6.4], P=0.02) laser vs. 4 mg triamcinolone (+4.6, [+1.7 to +7.5], P=0.002) 1 mg triamcinolone vs. 4 mg triamcinolone (+1.1, [-2.1 to +4.3], P=0.49) differences not attributed solely to cataract formation OTC central subfield thickness from baseline at 2 years: 1 mg triamcinolone vs. laser ( 86 ± 167 microns vs. 139 ± 148 microns, P<0.001) 4 mg triamcinolone vs. laser (77 ± 160 microns vs. 139 ± 148 microns, P<0.001) 4 mg triamcinolone vs. 1 mg triamcinolone (77 ± 160 microns vs. 86 ± 167 microns, P<0.91)	randomization, allocation concealment not described blinding not reported study population described (table) drop-out reported (flow chart) statistic methods reported definition of endpoint parameters treatment protocol reported safety poorly reported financial support reported: governmental, Allergan Inc. (unrestricted)	1+



Studie	Population	Intervention, Design	Resultate	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
			Intraocular pressure increase ( $\geq 10$ mmHg from baseline) at any visit: laser 4%, 4-mg triamcinolone 16%, 4-mg triamcinolone 33% of eyes cataract surgery: laser 13%, 4-mg triamcinolone 23%, 4-mg triamcinolone 51% of eyes authors conclusion: the results of our study demonstrate that focal/grid photocoagulation is not only more effective over at least 2 years than intravitreal triamcinolone with respect to both visual acuity and OCT-measured retinal thickening, but also is associated with far fewer adverse events		
Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metz C, Brown DM. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. <i>Ophthalmology</i> . 2014 Nov;121(11):2247-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006 . Epub 2014 Jul 8.	872 patients (eyes) type 1 or 2 diabetes mellitus; DME with central involvement	2 RCTs (VISTA <sup>DME</sup> : USA; VIVID <sup>DME</sup> : Europe, Japan, Australia) randomization: intravitreal aflibercept 2 mg every 4 weeks (2q4) vs. intravitreal aflibercept 2 mg every 8 weeks after 5 initial monthly doses (2q8) vs. macular laser photocoagulation primary endpoint: change from baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) (ETDRS letters) at week 52	Mean change in BCVA (letters) at week 52: VISTA: 12.5 (aflibercept 2q4) vs. 10.7 (aflibercept 2q8) vs. 0.2 (laser) (P < 0.0001) VIVID: 10.5 (aflibercept 2q4) vs. 10.7 (aflibercept 2q8) vs. 1.2 (laser) (P < 0.0001) proportions of eyes gaining $\geq 15$ letters: VISTA: 41.6% vs. 31.1% vs. 7.8% (P < 0.0001) VIVID: 32.4% vs. 33.3% vs. 9.1% (P < 0.0001) mean reductions in central retinal thickness: VISTA: 185.9 $\mu$ m vs. 183.1 $\mu$ m vs. 73.3 $\mu$ m (P < 0.0001) VIVID: 195.0 $\mu$ m vs. 192.4 $\mu$ m vs. 66.2 $\mu$ m (P < 0.0001) AEs: overall incidences of ocular and nonocular AEs similar across treatment groups intraocular inflammation (based on the total number of intravitreal injections): VISTA: 0.2% (aflibercept 2q4) vs. 0.1% (aflibercept 2q8) vs. 0.5% (laser) VIVID: 0.2% (aflibercept 2q4) vs. 0.4% (aflibercept 2q8) vs. 0.7% (laser) Conjunctival hemorrhage: 30.6% vs. 25.4% vs. 17.4% Eye pain: 10.7% vs. 7.3% vs. 6.3%	randomization, allocation concealment/masking described study population described (table) drop-out reported (flow chart) statistic methods reported definition of endpoint parameters treatment protocol reported safety reported (appendix) funding + assistance (study design, data analysis, editorial, administrative) by Regeneron Pharmaceuticals and Bayer Healthcare author's financial disclosures reported in detail	1++
Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. <i>Ophthalmol-</i>	345 patients type 1 or 2 diabetes mellitus visual impairment due to DME	randomization: ranibizumab + sham laser (n = 116) vs. ranibizumab + laser (n = 118) vs. sham injections + laser (n = 111) Ranibizumab/sham: 0.5 mg for 3 months, then pro re nata (PRN); laser/sham laser: was given at baseline, then PRN follow-up: 12 month, monthly visits Outcome Measures: Mean average change in best-	7 (mean) ranibizumab/sham injections over 12 months mean average change in BCVA letter score from baseline to month 1 through 12: 6.1 (ranibizumab alone) vs. 5.9 (ranibizumab+laser) vs. 0.8 (laser) (both < 0.0001) BCVA letter score $\geq 15$ at month 12: 22.6% ranibizumab alone) vs. 22.9% (ranibizumab+laser) vs. 8.2% (laser) BCVA letter score level > 73 (20/40 Snellen) at month 12: 53% ranibizumab alone) vs. 44.9% (ranibizumab+laser) vs. 23.6% (laser) Change of mean central retinal thickness from baseline: 118.7 $\mu$ m (ranibizumab) vs. 128.3 $\mu$ m (ranibizumab + laser) vs. 61.3 $\mu$ m	randomization, allocation concealment/masking described study population described (table) drop-out reported (flow chart) statistic methods reported definition of endpoint parameters treatment	1++



Studie	Population	Intervention, Design	Resultate	Methodische Qualität	LoE (SIGN)
mology. 2011 Apr;118(4):615-25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031 .		corrected visual acuity (BCVA) from baseline to month 1 through 12 Health-Related Quality of life (Visual Functioning) Safety	(laser) (both P<0.001) Health-Related Quality of life: Visual Functioning (NEI VFQ-25 composite score): 4.0 to 5.0 (ranibizumab) vs. 3.8 to 5.4 (ranibizumab + laser) vs. 2.7 to 0.6 (laser) Change in EQ-5D visual analog scores: no significant differences between groups AEs: no endophthalmitis; increased intraocular pressure 1 patient in each ranibizumab arm Eye pain: 11.3% (ranibizumab) vs. 8.3% (ranibizumab + laser) vs. 10.9% (laser) Conjunctival hemorrhage: 7.0% vs. 8.3% vs. 0% Foreign body sensation in eyes: 4.3% vs. 6.7% vs. 1.8%	protocol reported safety reported sponsoring: Novartis author's financial disclosures reported in detail	

Gültigkeit abgelaufen, wird ersetzt durch NVL 1,3

## Anhang 2 Darstellung von Interessenkonflikten

### Anhang 2.1 Formular zur Darlegung von Interessenkonflikten



#### Erklärung über Interessenkonflikte

##### Nationale VersorgungsLeitlinie

(Titel, AWMF-Registernummer)

zu Händen

Prof. Dr. Dr. Günter Ollenschläger

##### Vorbemerkung

Die Entwicklung von Leitlinien für die medizinische Versorgung verlangt über die fachliche Expertise hinaus eine Vermeidung kommerzieller Abhängigkeiten oder anderer Interessenkonflikte, die die Leitlinieninhalte beeinflussen. Es gibt eine Vielzahl von materiellen (z. B. finanzielle oder kommerzielle) und immateriellen (z. B. politische, akademische oder persönliche) Beziehungen, deren Ausprägungsgrade und Bedeutungen variieren können. Interessenkonflikte sind somit zumeist unvermeidbar, aber nicht zwangsläufig problematisch in Hinblick auf eine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

Eine Erklärung zu den Beziehungen und den daraus entstehenden Interessenkonflikten durch die Autoren der Leitlinien und die Teilnehmer am Konsensusverfahren ist für die Qualitätsbeurteilung von Leitlinien, aber auch für ihre allgemeine Legitimation und Glaubwürdigkeit in der Wahrnehmung durch Öffentlichkeit und Politik entscheidend.

Die Erklärungen werden zu Beginn des Leitlinienprojekts gegenüber dem Leitlinienkoordinator abgegeben. Bei länger andauernden Projekten kann eine zusätzliche Abgabe im Verlauf erforderlich sein. Ob davon die erforderliche Neutralität für die Mitarbeit bei der Leitlinienentwicklung in Frage gestellt ist oder in welchen Bereichen das professionelle Urteilsvermögen eines Experten durch die Interessen Dritter unangemessen beeinflusst sein könnte, ist in der Leitliniengruppe zu diskutieren und zu bewerten.

Die Inhalte der Erklärungen und die Ergebnisse der Diskussion zum Umgang mit Interessenkonflikten sollten im Leitlinienreport offen dargelegt werden. In der Langfassung der Leitlinien ist auf das Verfahren der Sammlung und Bewertung der Erklärungen hinzuweisen.

Wir möchten Sie bitten, untenstehende Erklärung auszufüllen und zu unterzeichnen.

VersorgungsLeitlinien.de



### Erklärung

Die Erklärung betrifft finanzielle und kommerzielle (materielle) sowie psychologische und soziale (immaterielle) Aspekte sowie Interessen der Mitglieder selbst und/oder ihrer persönlichen/professionellen Partner innerhalb **der letzten 3 Jahre**. Bitte machen Sie **konkrete Angaben zu folgenden Punkten**:

1. Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

2. Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autoren-schaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung.

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

3. Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

4. Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

5. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:



6. Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

7. Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

8. Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte konkrete Angabe:

9. Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre:

### Bewertung

Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutsame Interessenkonflikte?

Nein  
 Ja

Falls ja, bitte Angabe eines Vorschlags zur Diskussion in der Leitliniengruppe (z. B. Stimmenthaltung zu speziellen Fragestellungen):

Mitgliedschaft im Expertenkreis der Nationalen VersorgungsLeitlinie \_\_\_\_\_

Name/Anschrift (Stempel)

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Formular der AWMF und des ÄZQ zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von NVL-Verfahren; Stand: Dez. 2010  
Seite 3 von 3

## Anhang 2.2 Übersicht Interessenkonflikterklärungen

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaft im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z. B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Ergeben sich aus allen oben angeführten Punkten nach Ihrer Meinung für Sie oder die ganze Leitliniengruppe bedeutende Interessenkonflikte?
Abholz, Prof. Dr. med. Heinz Harald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DEGAM (Nicht stimmberechtigter Alterspräsident)	Nein	Uni Düsseldorf, Allg.Med.	Nein
Agostini, Prof. Dr. Hansjürgen	Nein	Ja: Allergan, Bayer, Novartis, Roche, Zeiss	Ja: Novartis	Nein	Nein	Nein	Ja: DOG: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft RG: Retinologische Gesellschaft BVA: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands	Nein	Universitätsklinikum Freiburg, Landes-Angestellter	Nein
Bertram, Prof. Dr. Bernd	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Sprecher der DOG-BVA-Leitlinien-Kommission, Mitglied des Gesamtpresidiums der DOG, 1. Vorsitzender des	Nein	Freiberuflicher Augenarzt mit Vertragsarztzulassung	Nein

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
							Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands e.V.			
Haller, Dr. rer. med. Nicola	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: VDBD, DDG, diabetes DE	Nein	Dres. Essler, Engelschall, Heinz (DSP) Meringerzeller- straße 30 86415 Mering (Seit > 10 Jah- ren)	Nein
Hammes, Prof. Dr. med. Hans- Peter	Ja: wissen- schaftlicher Beirat BI – Dia- betische Retino- pathie	Ja: Boehringer Ingelheim, Sano- fi	Ja: Boehringer Ingelheim, Sano- fi R&D Deutsch- land	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsche Diabetes-Ge- sellschaft, Euro- päische Diabe- tesgesellschaft, Amerikanische Diabetesgesell- schaft, Initiativ- gruppe Früher- kennung Diabe- tischer Augener- krankungen	Nein	Land Baden- Württemberg	Nein
Khan, Carmen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ; Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin (bis Ende 2011)	Nein
Kopp, Prof. Dr. med. Ina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Ständige Kommission Leitlinien der AWMF (Stellv. Vorsitzende), Guidelines Inter- national Network (Vice Chair), Deutsches Netzwerk Evi- denzbasierte Medizin (Spre- cherin des FB Leitlinien), Deut- sche Gesell-	Ja: Mitglied der erweiterten Planungsgruppe für das Pro- gramm für Nati- onale Versor- ungsLeitlinien von Bundesärz- tekammer, Kas- senärztliche Bundesvereini- gung und AWMF, Mitglied des Lenkungs- ausschusses für	AWMF	Nein

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
							schaft für Chirurgie (Mitglied)	das Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF; Mitglied des Lenkungsausschusses Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister; Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats für den Bereich Sektorübergreifende Qualität im Gesundheitswesen (SQG) des AQUA-Instituts; Mitglied der Querschnittsarbeitsgruppe Dokumentation im Nationalen Krebsplan; Gelegentliche Tätigkeit als Begutachterin für die Deutsche Akkreditierungsstelle (DAkKS); In 2013 Erstellung einer Expertise zur Individualisierung von Leitlinienempfehlungen durch das IMWi im Auftrag der BÄK		

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Landgraf, Prof. Dr. med. Rüdiger	Ja: wiss. Beirat: Lilly Deutschland, Novo Nordisk, AbbVie	Ja: Lilly Deutschland, Novo Nordisk	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: EASD, ADA, DDG, DDS, Berufsverband d. Internisten	Nein	Ehrenamtlich tätig für DDG und DDS	Nein
Lemmen, PD Dr. med. Klaus-Dieter	Ja: Advisory Board der Firmen Novartis, Pharm-Allergan	Ja: Vortragshonorare der Firmen Novartis, Bayer	Ja: Phase III Studien der Fa. Novartis (Lucentis bei AMD, bei diabetischem Makulaödem und proliferativer diabetischer Retinopathie)	Nein	Nein	Nein	Ja: DOG: Mitglied des Gesamtpäsidiums; Retinologische Gesellschaft: Sekretär; DDG: Sprecher der AG Diabetes und Auge	Nein	St. Martinus-Krankenhaus Völklingerstr. 10 40219 Düsseldorf (bis 31.07.2014); Tätig in eigener Praxis (seit 01.08.2014)	Nein
Loskill, Hannelore (Patientenvertreter)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Antwort ausstehend	Nein
Müller, Prof. Dr. med. Ulrich Alfons	Ja: 2012 – heute Stiftung Waren-test, Arzneitherapie	Ja: 2010-heute IQWIG, Gutachten Arzneimittel	Ja: 2010-2011: Roche Diagnostik, Forschungsförderung Telemedizin; 2010 bis heute: Novo Nordisk, Weiterbildungsförderung, Internationaler Fortbildungskurs Klinische Diabetologie; 2013: Novartis; 2013: Abbott, Weiterbildungsförderung, Internationaler Weiterbildungskurs Klinische Diabetologie	Nein	Nein	Nein	Ja: 2011-heute: AkdÄ, 2010-heute: Diabeteszentrum Thüringen e.V. Vorsitzender; Deutsche Diabetesgesellschaft; European Association for the Study of Diabetes (EASD), American Diabetes Association, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin, Thüringer Gesellschaft für Diabetes und Stoffwechselerkrankungen	Nein	Universitätsklinikum Jena	Nein



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nothacker, Dr. med. Monika	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Deutsches Netzwerk evidenzbasierte Medizin, Sprecherin FG Leitlinien; Guidelines International Network, Chair Performance Measures Working Group (Deutsche Krebshilfe, hier nicht relevant)	Nein	AWMF seit 09/2012 ÄZQ bis 06/2012	Nein
Prien, Peggy	Nein	Ja: Krebsgesellschaft.de (bis 2014); V3 Agentur für medizinisches Marketing (bis 2014)	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ÄZQ (seit 2015); V3 Agentur für medizinisches Marketing (bis 2014)	Nein
Schaefer, Corinna	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ	Nein
Schorr, Dr. Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: DNEbM	Nein	ÄZQ seit Mai 2013; Deutsches Arzneiprüfungsinstitut (DAPI); Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Nein
Uebel, Dr. med. Til	Nein	Ja: Institut für hausärztliche Fortbildung	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja: Sprecher der AG Diabetes mellitus der DEGAM	Nein	Selbstständig	Nein

Gültigkeit

### Anhang 3 Standardisierte Terminologie für klinische Algorithmen



Gültigkeit abgelaufen, wird ersetzt durch NVL

## Anhang 4 Kommentare aus der öffentlichen Konsultation

### Anhang 4.1 Kommentare zu Kapitel 1.2 Epidemiologie

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Tab. 3 Wolfsburg-Studie [27] Deutsche BKK [28] DMP Nordrhein (2013) [22] DPV [25] DETECT-Studie [29; 30] KORA-Studie [23]	<p>Aufnahme der Gutenberg Health Study (GHS) und DPV-Daten zum Typ 2 Diabetes Herausnahme der DETECT-Daten (keine zitierbare Originalpublikation) Herausnahme der KORA-Studie (kleine Stichprobe, alleinige Patientenbefragung)</p> <p>Studie (Autor) GHS [Raum et al = neue Literatur] Population n=1.124 DM1 und DM2 repräsentative Stichprobe Mainz Retinopathie (%) 21.7 Erblindung (%) k.A. Alter (Jahre) k.A. (35-74) Diabetesdauer (Jahre) k.A. HbA1c (%) 6.8</p> <p>Studie (Autor) DPV [Hammes et al = neue Literatur] Population 64.784 DM2, Teil einer prospektiven Registererfassung Retinopathie (%) 20.12 Erblindung (%) k.A. Alter (Jahre) 68.7 Diabetesdauer (Jahre) 9.2 HbA1c (%) 6.1</p>	<p>Für alle dargestellten Stichproben bestehen Restunsicherheiten, die tatsächliche Inzidenz und Prävalenz korrekt zu erfassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die 2.801 Versicherten der BKK-VW bildeten nur die Hälfte der Bevölkerung in Wolfsburg ab [27]. In der Laufzeit von 26 Monaten erfolgte für die große Mehrheit der 90% Versicherten nur eine einzige Untersuchung.</li> <li>- Für die 5.596 BKK-Versicherten wurde für 85.5% zwischen 2002 und 2004 nur eine Untersuchung dokumentiert [28]. Die Zahl wurde nicht in Relation der Menschen mit Diabetes gesetzt.</li> <li>- Für die DMP-Daten aus Nordrhein weisen die Autoren selbst darauf hin, dass der augenärztliche Untersuchungsanteil (441.515 von 503.885 mit Typ 2 Diabetes und 22.289 mit Typ 1 Diabetes) 2013 weiter abgenommen hat [22]. Auffällig ist die starke Zunahme junger Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer, selbst für die Patienten mit einer Diabetesdauer zwischen drei und sechs Jahren lag die Durchdringung bei nur 69.5%, sodass entsprechend höhere Raten angenommen werden müssen.</li> <li>- Es muss bezweifelt werden, dass die 8.784 dokumentierten die Kohorte der 18.891 Menschen mit Typ 1 Diabetes repräsentativ abbilden [25]. Inzwischen sind auch die prospektiv erfassten DPV-Daten zum Typ 2 Diabetes publiziert und sollten konsequenterweise aufgenommen werden [Hammes et al.=neue Literatur]. Auch hier muss berücksichtigt werden, dass von 195.145 nur 64.784 in die Analyse eingeschlossen wurden, entsprechend der Rate der dokumentierten Netzhautbefunde. [Hammes HP, et al DPV Initiative—German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. PLoS One. 2015; 10(7)]</li> <li>- Die DETECT-Studie stellt eine von Pfizer finanzierte Stichprobe dar, die für 55.518 Besucher in Hausarztpraxen erhoben wurde [29]. Allerdings sind die Daten über die mikrovaskulären Komplikationen der 8.188 mit Typ 2 und 277 mit Typ 1 Diabetes lediglich als Kongress-Abstract publiziert [30]. Weil der Anteil der Netzhaut-Untersuchungen für den unabhängigen Leser nicht nachvollzogen werden kann, sollten diese Daten nicht in einer NVL zitiert werden. Diese Erfassungen sind in der Rekrutierung von der aktiven Inanspruchnahme der Versorgungsstrukturen oder Gesundheitsprogramme abhängig. Hilfreich wäre ein entsprechender Hinweis auf die wahrscheinliche Unterschätzung der tatsächlichen Rate in Folge des Studiendesigns.</li> <li>- Die Problematik wird aus den Daten der KORA-Studie deutlich, die ohne eine Versorgungs-zentrierten Erfassung eine jährliche Augenuntersuchung bei nur 63% der 149 befragten Menschen mit Typ 2 Diabetes fand [23]. In wieweit die Rate von 13% als Ergebnis einer Patientenbefragung aber als Zahl in einer Tabelle zur Epidemiologie in einer NVL-Tabelle auftauchen sollte, müssten deren Autoren angesichts der kleinen Stichprobe wirklich stark hinterfragen. Demgegenüber kommt die GHS dem Anspruch einer repräsentativen Stichprobe (Einwohner Stadt Mainz und Landkreis Mainz-Bingen, Alter: 35 bis 74 Jahren, Recruitment efficacy proportion: 55.5%, Recrutable cooperation proportion: 70,0%) am nächsten. Die Populationsstudie untersuchte vorwiegend Menschen mit Typ 2 Diabetes (94%) mittels 30° und 45° Fotografie. Durch die Methodik (keine Pupillenerweiterung) wird die Rate an diabetischer Retinopathie vermutlich noch unterschätzt. Allerdings wurde die Definition einer Visus-bedrohenden Makulopathie recht niederschwellig gewählt (einzelnes Mikroaneurysma ohne Visusminderung).</li> </ul> <p>Raum P et al: Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. PLoS One. 2015;</p>	Die DPV-Studie und die GHS-Studie wurden mit ihren Limitationen in das Kapitel aufgenommen. Bei der KORA-Studie wurden die Limitationen ergänzt.

## Anhang 4.2 Kommentare zu Kapitel 2.1 Symptome

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Stoffwechselverbesserungen bergen das Risiko...	Hinzufügen: Bei Absenkung eines lange Zeit vorbestehenden HbA1c > 12% durch Intensivierung der Insulinzufuhr um >3%-Punkte innerhalb von 3 Monaten steigt das Risiko der Progression einer Retinopathie um das 5-12-fache (Gibbons 2015). Das gilt auch für eine derartige HbA1c-Absenkung durch bariatrische Chirurgie (Murphy 2015). Dementsprechend muss die Netzhaut viel engmaschiger (monatlich ?!) kontrolliert werden als bei stabilem HbA1c-Verlauf.	Gibbons CH et al., Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. Brain 2015;138:43-52 Murphy R et al. Progression of diabetic retinopathy after bariatric surgery. Diabet Med 2015 Feb 16 doi: 10.1111/dme.12727 (Epub ahead of print)  Als weiteren Beleg für meine Kommentierung möchte ich noch auf eine Untersuchung hinweisen, die u.a. von Prof. Hammes durchgeführt und als Abstract publiziert wurde: Hermann JM, Hammes HP, Rami-Merhar B, Rosenbauer J, Schütt M, Siegel E, Holl RW. HbA1c-Mittelwert und Hba1c-Variabilität sind unabhängige Risikofaktoren für die diabetische Retinopathie- eine Analyse von 35891 Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus aus der DPV Datenbank. Abstr. P234; Diabetologie&Stoffwechsel 2014;9:S66.	Die Thematik wurde ergänzt, die Studie von Gibbons et al mit ihren Limitationen aufgenommen. Die Diskussion der bariatrischen Chirurgie wird als zu spezifisch für die NVL gehalten. Zudem müssten dazu weitere Studien aufgenommen werden.
	Wird eine Kataraktextraktion notwendig, besteht beim Diabetiker ein erhöhtes Risiko postoperativer Komplikationen. Dies schließt intraokulare Infektion (Endophthalmitis) und die Ausbildung eines Makulaödems bei Pseudophakie ein. Entsprechend sind Massnahmen für Prävention und Nachsorge zu berücksichtigen.	Doft BH, Wisniewski SR, Kelsey SF, Fitzgerald SG; Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Diabetes and postoperative endophthalmitis in the endophthalmitis vitrectomy study Arch Ophthalmol. 2001 May;119(5):650-6.  Eriksson U, Alm A, Bjärnhall G, Granstam E, Matsson AW. Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Mar;249(3):349-59.	keine Änderung: Die Thematik ist zu spezifisch für eine NVL.

## Anhang 4.3 Kommentare zu Kapitel 2.2 Risikofaktoren

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Eine Dyslipidämie ist kein Risikofaktor einer diabetischen Retinopathie. In einer internationalen Fall-Kontroll-Studie mit 2 535 Diabetes-Typ-2-Patienten war eine Retinopathie nach Adjustierung für Glukose- und Blutdruck- kontrollen nicht mit erhöhten Triglyceriden bzw. niedrigerem HDL-Cholesterin assoziiert [65].	Obwohl sich eine Assoziation zwischen Retinopathie und Dyslipidämie in der Meta-Analyse der Kohortenstudien zeigt [Das et al = neue Literatur], fand sich in interventionellen Studien bisher kein Hinweis auf einen generellen Nutzen für die Inzidenz und Progression der Retinopathie. Es ist nicht ausgeschlossen, dass sich ein Effekt möglicherweise auf einzelne Subgruppen beschränkt [Chew et al = neue Literatur].	Die Aussage ist in der Entwurfsfassung zu hart. Es wird auf eine einzelne multizentrische Registerstudie verwiesen, die zwar mit 2.535 Patienten eine gewisse Größe aufwies, allerdings die Assoziation zu mikrovaskulären Komplikationen allein nach Aktenlage hergestellt hat. Die aktuelle Meta-Analyse von Das et al. stellt zweifelsfrei als systematischer Review und Metaanalyse die höherwertige Evidenz zur Verfügung, die hier referenziert werden sollte. In der Zusammenschau aller Studien ist zwar ein klarer Zusammenhang für die Lipid-Parameter in Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sichtbar. Die Meta-Analyse der prospektiven Interventionsstudien findet keinen Hinweis auf einen allgemeinen Nutzen einer medikamentösen Therapie. Die aktuellen Daten der ACCORD-Studie weisen darauf hin, dass möglicherweise nur einzelne Subgruppen (milde Retinopathie) von einer Therapie mit Fibraten profitieren. Stimmt diese Hypothese, wäre es nicht verwunderlich, dass in der Auswertung aller Retinopathie-Stadien kein allgemeiner Nutzen sichtbar wird. Das R, Kerr R, Chakravarthy U, Hogg RE. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ophthalmology. 2015 S0161-6420(15)00461-3 doi: 10.1016/j.ophtha.2015.05.011 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150053">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26150053</a> Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, Genuth S, Goff DC, Leiter LA, Ismail-Beigi F, Ambrosius WT; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in	Die Metaanalyse von Das et al 2015 wurde aufgenommen.

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
		persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. Ophthalmology. 2014 Dec;121(12):2443-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172198">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25172198</a>	

#### Anhang 4.4 Kommentare zu Kapitel 3 Untersuchung und allgemeine Behandlungsstrategien

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
	Hinzufügen: das Screening auf diabetische Retinopathie kann auch mittels nicht-mydratischer Fundusfotografie erfolgen.	Mizrachi et al. Evaluation of diabetic retinopathy screening using a non-mydratic retinal digital camera in primary care settings in south Israel. Int Ophthalmol 2014;34:831-837	Keine Änderung (Gründe u.a.: fehlende Vergleichsstudien, Fundusfotografie der peripheren Netzhaut sehr aufwendig und teuer, Non-mydratik-Fotografie stellt nur den hinteren Augenpol ausreichend genau dar)
<ul style="list-style-type: none"> <li>die binokulare Untersuchung der Netzhaut bei dilatierter Pupille, um auch die peripheren Netzhautanteile genau beurteilen zu können, umfassen.</li> </ul> Expertenkonsens	<p>Aus Evidenzsicht ist m.E. die klinische Untersuchung versus des Studien-Standards 7-Feld ETDRS Fotografie nicht eindeutig besser als hochwertige nicht-mydratische bzw. mydratische Bildgebungsverfahren, siehe beispielhafte Literatur rechts. Durch vollständiges Weglassen der entsprechenden technischen Verfahren in der Leitlinie wird die bestehende Evidenz nicht korrekt dargestellt.</p> <p>Zumindest ein Hinweis auf die Möglichkeiten entsprechender technischer Verfahren (auch nicht-mydratisch) erscheint mir angemessen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:                      Zusätzlicher kurzer erläuternder Text, der auf die Möglichkeiten aktueller, eventl. auch nicht-mydratischer Bildgebung hinweist. Siehe entsprechende Formulierungen beispielsweise in den preferred practice patterns der AAO (AAO 2014, S.9, S.13, S.26) und umfangreiche laufende Programme in UK. So formuliert die AAO evidenzbasiert funduskopisches und fotografisches Screening gleichwertig bei Personen, die keine etablierte Retinopathie haben: S. 26 AAO 2014: „The care process for diabetic retinopathy includes a medical history, a regular ophthalmologic examination or screening of high quality retinal photographs of patients who have not had previous treatment for diabetic retinopathy or other eye disease and regular follow-up: III; Good; Strong“</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airle House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Ophthalmology. 1991 May;98(5 Suppl):786-806. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062513">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062513</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>Kernt M, Hadi I, Pinter F, Seidensticker F, Hirneiss C, Haritoglou C, Kampik A, Ulbig MW, Neubauer AS. Assessment of diabetic retinopathy using nonmydratic ultra-widefield scanning laser ophthalmoscopy (Optomap) compared with ETDRS 7-field stereo photography. Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):2459-63. Online verfügbar unter: <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507573/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3507573/</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>American Academy of Ophthalmology (AAO). Preferred practice pattern: diabetic retinopathy. 2014 Available from: <a href="http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014">http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>Gov.UK. Diabetic eye screening programme overview. Online Übersicht des in UK umgesetzten Screening-Programmes verfügbar unter: <a href="https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/diabetic-eye">https://www.gov.uk/topic/population-screening-programmes/diabetic-eye</a>. Kameras: <a href="https://www.gov.uk/government/publications/diabetic-eye-screening-approved-cameras-and-settings/diabetic-eye-screening-guidance-on-camera-approval">https://www.gov.uk/government/publications/diabetic-eye-screening-approved-cameras-and-settings/diabetic-eye-screening-guidance-on-camera-approval</a> (Links überprüft 20.07.2015)</li> </ul>	Keine Änderung (Gründe u.a.: fehlende Vergleichsstudien, Fundusfotografie der peripheren Netzhaut sehr aufwendig und teuer, Non-mydratik-Fotografie stellt nur den hinteren Augenpol ausreichend genau dar)

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
	S, 27 AAO 2014: "an annual dilated eye exam or screenings using fundus photography to detect the onset of diabetic retinopathy: II++; Good; Strong"		
Bei der Netzhautuntersuchung überprüft man zur Stadieneinteilung der Fundusveränderungen (siehe Kapitel 1.1) zunächst, ob keine Retinopathie, eine nichtproliferative Retinopathie (NPDR) oder eine proliferative diabetische Retinopathie (PDR) vorliegt [69]. Bei einer NPDR wird dann in eine milde, eine mäßige und eine schwere NPDR unterschieden. Bei Vorliegen einer Retinopathie wird im Anschluss daran differenziert, ob eine diabetische Makulopathie (Ischämie oder Ödem) ohne oder mit Foveabeteiligung vorliegt oder diese nicht besteht.	Ergänzung im Anschluss an den Absatz  ...nicht besteht. Periphere Netzhautveränderungen, die nur mittels Pupillenerweiterung sichtbar sind, können ein Hinweis auf ein erhöhtes Progressionsrisiko sein [Silva et al = neue Literatur].	Für die Beurteilung der Netzhautperipherie ist nicht allein die größere Sensitivität entscheidend, periphere Ischämie oder Proliferationen zu identifizieren. Silva PS, Cavallerano JD, Haddad NM, Kwak H, Dyer KH, Omar AF, Shikari H, Aiello LM, Sun JK, Aiello LP. Peripheral Lesions Identified on Ultrawide Field Imaging Predict Increased Risk of Diabetic Retinopathy Progression over 4 Years. <i>Ophthalmology</i> . 2015 May;122(5):949-56. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.01.008. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704318">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704318</a>	Die Studie von Silva et al und ein Halbsatz zu den peripheren Netzhautveränderungen wurde ergänzt.

#### Anhang 4.5 Kommentare zu Kapitel 4 Kontrollintervalle

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
	Hinzufügen: bei Absenkung des HbA1c um > 3% Punkte pro 3 Monate ist kurzfristige Netzhautkontrolle erforderlich	Gibbons CH et al., Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. <i>Brain</i> 2015;138:43-52 Murphy R et al. Progression of diabetic retinopathy after bariatric surgery. <i>Diabet Med</i> 2015 Feb 16 doi: 10.1111/dme.12727 (Epub ahead of print)  Als weiteren Beleg für meine Kommentierung möchte ich noch auf eine Untersuchung hinweisen, die u.a. von Prof. Hammes durchgeführt und als Abstract publiziert wurde: Hermann JM, Hammes HP, Rami-Merhar B, Rosenbauer J, Schütt M, Siegel E, Holl RW. HbA1c-Mittelwert und Hba1c-Variabilität sind unabhängige Risikofaktoren für die diabetische Retinopathie- eine Analyse von 35891 Patienten mit Typ-1 Diabetes mellitus aus der DPV Datenbank. <i>Abstr. P234; Diabetologie&amp;Stoffwechsel</i> 2014;9:S66.	Keine Änderung: Die Arbeit zur HbA1c Variabilität ist ungeeignet, um das Phänomen des „euglycemic reentry“ zu erfassen.
Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall • bei bekanntem geringem Risiko (= kein ophthalmologisches Risiko und kein allgemeines Risiko) zwei Jahre; • für alle anderen Risikokonstellationen ein Jahr betragen.	keine	Nur Kommentierung: ich bin sehr, sehr glücklich, dass hier endlich mit mehr Vernunft agiert wird. In der täglichen Praxis scheitert die Vorstellung der PatientInnen beim Augenarzt/der Augenärztin nicht selten daran, dass keine Termine verfügbar sind. Die Fokussierung auf Risikopersonen und die entsprechende Adaptierung der Kontrollintervalle sind nach meiner Wahrnehmung ein ganz großer Fortschritt	./.

## Anhang 4.6 Kommentare zu Kapitel 5.1 Hausärztliche/internistische Therapie

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
	<p>Empfehlung 5-2 (unter internistische Therapie) Bei bestehender diabetischer Retinopathie kann ein Progress durch Gabe von Fenofibrat verlangsamt werden.</p> <p>Evidenzgrad 1- (2 gute RCT's, da aber nicht primärer EP höheres statistisches Risiko)</p> <p>Empfehlungsgrad B</p>	<p>Fenofibrat ist in Deutschland zur Therapie erhöhter Triglyzeride zugelassen. Zwei große RCT's konnten einen Nutzen von Fenofibrat zur Verhinderung der Progression der Retinopathie nachweisen. In der FIELD-Studie mit 9.795 Probanden mit Diabetes und ohne Statin-Therapie reduzierte die Gabe von Fenofibrat das Risiko einer Laser-Therapie um 31% (HR 0,69; 95% CI 0,56-0,84, p&lt;0,0005) (Keech AC et al. Lancet. 2007;370:1687). In der ACCORD-Studie mit 5518 Probanden mit Diabetes und unter Statin-Therapie reduzierte Fenofibrat das Risiko einer Retinopathie-Progression um 40% (HR 0,60; 95% CI 0,42-0,87, p=0,006), veränderte allerdings nicht die Rate der Neumanifestationen (The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group- N Engl J Med 2010; 363:233). Fenofibrat ist für die Indikation Retinopathie in Deutschland nicht zugelassen; bei normalen Triglyzeridspiegeln würde die Substanz somit off label verordnet.</p>	<p>Keine Änderung: Evidenzlage nicht ausreichend überzeugend, um Off-Label Use von Fenofibrat in die Leitlinie aufzunehmen.</p>

## Anhang 4.7 Kommentare zu Kapitel 5.2.3.2 Makulaödem mit Foveabeteiligung

### Thema VEGF-Inhibitoren allgemein

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
... wenn der morphologische Makulabefund einen positiven Effekt auf die Sehfähigkeit erwarten lässt ...	„[...] wenn der morphologische und/oder klinische Befund einen Erhalt oder eine Verbesserung der Sehfähigkeit erlaubt.“	Dieser Satz kann leicht missverstanden werden- nicht der morphologische Makulabefund bewirkt den positiven Effekt, sondern die Therapie.	Die Empfehlung wurde präzisiert.
Empfehlungsgrad	„[...] wenn der morphologische und/oder klinische Befund einen Erhalt oder eine Verbesserung der Sehfähigkeit erlaubt.“	Warum wurde trotz „LoE 1+“ nur eine „Empfehlung“ und keine „starke Empfehlung“ ausgesprochen?	Keine Änderung: eine sehr gute Evidenzlage führt nicht zwangsläufig zu einer "soll-Empfehlung", Nutzen-und Schadenabwägung erforderlich.
Auch im Vergleich zu Placebo zeigte die IVOM mit VEGF-Inhibitoren bei signifikant mehr Patienten eine moderate Sehverbesserung (RR 2,19 (95% KI 1,36-3,53)) und bei signifikant weniger Patienten eine moderate Sehverschlechterung (RR 0,28 (95% KI 0,13-0,59)).	Auch im Vergleich zu Placebo zeigte die IVOM mit VEGF-Inhibitoren bei signifikant mehr Patienten eine mindestens moderate Sehverbesserung (RR 2,19 (95% KI 1,36-3,53)) und bei signifikant weniger Patienten eine mindestens moderate Sehverschlechterung (RR 0,28 (95% KI 0,13-0,59)).	Beschrieben sind Veränderungen um größer/gleich 15 Buchstaben (ETDRS-Tafel). Damit handelt es sich jeweils um eine mindestens moderate Ausprägung der Veränderung.	Keine Änderung: es ist nicht möglich alle Details in der NVL darzustellen.



NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
<p>Nach Erfahrung der augenärztlichen Autoren zeigt sich dieser Behandlungseffekt auf die Sehschärfe in gleichem Ausmaß nicht nur nach monatlicher Medikamenteneingabe - wie in den Zulassungsstudien -, sondern auch nach bedarfsabhängiger Gabe entsprechend morphologischer Kriterien, die nach Initialtherapie mit mindestens vier Medikamenteneingaben appliziert werden. Durch die bedarfsabhängige Therapie wird die Anzahl der zur Erreichung eines Therapieerfolgs notwendigen Medikamenteneingaben eines VEGF-Inhibitors deutlich reduziert (erstes Jahr: ca. sieben bis acht, zweites Jahr: unter vier, drittes Jahr: unter drei). Langzeitdaten (fünf Jahre) liegen aus der entblindeten Verlängerung einer randomisierten Studie vor, in der Ranibizumab mit direkter Lasertherapie mit Ranimizumab und verzögerter Lasertherapie verglichen wurde. Hier erhielten die Patienten mit verzögerter Lasertherapie im Median neun Medikamenteneingaben im ersten Jahr, drei im zweiten Jahr, zwei im dritten Jahr, eine im vierten Jahr und keine im fünften Jahr [136]</p>	<p>Die Anzahl der zur Erreichung eines Therapieerfolgs notwendigen Medikamenteneingaben eines VEGF-Inhibitors kann im Vergleich zu fix monatlichen Gaben reduziert werden. Strategien, die eine Reduktion der Injektionsfrequenz erlauben können sind z. B. die bedarfsorientierte Behandlung anhand des funktionellen und/oder morphologischen Verlaufs oder ein individualisiertes fixes Behandlungsschema im Sinne eines „Treat&amp;Extend“. Die Zulassungsstudien VIVID und VISTA konnten ausserdem zeigen, dass Aflibercept injiziert alle 2 Monate (nach initial 5 monatlichen Injektionen) der fix monatlichen Behandlung vergleichbare Ergebnisse erbringt. Langzeitdaten (fünf Jahre) liegen aus der entblindeten Verlängerung einer randomisierten Studie vor, in der Ranibizumab mit direkter Lasertherapie mit Ranimizumab und verzögerter Lasertherapie verglichen wurde. Hier erhielten die Patienten mit verzögerter Lasertherapie im Median neun Medikamenteneingaben im ersten Jahr, drei im zweiten Jahr, zwei im dritten Jahr, eine im vierten Jahr und keine im fünften Jahr [136]</p>	<p>Diese Aussage spiegelt nicht das Design der Studien VIVID und VISTA wider: Aflibercept ist nicht nur in monatlichem Schema sondern auch in einem zweimonatlichen Schema nach anfänglich 5 monatlichen Injektionen untersucht worden.</p> <p>Das auf Basis des Aflibercept 2q8 Armes aus VIVID und VISTA zugelassene Anwendungsschema von Aflibercept führt ebenfalls nur zu acht Injektionen im ersten Jahr und damit zu einer deutlichen Reduktion der Injektionsfrequenz gegenüber monatlichen Injektionen.</p> <p>Das primäre Ziel der Therapie ist nicht die Reduktion der Injektionszahl sondern die Visusverbesserung bzw. der Visuserhalt. Alle Empfehlungen sollten sich zuerst an diesem Ziel ausrichten.</p>	<p>Keine Änderung: es ist nicht möglich alle Details in der NVL darzustellen.</p>
<p>Die Notwendigkeit der Wieder-/Weiterbehandlung wird durch Verlaufskontrollen des bestkorrigierten Visus, des OCT-Befundes und des Fundusbefundes, ggf. auch einer Fluoreszeinangiographie ermittelt (siehe auch Empfehlung 3-6). Auch unter intravitrealer Medikamenteneingabe ist eine Untersuchung der gesamten Netzhaut in den üblichen Intervallen erforderlich (siehe auch Empfehlung 3-3), die ggf. eine panretinale Laserkoagulation der peripheren Netzhaut nach sich ziehen kann (siehe Empfehlung 5-4 ff.). Bei der intravitrealen Medikamententherapie sind – zumindest während der ersten Monate und gegebenenfalls auch über Jahre – viele wiederholte Behandlungen erforderlich, d. h. häufige Arztbesuche und ein kumulatives Endophthalmitis-Risiko (bis zu 0,2 % Fälle pro Injektion) [78; 137-141].</p>	<p>Bei der intravitrealen Medikamententherapie sind – zumindest während der ersten Monate und gegebenenfalls auch über Jahre – viele wiederholte Behandlungen erforderlich. Diese sind im Allgemeinen sicher und gut verträglich, häufige Arztbesuche können aber eine Belastung für Patienten und Angehörige darstellen. [78; 137-141].</p>	<p>Begrifflichkeit „Wiederbehandlung“ unterstellt, dass es eine Behandlungsunterbrechung geben kann. Anhand welcher Kriterien soll diese Unterbrechung erfolgen? Im Rahmen eines Treat&amp;Extend-Behandlungsschemas wird auf Basis der genannten Untersuchung auch die Verlängerung bzw. Verkürzung der Injektionsintervalle bestimmt. Welche Intervalle sind dies? In Empfehlung 3-6 sind diese nicht weiter beschrieben. Diese Obergrenze stammt aus einer kleinen Phase II Studie (RESOLVE [140]). Hier traten insgesamt 2 Endophthalmitiden auf. Direkte Angaben über das Risiko/ Injektion liegen nicht vor. Allerdings wurden durchschnittlich 10,2 Injektionen je Patient der Ranibizumabgruppen verabreicht. Bei 102 Patienten entspricht dies einem Risiko von ca. 0,19%/ Injektion. Die anderen Literaturstellen bewerten das Risiko wie folgt: Zitat [137] gibt keine Zahlen über das kum. Endophthalmitisrisiko an Aus [138] geht ein Risiko von 0,08%/Injektion hervor. Zu beachten ist, dass einer der 7 beschriebenen Endophthalmitisfälle vor Injektion nicht nach dem Stand der med. Wissenschaft angemessen oberflä-</p>	<p>Keine Änderung: der Text ist korrekt und es ist nicht möglich alle Details in der NVL darzustellen</p>



NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
		<p>chendesinfiziert wurde.[139] ist eine Veröffentlichung von 2004. Damals wurden nur off label Präparate injiziert, die Desinfektion der Augenoberfläche mit PVP-Iod war kein Standard. Zu beachten ist ebenfalls, dass hier nicht immer zwischen Endophthalmitiden und Pseudoendophthalmitiden unterschieden wurde. Eine Pseudoendophthalmitis kommt allerdings -aufgrund seiner kristallinen Struktur- nach Injektion von Triamcinolonacetonid gehäuft vor (wird auch bestätigt von [141]). Da in dieser Studie der allergrößte Anteil von Patienten mit Triamcinolon behandelt wurde, ist davon auszugehen, dass die Inzidenz von Endophthalmitiden/ Pseudoendophthalmitiden höher lag als dies für die zugelassenen VEGF-Inhibitoren Aflibercept oder Ranibizumab zu erwarten wäre. [141] gibt für Ranibizumab ein kumulatives Risiko von 0.032%, und für Bevacizumab von 0.074% an.In RESTORE (Zitat 78) trat über 3 Jahre keine Endophthalmitis auf. Zusätzlich liegen aus i.R. der Versorgungsleitlinie nicht zitierten großen Studien noch die folgenden Daten vor:In VIVID und VISTA traten über 2 Jahre ebenfalls keine Endophthalmitiden auf (Jahr 3 ist noch nicht veröffentlicht).In DRCRnet Protocol T trat während des 1. Jahres keine Endophthalmitis in einem Studienaue auf.In RISE und RIDE traten über 3 Jahre 0,06% Endophthalmitiden/Injektion auf.In DRCRnet Protocol I traten über 5 Jahre 0,04-0,06% Endophthalmitiden/Injektion auf.Zusammenfassend, ist die alleinige Angabe der Obergrenze von 0,2%/Injektion als kumulatives Endophthalmitisrisiko in diesem Zusammenhang stark verzerrend, da diese Zahl aus einer vergleichsweise kleinen Einzelstudie stammt und das kumulative Risiko für Endophthalmitiden nach Behandlung mit VEGF-Inhibitoren in größeren Studien und systematischen Reviews deutlich geringer ist.</p>	

Gültigkeit abge...

## Thema VEGF-Inhibitoren: Off-Label Use

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Die VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab (Stand Juni 2015) sind für die Behandlung des diabetischen Makulaödem zugelassen [142; 143]. Bei der Anwendung von Bevacizumab handelt es sich um einen Off-Label-Use. Hierfür müssen die folgenden Kriterien beachtet werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch.	„Verwendet, aber nicht zugelassen, wird auch Bevacizumab.“		Keine Änderung: der Text ist korrekt
Für alle drei Substanzen gibt es Studien mit Nutzen-Nachweis sowie ein sich nicht unterscheidendes günstiges Nutzen-Risiko-Profil [144]. Damit sind zwei der drei Off-label-Konditionen erfüllt. In Bezug auf den dritten Punkt ist anzumerken, dass sich die Kosten der drei Substanzen extrem unterscheiden. Dies mag auch der Grund sein, dass 2015 die WHO im Gegensatz zu Ranibizumab und Aflibercept das Bevacizumab als Ophthalmikum zum Bestandteil der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel erklärt hat [145].	„Für alle drei Substanzen gibt es Studien mit Nutzen-Nachweis sowie ein sich nicht wesentlich unterscheidendes günstiges Risiko-Profil. Im direkten Substanzvergleich erleben mit Bevacizumab oder Ranibizumab behandelte Patienten eine signifikant geringer ausgeprägte Besserung der Sehschärfe als unter Therapie mit Aflibercept. Dies ist vor allem bei Patienten ab moderat eingeschränkter Ausgangssehschärfe der Fall. Die Wirkung auf das Makulaödem ist im direkten Vergleich unter Bevacizumab signifikant geringer ausgeprägt als unter Aflibercept oder Ranibizumab, lediglich bei Patienten mit geringfügig eingeschränkter Sehschärfe sind die funktionellen –nicht aber die morphologischen- Ergebnisse unter Bevacizumab vergleichbar.“	<p>Diese Aussage spiegelt die Ergebnisse der zitierten Studie nicht korrekt wider: Die zitierte Studie (Protokoll-T) hat gerade gezeigt, dass Bevacizumab bezogen auf den morphologischen Effekt beiden zugelassenen Substanzen unterlegen ist. Bezogen auf die Funktion (Sehschärfe) ist Bevacizumab Aflibercept unterlegen, solange kein Ceilingeffekt vorliegt, d.h. die max. Auflösungsfähigkeit der Fovea das obere Limit des Sehschärfegewinns bestimmt.</p> <p>Die Kriterien sind hier nicht korrekt wiedergegeben: Der dritte Punkt bezieht sich auf die Verfügbarkeit von zugelassenen Alternativen, nicht auf die Kosten. Hier liegt ein Widerspruch innerhalb der Leitlinie vor: Auf Seite 6 steht „Ökonomische Aspekte wurden in den Leitlinien-Empfehlungen nicht berücksichtigt.“</p> <p>Bevacizumab steht seit 2013 auf der WHO Liste, ein Antrag, es durch Ranibizumab zu ersetzen wurde 2015 abgelehnt. Zur Wertigkeit von Aflibercept liegt derzeit keine Stellungnahme der WHO vor, sodass es hier nicht in einen Gegensatz zu Bevacizumab gesetzt werden sollte.</p>	Der Satz wurde ergänzt zu: „Für alle drei Substanzen gibt es Studien mit Nutzen-Nachweis sowie ein sich für die Gesamtpopulation mit Diabetes nicht wesentlich unterscheidendes günstiges Nutzen-Risiko-Profil [150].“
Ein „Off-Label-Use“ ist gemäß oben stehender Definition nur bei schwerwiegenden Erkrankungen zulässig, wenn es keine Behandlungsalternative gibt. Nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse muss die begründete Aussicht bestehen, dass die Behandlung zu einem Erfolg führt. Darüber hinaus besteht eine besondere Aufklärungsverpflichtung. Die Patientinnen/Patienten sind auf den Umstand des „Off-Label-Use“ und die daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.	s.o.	Richtiger: ... wenn es keine „zugelassene“ Behandlungsalternative gibt ...	Keine Änderung, diese Einschränkung lässt sich aus dem Nikolausurteil nicht ziehen.

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
<p>Die VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab (Stand Juni 2015) sind für die Behandlung des diabetischen Makulaödem zugelassen [142; 143]. Bei der Anwendung von Bevacizumab handelt es sich um einen Off-Label-Use. Hierfür müssen die folgenden Kriterien beachtet werden: (1) nachgewiesene Wirksamkeit, (2) günstiges Nutzen-Risiko-Profil, (3) fehlende Alternativen – Heilversuch.                      Für alle drei Substanzen gibt es Studien mit Nutzen-Nachweis sowie ein sich nicht unterscheidendes günstiges Nutzen-Risiko-Profil [144]. Damit sind zwei der drei Off-label-Konditionen erfüllt.</p>	<p>Erster Absatz unverändert.                      Für alle drei Substanzen gibt es Studien mit Nutzen-Nachweis sowie ein sich nicht unterscheidendes günstiges Nutzen-Risiko-Profil [144]. Damit sind zwar zwei der drei Off-label-Konditionen erfüllt, jedoch ist aufgrund des Vorhandenseins von zugelassenen Alternativen, das kumulativ anzuwendende dritte Kriterium nicht erfüllt. Grundsätzlich ist demnach ein off-label use von Bevacizumab nicht gerechtfertigt.</p>	<p>Im Textentwurf finden sich eindeutige Aussagen hinsichtlich der Erfüllung von Kriterien (1) und (2) für einen off-label-use von Bevacizumab. Jedoch fehlt eine eindeutige Aussage hinsichtlich des Erfüllungsstatus des Kriteriums (3). Dies muss im Rahmen der Vollständigkeit im Text erscheinen, ansonsten würde sich dem Leser der Kern des einschlägigen BSG-Urteils (19.03.2002) gerade nicht erschließen.                      Darüber hinaus sollte im Anschluss nochmals hervorgehoben werden, dass ein off-label-use ausschließlich unter der Bedingung stattfinden kann, dass alle Kriterien erfüllt sind.</p>	<p>Keine Änderung: Das Thema Off-Label-Use sollte jeder Arzt kennen, eine zusätzlich Erläuterung scheint nicht erforderlich.</p>
<p>In Bezug auf den dritten Punkt ist anzumerken, dass sich die Kosten der drei Substanzen extrem unterscheiden. Dies mag auch der Grund sein, dass 2015 die WHO im Gegensatz zu Ranibizumab und Aflibercept das Bevacizumab als Ophthalmikum zum Bestandteil der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel erklärt hat [145].</p>	<p>Löschen</p>	<p>Wie oberen Absatz beschrieben, fehlt im Text eine eindeutige Aussage hinsichtlich des Erfüllungsstatus des Kriteriums (3). Stattdessen werden unter diesem Kriterium die Kosten der Präparate angesprochen, die sich extrem unterscheiden würden. Aus der Sicht des Kommentierenden ist solch ein Vorgehen nicht nachvollziehbar, da die Kosten der Präparate, den Erfüllungsstatus des Kriteriums (3) nicht betreffen.                      Zudem widersprechen die im Abschnitt gemachten Angaben zu den Kosten, den in der Einführung festgesetzten Grundsätzen der Leitlinienempfehlungen, wonach: „Ökonomische Aspekte in den Leitlinien-Empfehlungen nicht berücksichtigt wurden (vgl. S. 6)“                      Darüber hinaus spekulieren die Autoren über die Ursachen warum sich Bevacizumab und nicht Ranibizumab oder Aflibercept auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel befindet. Diese Informationen betreffen wiederum nicht Kriterium 3 für einen off-label-use von Bevacizumab und sind deshalb nicht sachdienlich.</p>	<p>Keine Änderung: spekuliert wird nicht über ökonomische Aspekte, sondern über die WHO-Entscheidung</p>

Gültigkeit abgelaufen

## Thema Sondervotum der DEGAM inkl. Begründung

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Sondervotum DEGAM	streichen	<p>Letzten Endes hat natürlich jede Fachgesellschaft ihre eigenen Äußerungen zu verantworten. Es ist jedem überlassen, Sonderwege zu gehen und so auch evtl. sogar einmal irren zu dürfen.</p> <p>Die Hervorhebung an dieser Stelle lässt Außenstehende des Prozesses vermuten, dass die Kollegen der anderen Fachrichtung eine zugelassene Therapie grundsätzlich in Frage stellen. Das ist nicht nur unverständlich, sondern lenkt von konkreten inhaltlichen Argumenten zur Medikamentensicherheit ab, die in dem Sondervotum fehlen. Letzten Endes handelt es sich um ein Vergehen, wenn - wie von den DEGAM-Autoren gefordert - entgegen der allgemeinen Aufklärungspflicht eine wirksame Behandlungsmöglichkeit nicht angeboten werden sollte. Mittlerweile sind Daten aus mehrjährigen Studien publiziert, die ein zuverlässiges Risk-Benefit-Assessment erlauben. Die Cochrane-Reviews unabhängiger Autoren sind hier - auch in den anstehenden Aktualisierungen - unmissverständlich.</p>	Das Sondervotum und dessen Begründung wurden von der DEGAM überarbeitet.
Sondervotum der DEGAM	Streichung des Sondervotums	<p>Das Sondervotum und dieser Begründungstext zeigen große Vorbehalte der DEGAM gegenüber der IVOM bei diabetischem Makulaödem, obwohl es sich dabei um eine Therapie mit eindeutiger Verbesserung der funktionellen Ergebnisse für die Sehfunktion der Betroffenen handelt, die durch hochkarätige Studien einschließlich der Zulassungsstudien von Lucentis und Eylea belegt ist. Den Lesern wird durch die zweite Hälfte des 3. Satzes und den 4. Satz der DEGAM-Begründung (oben mit rot markiert) suggeriert, dass es sich bei der in Deutschland üblichen IVOM des diabetischen Makulaödems um eine gefährliche und fragwürdige Therapie handelt. Dieser Eindruck wird noch dadurch verstärkt, dass schon im Kapitel 3 „Untersuchung und allgemeine Behandlungsstrategien“ in den ersten zwei Absätzen der Langversion die Grenzen der augenärztlichen Therapien mehr als kritisch beschrieben werden. Insofern ist die oben markierte Passage des DEGAM-Sondervotums für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) nicht akzeptabel. Da rein formal gesehen die DEGAM ihre überaus kritische Sicht des Themas jetzt in der Begründung eines Sondervotums artikulieren kann, die DOG ihren Standpunkt aber nicht, empfehlen wir dringend, dass die DEGAM zumindest auf diese strittige Passage der Begründung des Sondervotums verzichtet.</p>	Das Sondervotum und dessen Begründung wurden von der DEGAM überarbeitet.
Sondervotum der DEGAM		<p>Laut Protokoll der 3. Sitzung haben 100% (3/3) der stimmberechtigten Fachgesellschaftsvertreter für den Empfehlungsgrad „Empfehlung“ gestimmt, ein Vertreter hat sich enthalten.</p> <p>Entsprechend ÄZQ-Methodik zählen Enthaltungen zur Grundgesamtheit und werden als Nicht-Zustimmung gewertet. Enthaltungen aufgrund eines Interessenkonfliktes oder aufgrund selbst eingeschätzter mangelnder Fachkompetenz bei hochspeziellen Fragestellungen werden von der Grundgesamtheit abgezogen.</p> <p>Ersteres war bei Empfehlung 5-10 nicht der Fall, weil ansonsten die Abstimmung 75% (3/4) ergeben hätte.</p> <p>Im Falle eines Interessenkonfliktes hätte ein anderer Vertreter der entsprechenden Fachgesellschaft abstimmen können, es sei denn, dass auch dieser einen Interessenkonflikt gehabt hätte. Dann wäre eine doppelte Abstimmung protokolliert worden.</p> <p>Demnach müsste sich bei der Abstimmung der Empfehlung 5-10 eine Fachgesellschaft aufgrund selbst eingeschätzter mangelnder Fachkompetenz enthalten haben. Dann ist allerdings nicht nachvollziehbar, wie die DEGAM abgestimmt hat. Wenn sie sich bei der konsentierten Empfehlung wegen mangelnder Fachkompetenz enthalten hat, dann kann sie keine Sondervotum abgeben. Wenn sich eine andere Fachgesellschaft bei der konsentierten Empfehlung enthalten hat, dann hätte die DEGAM zwei Voten abgegeben.</p> <p>Aus welcher Evidenz leitet sich das Sondervotum ab? Die Begründung ist wissenschaftlich nicht nachvollziehbar. Bitte um Erläuterung/Klarstellung.</p>	Das Protokoll stellt den Stand direkt nach der Sitzung dar und wurde nachträglich nicht mehr geändert. Die mündliche Absprache, dass eine Korrektur der Stimmabgabe der DEGAM noch möglich ist, wurde nicht in das Protokoll aufgenommen.
Sondervotum der DEGAM und Begründung.	löschen	<p>Der Kommentierende stellt mit großer Verwunderung das Sondervotum der DEGAM zur intravitrealen Medikamentengabe von VEGF-Inhibitoren als „kann“- Empfehlung fest. Diese steht der Einschätzung der übrigen beteiligten Fachgesellschaften bzw. Organisationen gegenüber, die auf Grundlage der verfügbaren Evidenz (LoE: 1+) zu einer „sollte“ Empfehlung gelangen. Aus der Sicht des Kommentierenden ist es nicht nachvollziehbar, wie auf Basis einer offensichtlich identischen Evidenzgrundlage, die DEGAM zu einer abweichenden Einschätzung gelangt. Als Begründung gibt die DEGAM an, dass die Indikation für die intravitreale Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor strenger gestellt werden müsse, insbesondere mit Blick auf: „die Abwägung von Nutzen und Risiken der Behandlung in Anbetracht dessen, dass die Behandlung nicht ohne Risiken ist und in der Behandlungsrealität selten dem Setting der Studienprotokolle entspricht.“ Diese Forderung ist insoweit nicht nachvollziehbar, dass diese Frage des positiven Nutzen-Risikoverhältnisses zentral für die arzneimittelrechtliche Zulassung ist und so die von der DEGAM gestellte Frage für die beiden zugelassenen VEGF-Inhibitoren durch die Zulassungsbehörden geprüft und bereits positiv beantwortet wurde. Diese positiven Voten zur Nutzen-Risiko-Abwägung der VEGF-Inhibitoren gibt es naturgemäß nur für die zugelassenen Arzneimittel Ranibizum-</p>	Das Sondervotum und dessen Begründung wurden von der DEGAM überarbeitet.

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
		<p>ab bzw. Aflibercept. Des Weiteren bleibt aus den Ausführungen der DEGAM unklar inwieweit, „die Behandlung [...] in der Behandlungsrealität selten dem Setting der Studienprotokolle entspricht“. Hierzu sei darauf verwiesen, dass das IQWiG im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Aflibercept (Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems) die Zulassungsstudien (bzw. -protokolle) von Aflibercept (VISTA, VIVID) bzw. Ranibizumab (RESTORE, REVEAL) umfassend bewertet hat. Das Institut kommt dabei im Rahmen der eigenen rigiden Methodik zum Urteil, dass (i) die Behandlung in diesen Studien der zugelassenen Dosierung und Art der Anwendung dieser Arzneimittel entspricht und (ii) von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden kann (IQWiG Bericht 263). Sollten also in der Behandlungsrealität tatsächlich von der Zulassung abweichende Anwendungen praktiziert werden, muss dies kritisch hinterfragt werden und darauf hingewiesen werden, dass eine zulassungskonforme Dosierung und Art der Anwendung in der Praxis sichergestellt werden muss. Darüber hinaus ist zu fordern, dass die DEGAM die mutmaßlichen Abweichungen im Detail darlegt, in der die Behandlungsrealität nicht dem Setting der Studienprotokolle entsprechen würde. Als abschließende Begründung für Ihr Votum argumentiert die DEGAM, dass „wesentliche Informationen zum Gesamtnutzen dieser Therapie sowie einem potentiellen Gesamtschaden auch bei Übertherapie einer durch Screening induzierten Maßnahme derzeit noch nicht abschätzbar sind.“ Vor dem Hintergrund der vorliegenden Evidenz (LoE 1+), der arzneimittelrechtlichen Zulassung und dem Votum der übrigen beteiligten Fachgesellschaften ist diese Begründung wiederum nicht nachvollziehbar. Denn zum jetzigen Zeitpunkt lassen sich auf Basis der vorliegenden Evidenz durchaus belastbare Aussagen zum Nutzen-Schaden-Verhältnis treffen, wenngleich diese einen potenziellen „zukünftigen“ Gesamtnutzen bzw. Gesamtschaden möglicherweise noch nicht vollständig abbilden können. Dieser noch fehlende Teil am Wissen um den zukünftigen „Gesamtnutzen/ schaden“ lassen es nicht gerechtfertigt erscheinen, Patienten eine Behandlung mit derzeit vorliegendem positivem Nutzen-Schaden-Verhältnis vorzuenthalten bzw. die Empfehlung einer solchen Therapie herunterzustufen.</p>	
<p>Begründung der DEGAM für das Sondervotum.</p>	<p>Streichung des Sondervotums</p>	<p>Das Sondervotum und dieser Begründungstext zeigen große Vorbehalte der DEGAM gegenüber der IVOM bei diabetischem Makulaödem, obwohl es sich dabei um eine Therapie mit eindeutiger Verbesserung der funktionellen Ergebnisse für die Sehfunktion der Betroffenen handelt, die durch hochkarätige Studien einschließlich der Zulassungsstudien von Lucentis und Eylea belegt ist. Den Lesern wird durch die zweite Hälfte des 3. Satzes und den 4. Satz der DEGAM-Begründung (oben mit rot markiert) suggeriert, dass es sich bei der in Deutschland üblichen IVOM des diabetischen Makulaödems um eine gefährliche und fragwürdige Therapie handelt. Dieser Eindruck wird noch dadurch verstärkt, dass schon im Kapitel 3 „Untersuchung und allgemeine Behandlungsstrategien“ in den ersten zwei Absätzen der Langversion die Grenzen der augenärztlichen Therapien mehr als kritisch beschrieben werden. Insofern ist die oben markierte Passage des DEGAM-Sondervotums für die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) nicht akzeptabel. Da rein formal gesehen die DEGAM ihre überaus kritische Sicht des Themas jetzt in der Begründung eines Sondervotums artikulieren kann, die DOG ihren Standpunkt aber nicht, empfehlen wir dringend, dass die DEGAM zumindest auf diese strittige Passage der Begründung des Sondervotums verzichtet.</p>	<p>Das Sondervotum und dessen Begründung wurden von der DEGAM überarbeitet.</p>
<p>Begründung der DEGAM für das Sondervotum</p>	<p>Vorgeschlagene Textänderung: Bitte um Klarstellung und ggf. Anpassung seitens der DEGAM.</p>	<p>Auf Basis welcher Kriterien sollte die Indikation gestellt werden?              Ist die DEGAM der Auffassung, dass die Indikation für die Anwendung strenger gestellt werden soll, als dies die EMA in ihrem Zulassungsbescheid angibt?</p> <p>Die EMA hat im Rahmen des Zulassungsverfahrens das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bestätigt.</p> <p>Woraus leitet die DEGAM das ab? Das zugelassene Anwendungsschema für Aflibercept basiert auf dem Aflibercept 2q8 Arm aus den Zulassungsstudien VIVID und VISTA. Das zugelassene Anwendungsschema für Ranibizumab basiert</p> <p>Das gilt für alle neu zugelassenen Therapien. Ist beabsichtigt, dass Innovationen in Zukunft erst dann zur weitverbreiteten Anwendung kommen, wenn sie nicht nur die Zulassung erhalten haben, sondern bereits mehrjährig in der Praxis erprobt wurden?              Dies würde dazu führen, dass einem nicht unerheblichen Anteil von Patienten bis dahin den bestätigten Nutzen der Therapie vorenthalten wird.</p> <p>Welcher Gesamtschaden könnte aus Sicht der DEGAM entstehen?              Woraus leitet die DEGAM eine potentielle Übertherapie ab?              Auf welche Screening-Maßnahme bezieht sich die DEGAM hier?</p>	<p>Das Sondervotum und dessen Begründung wurden von der DEGAM überarbeitet.</p>

## Thema Kortikosteroide

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Bei refraktärem oder fortgeschrittenem diabetischen Makulaödem war in einer systematischen Übersichtsarbeit die intravitreale Gabe mit Kortikosteroiden (Triamcinolonacetonid, Dexamethason-Implantat, Fluocinolone-acetonid-Implantat) im Vergleich zu keiner Behandlung mit einer leichten Verbesserung der Sehschärfe (eine oder mehr Zeilen), aber keiner signifikanten Verbesserung der Sehschärfe um drei oder mehr Zeilen verbunden [146]	Bei refraktärem oder fortgeschrittenem diabetischen Makulaödem war in einer systematischen Übersichtsarbeit die intravitreale Gabe mit Kortikosteroiden (Triamcinolonacetonid, Dexamethason-Implantat, Fluocinolone-acetonid-Implantat 500 µg) im Vergleich zu keiner Behandlung mit einer leichten Verbesserung der Sehschärfe (eine oder mehr Zeilen), aber keiner signifikanten Verbesserung der Sehschärfe um drei oder mehr Zeilen verbunden [146]. Die in Deutschland zugelassene Dosierung des Fluocinolone-acetonid-Implantats war nicht Gegenstand dieser Übersichtsarbeit. Aus den Phase III Studien zu Fluocinolone-acetonid 190 µg (=zugelassene Dosierung) ergab sich eine signifikante Sehverbesserung von >15 Buchstaben für 34% der Patienten mit chronischem DMÖ im Vergleich zu 13,4% in der Kontrollgruppe [150].	Die Quellenangabe [146] ist eine Metastudie zu den Steroiden, allerdings aus 2009. Es werden die Pearson-Studien herangezogen, d.h. Retisert-Daten, welches eine sehr viel höhere Dosierung (500µg) hat und in Deutschland nicht zugelassen ist. Somit sind die Daten nicht für das in der DMÖ zugelassene Implantat mit 190µg FAc aussagekräftig.	Der Text wurde komplett überarbeitet.
Die intravitreale Kortikosteroidtherapie hat auch ein relevantes Risiko der Entwicklung eines Glaukoms [82; 83; 132] Regelmäßige Kontrollen des Augeninnendrucks nach Implantation des Kortikosteroids sind notwendig [147, 148], da in Abhängigkeit vom verwendeten Kortikosteroid bis zu vier von fünf Patienten eine Augeninnendruckerhöhung entwickeln.	Die intravitreale Kortikosteroidtherapie hat auch ein relevantes Risiko einer Augeninnendruckerhöhung [82; 83; 132] Regelmäßige Kontrollen des Augeninnendrucks nach Implantation des Kortikosteroids sind notwendig [147, 148], da in Abhängigkeit vom verwendeten Kortikosteroid bis zu 41,5% der Patienten eine Augeninnendruckerhöhung entwickeln [83]. Das geringste Risiko ist mit Fluocinolone-acetonid (190µg) 37,1% [150] assoziiert.	In der Dexamethason-Zulassungsstudie für DMÖ MEAD [83] war die Häufigkeit von erhöhtem intraokularem Druck 41,5%. Die im Leitlinienentwurf zitierten niedrigen Ergebnisse sind aus einer Studie zu Uveitis. Die Daten aus den Retisert-Studien sind nicht relevant, da die für das DMÖ zugelassene Form des Fluocinolone-acetonids lediglich 190µg enthält. Deshalb ist hier korrekt die Angabe der IOP-Erhöhung aus den FAME Studien [150]	Der Text wurde komplett überarbeitet.
Das geringste Risiko ist mit Dexamethason (etwa 15 %), das höchste mit Fluocinolone-acetonid (bis 80 %) assoziiert [149].	Das geringste Risiko ist mit dem Fluocinolone-acetonid Implantat (190µg) 37,1% assoziiert [150]. In der Zulassungsstudie zu Dexamethason für DMÖ benötigten 41,5% der Patienten eine drucksenkende Medikation [83].	Die referenzierten Quellen geben nicht korrekt den evidenzbasierten Wissensstand zum Risiko der zugelassenen Präparate wieder: 1) Die referenzierten 15% Druckerhöhung beziehen sich nicht auf Patienten mit DMÖ. 2) Die zitierten 80% (korrekt 79%) beziehen sich nicht auf eine in Deutschland zugelassene Dosierung (Retisert, 0,59 µg).	Der Text wurde komplett überarbeitet.
Aus den Phase-III-Studien zum Dexamethason-Implantat (MOZART, MEAD) [82; 83] ergab sich bisher kein Anhaltspunkt für ein gehäuftes Auftreten einer systemischen Nebenwirkung.	Aus den Phase-III-Studien zum Dexamethason-Implantat (MEAD) [83] ergab sich bisher kein Anhaltspunkt für ein gehäuftes Auftreten einer systemischen Nebenwirkung. Dies gilt ebenso für Fluocinolone-acetonid [150].	Nationale Leitlinien sollten evidenzbasiert sein und jene Quellen mit höherem Evidenzgrad vorrangig berücksichtigen. Die Daten der MOZART-Studie wurden lediglich retrospektiv erhoben und somit von niedrigem Evidenzgrad. „In einer Studie zur Pharmakokinetik beim Menschen (C-01-06-002, die so genannte FAMOUS-Studie) lagen die Konzentrationen von Fluocinolone-acetonid im Plasma zu allen Zeitpunkten von Tag 1 bis Monat 36 unterhalb der unteren Nachweisgrenze des Assays (100 pg/ml)“ [148]. Zitat aus der Fachinformation. Entsprechend formuliert die Fachinformation zu Fluocinolone-acetonid weiter: „was auf eine nicht nennenswerte systemische Exposition hinweist.“	Der Text wurde komplett überarbeitet.



NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
<p>Eine erneute Eingabe wird nach ungefähr sechs Monaten empfohlen, im klinischen Alltag zeigt sich allerdings, dass die Wirksamkeit des Implantats nach drei bis vier Monaten schon nachlässt; etwas, was auch in den Zulassungsstudien gefunden wurde.</p>	<p>Eine erneute Eingabe ist nach ungefähr sechs Monaten möglich, im klinischen Alltag zeigt sich allerdings, dass die Wirksamkeit des Implantats nach drei bis vier Monaten schon nachlässt; etwas, was auch in den Zulassungsstudien gefunden wurde. Es gibt zurzeit keine Erfahrungen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit wiederholter Verabreichungen bei DMÖ für mehr als sieben Dexamethason-Implantate. [147] Eine erneute Eingabe von Fluocinolonacetonid Implantat (190µg) kann nach 12 Monaten erfolgen. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (74,4%) genügte 1 Implantat im Zeitraum von 36 Monaten. [148]</p>	<p>Es fehlt der Hinweis aus der Fachinformation, dass für mehr als 7 Dexamethason-Implantate keine Studiendaten vorliegen. In der Zweitlinientherapie des DMÖ stehen 2 Steroidimplantate zur Verfügung. Aus den jeweiligen Fachinformationen und randomisierten Studiendaten ist kein Grund erkennbar, der eine ungleiche/einseitige Darstellung eines Steroids rechtfertigen würde. Das Weglassen der Daten zur Applikationshäufigkeit des Fluocinolonacetonid Implantats (190µg) stellt eine Ungleichbehandlung dar.</p>	<p>Der Text wurde komplett überarbeitet.</p>
<p>Aufgrund seiner ausgeprägten Nebenwirkungen wie der immer auftretenden Linsentrübung und der häufigen und hohen Druckerhöhungen kommt das Fluocinolonacetonid-Implantat nur als Reservemedikament bei chronischem diabetischem Makulaödem infrage. Die therapeutischen Alternativen sollten ausreichend erprobt und dokumentiert worden sein [150; 151].</p>	<p>Fluocinolonacetonid ist als Zweitlinien-Therapie zugelassen. Das unzureichende Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie sollte ausreichend dokumentiert werden [150; 151]. Derzeit stellen Kortikosteroide die einzige Substanzklasse mit einem multifaktoriellen pharmakologischen Profil dar. Das Fluocinolonacetonid Implantat (190µg) ist die einzige Therapieform, die kontinuierlich eine Kortikoiddosis im Submikrogrammbereich über mehrere Jahre freisetzt [151].</p>	<p>Laut Fachinformation tritt eine Linsentrübung nur ‚sehr häufig‘ auf, keinesfalls immer, also in 100% der Patienten auf. Wie bereits weiter oben ausgeführt, treten die Nebenwirkungen, insbesondere die Augeninnendruckerhöhungen mit Fluocinolonacetonid nicht häufiger als bei Dexamethason auf. Aus den evidenzbasierten Daten sehen wir basierend auf Wirksamkeit und Sicherheit keinen Grund einer unterschiedlichen Darstellung der Steroide. Die gewählte Bezeichnung „Reservemedikation“ stellt keinen medizinisch eindeutig definierten Begriff dar und findet keine einheitliche Verwendung. Die Fachinformation formuliert: „Mit ILUVIEN sollten nur Patienten behandelt werden, die auf eine vorherige Laserphotokoagulationstherapie oder andere verfügbare Therapien für diabetisches Makulaödem nur unzureichend angesprochen haben.“ [148] Dies verdeutlicht, dass es sich nicht um eine Erstlinientherapie handelt.</p>	<p>Der Text wurde komplett überarbeitet.</p>
<p>Das Fluocinolonacetonid-Implantat ist zugelassen (Stand Juni 2015) zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht [148]. Aufgrund seiner ausgeprägten Nebenwirkungen wie der immer auftretenden Linsentrübung und der häufigen und hohen Druckerhöhungen kommt das Fluocinolonacetonid-Implantat nur als Reservemedikament bei chronischem diabetischem Makulaödem infrage.</p>	<p>Die Fachinfo zu Iluvien spricht für die Häufigkeit der Linsentrübung von „sehr häufig“. Vorgeschlagene Änderung: 1) Eine entsprechende Ersetzung des Wortes „immer“ durch „sehr häufig“ sollte erfolgen.  Der Begriff „Reservemedikament“ wird nicht einheitlich verwendet und ist nicht klar definiert. Für die mit „Reservemedikament“ jedoch üblicher Weise implizierte deutliche Einschränkung fehlt in einer evidenzbasierten medizinischen Letztlinie m.E. die dafür notwendige hochwertige Evidenz an vergleichbaren Patientenkollektiven.  Vorgeschlagene Änderung: 2) Vorschlag deshalb, auf das Wort „Reservemedikation“ zu verzichten und den Begriff zu streichen. Es kann ggf. auch auf die Fachinformation zurückzugriffen werden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimera Sciences, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Iluvien 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator, 5.2015, online verfügbar unter: <a href="http://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• Roche Lexikon Medizin, 5. Auflage, zum Begriff „Reservemedikament“, online verfügbar unter: <a href="http://www.tk.de/rochelexikon/">http://www.tk.de/rochelexikon/</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• Pschyrembel Klinisches Wörterbuch online. Zum Begriff „Reservemedikament“, online unter (Login erforderlich): <a href="http://www.degruyter.com/view/db/pschykw">http://www.degruyter.com/view/db/pschykw</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• DOG/RG/BVA, Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand April 2013, Online: <a href="http://www.dog.org/?cat=199">http://www.dog.org/?cat=199</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> </ul>	<p>Der Text wurde komplett überarbeitet.</p>

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
	<p>„Mit ILUVIEN sollten nur Patienten behandelt werden, die auf eine vorherige Laserphotokoagulationstherapie oder andere verfügbare Therapien für diabetisches Makulaödem nur unzureichend angesprochen haben.“ (Fachinfo Iluvien, 2015) Dies stellt klar, dass es sich nicht um eine Erstlinientherapie handelt.</p>		
<p>Die intravitreale Kortikosteroidtherapie hat auch ein relevantes Risiko der Entwicklung eines Glaukoms [82; 83; 132] Regelmäßige Kontrollen des Augeninnendrucks nach Implantation des Kortikosteroids sind notwendig [147, 148], da in Abhängigkeit vom verwendeten Kortikosteroid bis zu vier von fünf Patienten eine Augeninnendruckerhöhung entwickeln. Das geringste Risiko ist mit Dexamethason (etwa 15 %), das höchste mit Fluocinolonacetonid (bis 80 %) assoziiert [149]. Aus den Phase-III-Studien zum Dexamethason-Implantat (MOZART, MEAD) [82; 83] ergab sich bisher kein Anhaltspunkt für ein gehäuftes Auftreten einer systemischen Nebenwirkung.</p>	<p>Das Risiko eine Drucksteigerung nach intravitrealer Kortikosteroidtherapie hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab, nicht nur der verwendeten Steroids substanz sondern auch beispielsweise der Dosierung, wie in der zitierten Arbeit von Kiddee (2013) in Tabelle 1 schön gezeigt. Es ist deshalb wichtig, auch die jeweilige Dosis bei den Aussagen zu berücksichtigen. Vorgeschlagene Änderung: 1) Textänderung auf: „[...] da in Abhängigkeit vom verwendeten Kortikosteroid und Dosierung bis zu [...]“ Die in Kiddee (2013) zitierten Daten für Fluocinolonacetonid gelten für deutlich höhere Dosierungen als für diejenige, die heute eine Zulassung in Deutschland besitzt. Die entsprechenden Daten sind deshalb nicht für die heute verwendete Applikationsform verwendbar. Vorgeschlagene Änderung: 2) Angesichts der Heterogenität der Daten und Dosen erscheint mir fraglich, ob sich die Leitlinie überhaupt zu Unterschieden der Steroide mit Zulassung äußern sollte. Insgesamt scheinen Fluocinolonacetonid und Dexamethason pharmakologisch beide eher günstig zu sein (Kuppermann 2014), aber es sind Zeitdauer, Dosierung, etc. zu berücksichtigen was eine korrekte Aussage zur Vergleichbarkeit sehr erschwert! Wenn man denn überhaupt eine Darstellung machen möchte, so sollte man m.E. das Risiko wie in den jeweiligen Phase III Studien bei diabetischem Makulaödem über vergleichbare Zeiträume ermittelt -und in den Fachinformationen aufgeführt- darstellen: Fachinfo Iluvien 190 Mikrogramm: „In den Studien der Phase 3 benötigten 38,4 % der mit ILUVIEN behandelten Patienten eine IOD-senkende Medikation und 4,8 % benötigten einen operativen Eingriff zur IOD-Senkung. Ähnlich war die Anwendung von IOD-senkender Medikation bei Patienten, die zwei oder mehr Behandlungen mit ILUVIEN erhalten hatten.“ Fachinfo Ozurdex® 700 Mikrogramm: „Insgesamt benötigten 42 % der Patienten in irgendeiner Phase der dreijährigen Studien IOD-senkende Arzneimittel im behandelten Auge, die Mehrheit dieser Patienten benötigte mehr als eine medikamentöse Behandlung. Die häufigste Nutzung (33 %) erfolgte in den</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. <i>Surv Ophthalmol</i> 2013;58(4):291-310 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768920">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768920</a>, DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.003. (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• Kuppermann BD, Zacharias LC, Kenney MC. Steroid differentiation: the safety profile of various steroids on retinal cells in vitro and their implications for clinical use (an American Ophthalmological Society thesis). <i>Trans Am Ophthalmol Soc.</i> 2014 Jul;112:116-41. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646032">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25646032</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• Alimera Sciences, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Iluvien 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator, 5.2015, online verfügbar unter: <a href="http://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• Alllgeran, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Ozurdex® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator, 3.2015, online verfügbar unter: <a href="http://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> </ul>	<p>Der Text wurde komplett überarbeitet.</p>



NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
	ersten zwölf Monaten und blieb von Jahr zu Jahr ähnlich.“3) Analoges gilt für die Aussagen zu systemischen Nebenwirkungen, siehe entsprechende Fachinfos. Die als Phase 3 zitierte Mozart-Studie ist im Übrigen keine RCT.		

#### Anhang 4.8 Kommentare zu Kapitel Forschungsbedarf

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Vorschlag über die Hinzunahme eines Kapitels „Forschungsbedarf“	Streichung dieses Kapitels	Obwohl dies nicht in der Konsultationsphase abgefragt wurde, möchte die DOG erhebliche generelle Bedenken gegen ein Kapitel zum Forschungsbedarf in einer derartigen interdisziplinären NVL und insbesondere gegen Äußerungen zur augenärztlichen Grundlagenforschung, Diagnostik und Therapie zum Ausdruck bringen.	Zum Kapitel Forschungsbedarf wurde ein Konsens zwischen den Fachgesellschaften erzielt.

#### Anhang 4.9 Kommentare zum Glossar bzw. den verwendeten Definitionen

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
<p>signifikantes Makulaödem Mindestens ein Kriterium ist erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Netzhautödem reicht bis in die Fovea,</li> <li>• Netzhautödem reicht bis zu 500 µm vom Zentrum, evtl. mit harten Exsudaten</li> <li>• Netzhautödem reicht bis 1 500 µm vom Zentrum und hat eine Fläche von über einer Papillenfläche.</li> </ul> <p>Klinisch signifikantes Makulaödem Alle Kriterien sind erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• umschriebene Ödem-Zone(n);</li> <li>• kombiniert mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten, die ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Fovea entfernt liegen</li> <li>• unabhängig vom Visus. Mindestens ein Kriterium ist erfüllt:</li> <li>• Netzhautödem reicht bis in die Fovea,</li> <li>• Netzhautödem reicht bis zu 500 µm vom Zentrum, evtl. mit harten Exsudaten</li> </ul>	<p>Bei der Definition des „klinisch signifikanten Makulaödems“ besteht m.E. kein Spielraum, die gegebene deutsche Übersetzung erscheint mir ungenau. Die entsprechende Definition der ETDRS für CSME lautet: „</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Thickening of the retina at or within 500 microns of the center of the macula</li> <li>2) Hard exsudates at or within 500 microns of the center of the macula, if associated with thickening of adjacent retina (not residual hard exudates remaining after disappearance of retinal thickening)</li> <li>3) A zone or zones of retinal thickening 1 disc area or larger, any part of which is within 1 disc diameter of the center of the macula“ (ETDRS, 1985)</li> </ol> <p>Die etablierte CSME-Definition sollte m.E. nicht ohne Angabe entsprechender begründender Literatur verändert werden.</p> <p>Die zusätzlich durchgeführte Unterscheidung in „center-involving“/ohne „Center-involvement“ ist sinnvoll und spiegelt das klinische Management wieder. Für die Bezeichnung „signifikantes Makulaödem“ fehlt jedoch eine Literaturangabe und inhaltliche Begründung. Zudem besteht eine hohe Verwechslungsgefahr mit dem Terminus „klinisch signifikantes Makulaödem“! Die Studien mit anti-VEGF und entsprechenden Labels der Medikamente Ranibizumab und Aflibercept verlangen eine „Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems“, der Terminus „signifikant“ lässt sich auch hier nicht finden.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol 1985;103(12):1796-806 <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2866759">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2866759</a>. (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• DOG/RG/BVA, Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands: Therapie der diabetischen Makulopathie, Stand April 2013, Online: <a href="http://www.dog.org/?cat=199">http://www.dog.org/?cat=199</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> <li>• Nentwich MM, Ulbig MW, Diabetische Retinopathie – Aktuelle Therapieprinzipien. Z prakt Augenheilkd 2013; 34: 65-69. Online verfügbar unter: <a href="http://www.kadenverlag.de/fileadmin/download/ZPA_2_2013_s65f.pdf">http://www.kadenverlag.de/fileadmin/download/ZPA_2_2013_s65f.pdf</a> (Link überprüft 20.07.2015)</li> </ul>	Die Definition des klein. sign. Makulaödems wurde an die ETDRS-Definition bzw. die adaptierte Version der ASO angepasst. <a href="http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014#GLOSSARY">http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014#GLOSSARY</a>

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
<p>• Netzhautödem reicht bis 1 500 µm vom Zentrum und hat eine Fläche von über einer Papillenfläch</p> <p>SIEHE AUCH DEFINITIONEN IN KAPITEL 1.1, SEITE 10 "Beim diabetischen Makulaödem wird von einem signifikanten Ödem gesprochen..." UND KAPITEL 5.2.3, SEITE 27 "Ein klinisch signifikantes Makulaödem ist .."</p>	<p>Vorgeschlagene Änderung: 1) Verwendung der einschlägigen ETDRS Klassifikation 2) Durchgängige Verwendung von „mit./ohne fovealer Beteiligung“ statt „signifikantes Makulaödem“, wie auch in der DOG/RG/BVA Stellungnahme 2013 umgesetzt. Es könnte auch auf die bestehende internationale Klassifikation des Makulaödems zurückgegriffen werden (Wilkinson, 2003). Diese etablierte Klassifikation beschreibt mit „severe diabetic macular edema“ eine Zentrumsbeteiligung vs. einem „mild“ oder „moderate“ diabetischen Makulaödem, bei dem definitionsgemäß keine Zentrumsbeteiligung vorliegt. Unabhängig von der letztlich verwendeten Terminologie für foveale Beteiligung sollte die internationale Konsensus-Einteilung (Wilkinson, 2003) zumindest irgendwo in der Leitlinie zitiert werden.</p>	<p>• Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A, Pararajasegaram R, Verdaguer JT. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Ophthalmology 2003; 110: 1677-1682 [PMID: 13129861 DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5] Zusammenfassung der Einteilung zum Makulaödem verfügbar unter: <a href="http://www.icoph.org/resources/46/International-Clinical-Classification-of-Diabetic-Retinopathy-Severity-of-Diabetic-Macular-Edema-Detailed-Table-.html">http://www.icoph.org/resources/46/International-Clinical-Classification-of-Diabetic-Retinopathy-Severity-of-Diabetic-Macular-Edema-Detailed-Table-.html</a> (Link überprüft 20.07.2015)</p>	

#### Anhang 4.10 Kommentare zu den Dokumentationsbögen

NVL	Vorschlag	Begründung (mit Literaturangaben)	Entscheidung Expertenkreis
Dokumentationsbögen	keine	Die neu überarbeiteten Dokumentationsbögen finde ich sehr gut. Sie vereinfachen das Verfahren kolossal und geben zugleich wichtige Informationen	./.
Feld „Befund im Vergleich zur Voruntersuchung“ Anhang 2 Dokumentationsbogen Augenarzt Darstellung der Punkte „gleich, besser, schlechter, Vorbefund nicht bekannt“ untereinander	Feld „Befund im Vergleich zur Voruntersuchung“ Anhang 2 Dokumentationsbogen Augenarzt Darstellung der Punkte „besser, unverändert, schlechter, Vorbefund nicht bekannt“ nebeneinander und Hervorhebung des Felds „schlechter“ z. B. mittels Schraffierung/Einfärbung	In der optischen Wahrnehmung sollte betont werden, wenn sich der augenärztliche Befund verschlechtert hat und sich somit zusätzliche Konsequenzen für die interdisziplinäre Betreuung ergeben. Diese wichtigen Felder mit zusammenfassendem Charakter sollten optisch besser hervorgehoben werden. In der aktuellen Darstellungsweise ist außerdem das Risiko für ein Verrutschen in der Zeile nicht unwesentlich.	Der Dokumentationsbogen wurde dahingehend geändert.

## Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Vertrag über eine Kooperation zum Zwecke der Entwicklung und Beschlussfassung im Rahmen des Nationalen Programms für Versorgungs-Leitlinien. 2003 [cited: 2015 Jan 22]. Available from: <http://www.aezq.de/mdb/edocs/pdf/vertraege/awmfvertragfinal.pdf>
2. Europarat, Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte, Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), et al. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec (2001)13 des Europarates am 10. Oktober 2001 und Erläuterndes Memorandum. Deutschsprachige Ausgabe. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2002;96(Suppl III):3-60 <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf>.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationales Programm für VersorgungsLeitlinien. Methoden-Report 4. Auflage. 2010 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/literatur/mr-auf1-4-version-1.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000061
4. Ollenschläger G, Marshall C, Qureshi S, et al. Improving the quality of health care: using international collaboration to inform guideline programmes by founding the Guidelines International Network (G-I-N). Qual Saf Health Care 2004;13(6):455-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15576708>.
5. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung - Beschlüsse der Vorstände der Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997. Dtsch Arztebl 1997;94(33):A-2154-5.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Das Leitlinien-Manual von AWMF und ÄZQ. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2001;95(Suppl I):4-84.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012 Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
8. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ). Leitlinien-Clearingberichte, 1999-2005. 2005 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: [http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren\\_99-05](http://www.leitlinien.de/leitlinienmethodik/clearingverfahren/aezq/clearingverfahren_99-05)
9. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006. Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2005;99(8):468-519.
10. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI). Fassung 2005/2006 + Domäne 8. 2008 [cited: 2013 Mae 05]. Available from: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf>
11. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328(7454):1490-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205295>.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>.
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Empfehlungen der AWMF zum Umgang mit Interessenkonflikten bei Fachgesellschaften. 2010 [cited: 2013 Aug 29]. Available from: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empfc-oi.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/empfc-oi.pdf)