



Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen
Medizinischen Fachgesellschaften

Nationale VersorgungsLeitlinie

Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes

Langfassung

2. Auflage, Konsultationsfassung

01. Juli 2015

AWMF-Register-Nr.: nvl-001b

Ergänzungen und Modifikationen der Leitlinie sind über die Webseite www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de zugänglich.

Bitte beachten Sie, dass nur die unter 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)	www.baek.de
Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Ärztekammern	
Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV)	www.kbv.de
Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)	www.awmf.org

sowie

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	www.akdae.de
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	www.degam.de
Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)	www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	www.dgim.de
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)	www.dog.org
Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland (VDBD)	www.vdbd.de
Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe)	www.bag-selbsthilfe.de

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
Internet: www.versorgungsleitlinien.de

– Kommentare und Änderungsvorschläge bitte nur an diese Adresse –

GÜLTIGKEITSDAUER UND FORTSCHREIBUNG

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Konsultationsfassung. Nach Abschluss der Konsultation werden die eingegangenen Kommentare von den Mitgliedern des Expertenkreises geprüft und die Leitlinie ggf. angepasst. Im Anschluss daran wird die Leitlinie durch die Träger des NVL-Programms verabschiedet.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Disseminierung ist das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) gemeinsam mit der Leitlinien-Kommission der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

FASSUNGEN DER LEITLINIE

Die Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes wird mit folgenden Komponenten publiziert:

- I. NVL-Langfassung: Graduierte Empfehlungen und Darstellung der Evidenzgrundlage
- II. NVL-Kurzfassung: Übersicht der graduierten Empfehlungen
- III. NVL-Leitlinien-Report
- IV. NVL-PatientenLeitlinie
- V. NVL-Praxishilfen, wie z. B. Kitteltaschenversion, Entscheidungshilfen, Kurzinformationen

Alle Fassungen sind zugänglich über das Internetangebot des NVL-Programms www.versorgungsleitlinien.de.

BITTE WIE FOLGT ZITIEREN

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes – Langfassung, 2. Auflage. Konsultationsfassung, 01. Juli 2015. Available from: www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de; [cited: tt.mm.jjjj]

Internet: www.versorgungsleitlinien.de, www.awmf-leitlinien.de.

Autoren der 2. Auflage¹

Prof. Dr. med. U.A. Müller^{2,3}

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Dr. med. Til Uebel²

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Heinz Harald Abholz³

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Prof. Dr. med. Rüdiger Landgraf³

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Prof. Dr. med. Hans-Peter Hammes²

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

Prof. Dr. med. Bernd Bertram²

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Prof. Dr. med. Hansjürgen Agostini

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

PD Dr. med. Klaus-Dieter Lemmen

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Dr. rer. medic. Nicola Haller²

Verband der Diabetesberatungs- und Schulungsberufe in Deutschland (VDBD)

Hannelore Loskill²

Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe e. V. (BAG Selbsthilfe) – Patientenvertreterin

Methodische Begleitung und Koordination

Prof. Dr. med. Ina Kopp, Dr. med. Monika Nothacker, MPH

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

Dr. Susanne Schorr, Corinna Schaefer (ab 01/2015), Dr. med. Carmen Khan (bis 01/2015), Peggy Prien (ab 03/2015), Dr. pol. Dr. med. Alexander Labeit (10/ 2014 – 03/2015), Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger (bis 03/2014)

Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

¹ Die Autoren der 1. Auflage sind im Leitlinienreport aufgeführt

² Erstbenannte Vertreter der Fachgesellschaft, Organisation für die 2. Auflage

³ Mitglied der Steuergruppe 2. Auflage der NVL Diabetes

ersetzt durch Version 1

Besonderer Hinweis:

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der NVL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt. Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes 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

Impressum.....	1
I Einführung	6
II Zielsetzung und Anwendungsbereich	7
Zielsetzung und Fragestellung.....	7
Anwendungsbereich und Adressaten	7
III Evidenz- und Empfehlungsgrade	8
IV Formales Konsensusverfahren.....	9
V Umgang mit Interessenkonflikten.....	9
1 Definition, Ziele, Epidemiologie	10
1.1 Definition und Ziele.....	10
1.2 Epidemiologie	11
2 Symptome, Risikofaktoren und Prognose	14
2.1 Symptome.....	14
2.2 Risikofaktoren	15
2.3 Retinopathie und kardiovaskuläres Risiko	16
3 Untersuchung und allgemeine Behandlungsstrategien	17
4 Kontrollintervalle	20
5 Therapie	23
5.1 Hausärztliche/internistische Therapie	23
5.2 Spezielle augenärztliche Behandlung	24
5.2.1 Therapie der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR)	25
5.2.2 Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR).....	26
5.2.3 Therapie des diabetischen Makulaödems.....	27
5.2.4 Versorgung mit vergrößernden Sehhilfen	31
6 Versorgungskoordination	32
7 Glossar	34
Anhang 1: Dokumentationsbogen Hausarzt/Diabetologe.....	36
Anhang 2: Dokumentationsbogen Augenarzt.....	37
Tabellenverzeichnis	38
Abbildungsverzeichnis	38
Literaturverzeichnis	39

I Einführung

Im Rahmen des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL) von Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztlicher Bundesvereinigung (KBV) und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) haben die zuständigen Fachgesellschaften und Organisationen (siehe Impressum) inhaltliche Eckpunkte für die 2. Auflage der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes konsentiert.

Bei der Formulierung der Schlüsselfragen, Eckpunkte und Empfehlungen zur Versorgung von Menschen mit Diabetes mit möglichen bzw. existierenden Netzhautkomplikationen orientierten sich die Experten an den Ausführungen der 1. Auflage der Leitlinie NVL Typ-2-Diabetes - Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen [1]. Diese wurde um den Personenkreis der Menschen mit Typ-1-Diabetes erweitert und daher umbenannt zu NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes.

Ziel des Programms für Nationale VersorgungsLeitlinien ist es:

- Schlüsselempfehlungen zu bestimmten, prioritären Versorgungsproblemen abzustimmen, darzulegen und zu implementieren;
- die Behandlungsabläufe für spezielle Erkrankungen über die verschiedenen Versorgungsbereiche darzustellen, die dabei entstehenden Entscheidungssituationen zu benennen und das jeweilige Vorgehen der Wahl zu definieren;
- insbesondere Empfehlungen hinsichtlich der Abstimmung und Koordination der Versorgung aller beteiligten Fachdisziplinen und weiteren Fachberufe im Gesundheitswesen zu geben;
- die Nahtstellen zwischen den verschiedenen ärztlichen Disziplinen und den verschiedenen Versorgungsbereichen zu definieren und inhaltlich auszugestalten;
- Besonderheiten des deutschen Gesundheitswesens zu identifizieren und darin begründete Empfehlungen unter Berücksichtigung internationaler Literatur zu formulieren;
- die Empfehlungen entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der Evidenzbasierten Medizin zu aktualisieren;
- Barrieren der Umsetzung der Leitlinienempfehlungen zu identifizieren und Lösungswege aufzuzeigen;
- durch Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten, eine effektive Verbreitung und Umsetzung der Empfehlungen zu ermöglichen;
- auf die systematische Berücksichtigung der im Rahmen des Programms erstellten Empfehlungen in der Aus-, Fort- und Weiterbildung und in Qualitätsmanagement-Systemen hinzuwirken.

Bei einer NVL handelt es sich – *ebenso wie bei jeder anderen medizinischen Leitlinie* – 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; 3]. 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. Ökonomische Aspekte wurden in den Leitlinien-Empfehlungen nicht berücksichtigt.

Die Erarbeitung der NVL erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der Konzepte des Internationalen Leitlinien-Netzwerks G-I-N, der Leitlinien-Empfehlungen des Europarats [2], der Beurteilungskriterien für Leitlinien von BÄK und KBV [3], des „Leitlinien-Manuals“ von AWMF und ÄZQ [4], des AWMF-Regelwerk Leitlinien [5], der Empfehlungen des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens [6; 7] sowie des Deutschen Leitlinienbewertungsinstrumentes DELBI [8; 9].

Die grundlegende methodische Vorgehensweise ist im NVL-Methodenreport [10], die spezifische methodische Vorgehensweise im Leitlinien-Report zur 2. Auflage der NVL Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen bei Diabetes beschrieben (wird aktuell erstellt). Der Entwicklungsprozess wurde durch das ÄZQ zwischen November 2013 und Juli 2015 organisiert.

II Zielsetzung und Anwendungsbereich

Zielsetzung und Fragestellung

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 drohenden 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]. Konkret erhoffen sich die Autoren und Herausgeber der VersorgungsLeitlinie die breite Berücksichtigung der Empfehlungen zu folgenden Punkten:

- 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.

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?

Anwendungsbereich und Adressaten

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.

III Evidenz- und Empfehlungsgrade

Die vorliegende NVL orientiert sich in der Vergabe von Empfehlungsgraduierungen am Schema des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) zur Graduierung der Evidenz [11] (www.sign.ac.uk). Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert.

Tabelle 1: Evidenzgraduierung nach SIGN

Grad	Beschreibung Evidenzgraduierung
1++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1+	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten, 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 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

Das in Tabelle 2 dargestellte Grundprinzip fand bei der Graduierung der Empfehlungen Beachtung. Ergänzende systematische Recherchen nach aggregierter Evidenz und Primärstudien erfolgten für Fragestellungen, die in den Quell-Leitlinien nicht hinlänglich beantwortet wurden (siehe Leitlinien-Report). Zur besseren Unterscheidung zwischen Negativ- und Positivempfehlungen werden die Pfeilsymbole der Empfehlungen in entsprechenden Spalten „positiv“ oder „negativ“ positioniert.

Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [10]

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke Empfehlung	soll (nicht)	↑↑ (↓↓)
B	Empfehlung	sollte (nicht)	↑ (↓)
0	Offen	„kann“	↔

Die in der NVL verwendete Graduierung der Empfehlungen orientiert sich, wie im Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben [10], an der Vorgehensweise nach GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [12; 13]. Die Vergabe der Empfehlungsgrade berücksichtigt dabei neben der zugrunde liegenden Evidenz z. B. ethische Verpflichtungen, klinische Relevanz der Effektivitätsmaße der Studien, Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, Patientenpräferenzen und die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag [2].

Die NVL-Methodik sieht die Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Autoren der Leitlinie im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Auf Grund dieser Konsensusaspekte kann es zu einem begründeten Auf- oder Abwerten des Empfehlungsgrades gegenüber der Evidenzklasse kommen. Häufig mussten Empfehlungen aufgrund unzureichender und/oder widersprüchlicher Evidenzlage unter Nutzen-Schaden-Abwägungen abgewertet werden. Diese Gründe sind im Einzelnen als Kommentar unter der jeweiligen Empfehlung dargelegt. Auch Expertenmeinungen wurden im formalisierten Konsensusverfahren gemeinsam formuliert und abgestimmt.

IV Formales Konsensusverfahren

Bei der Erstellung der 2. Auflage der NVL wurden mehrteilige Nominale Gruppenprozesse [14-16] unter Moderation der AWMF und des ÄZQ durchgeführt. An diesen Prozessen nahmen die benannten Vertreter aller an der Erstellung beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen teil. Die konkreten Details zu den jeweiligen formalen Abstimmungen finden sich im Leitlinien-Report. Die Ergebnisprotokolle der Sitzungen können unter nvl@azq.de angefordert werden.

V Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Autoren der NVL haben etwaige Interessenkonflikte am Anfang des Leitlinienprozesses schriftlich offengelegt (siehe Leitlinienreport). Potentielle Interessenkonflikte wurden im Rahmen der Diskussion der Leitliniengruppe offen thematisiert. Ausschlüsse wurden als nicht erforderlich angesehen. Bei Empfehlungen, bei denen bei einem Experten ein Interessenkonflikt entweder von einem anderen Experten oder von der Sitzungsleitung vermutet wurde, stimmte ein anderer Vertreter der jeweiligen Fachgesellschaft ab. Wurde auch bei diesem ein Interessenkonflikt vermutet, erfolgte eine doppelte Abstimmung, einmal in der Gesamtgruppe und ein weiteres Mal ohne die Vertreter mit vermutetem Interessenkonflikt.

ersetzt durch Version 1

1 Definition, Ziele, Epidemiologie

1.1 Definition und Ziele

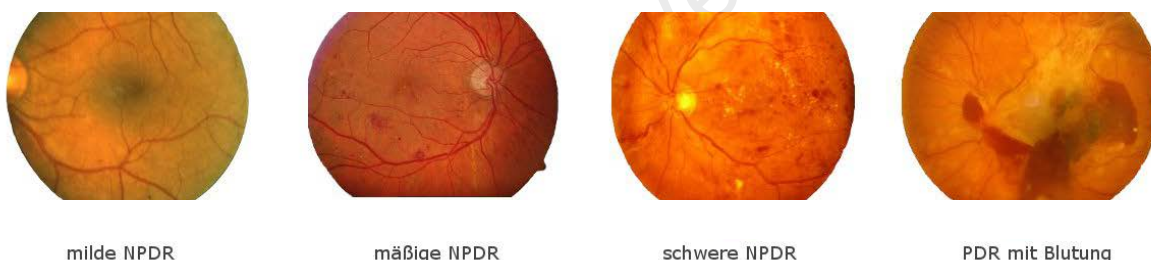
Die diabetische Retinopathie und/oder Makulopathie zählen zu den mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus. Der Sehverlust (Visusminderung oder Verschlechterung einer anderen Sehfunktion) als wesentliche Folge der diabetischen Retinopathie und Makulopathie beruht auf den folgenden Gefäßveränderungen:

- pathologisch gesteigerte Kapillarpermeabilität;
- progressiver Kapillarverschluss mit Ischämie und Gefäßproliferation (ungeordnete retinale Gefäßneubildung) mit den Spätfolgen Glaskörperblutung, traktive Netzhautablösung und neovaskuläres Glaukom.

Prinzipiell wird ein nichtproliferatives (NPDR) von einem proliferativen Stadium (PDR) der Retinopathie abgegrenzt. Hauptveränderung des nichtproliferativen Stadiums ist die Störung der inneren Blut-Retina-Schranke und der progressive Verschluss von Retinagefäßen. Es werden drei Schweregrade der NPDR unterschieden:

- milde NPDR: nur einzelne Mikroaneurysmen;
- mäßige NPDR: weniger Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen als bei der schweren NPDR, in maximal 1 Quadranten perlschnurartige Venen;
- schwere NPDR: mindestens eine der folgenden Konstellationen liegt vor („4–2–1“ Regel):
 - o mehr als 20 Mikroaneurysmen und intraretinale Blutungen in jedem der 4 Quadranten,
 - o perlschnurartige Venen in mindestens 2 Quadranten,
 - o intraretinale mikrovaskuläre Anomalien (IRMA) in mindestens 1 Quadranten.

Abbildung 1: Stadien der diabetischen Retinopathie



Die proliferative diabetische Retinopathie ist durch Neubildung von irregulären und stark fragilen Gefäßen gekennzeichnet, die in den Glaskörper penetrieren und mit einem erheblichen Blutungsrisiko assoziiert sind. Durch Proliferation von Gefäßbindegewebe und nachfolgender Kontraktion kann es auch zu einer traktiven Netzhautablösung kommen.

Die diabetische Makulopathie entsteht aufgrund einer erheblichen Permeabilitätsstörung und/oder Kapillarokklusion von perimakulären Gefäßen mit Ödembildung in der Makula. Sie ist die häufigste Ursache des Visusverlustes bei Menschen mit Diabetes und kann bis zur Erblindung führen. Beim diabetischen Makulaödem wird dann von einem signifikanten Ödem gesprochen, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Netzhautödem reicht bis in die Fovea;
- Netzhautödem reicht bis zu 500 µm vom Zentrum, evtl. mit harten Exsudaten (siehe Glossar);
- Netzhautödem reicht bis 1 500 µm vom Zentrum und hat eine Fläche von über einer Papillenfläche.

Die Diagnosestellung bei Frühstadien ist deshalb entscheidend, weil Sehbeeinträchtigungen meist erst von weit fortgeschrittenen Netzhautschäden verursacht werden. Je stärker die neurosensorische Netzhaut geschädigt ist, umso geringer ist die Aussicht auf eine erfolgreiche Therapie mit Stabilisierung oder Verbesserung der Sehfähigkeit.

Die vollständige Erblindung (Amaurose, WHO Sehbeeinträchtigung Stufe 5, siehe Glossar) stellt die letzte Stufe der Krankheitsentwicklung dar. Erblindung im gesetzlichen Sinne, die in Deutschland zum Bezug von Blindengeld nach § 72 Sozialgesetzbuch, XII berechtigt, wird über einen Verlust der bestkorrigierten Sehschärfe auf 1/50 (0,02) oder schlechter (WHO Sehbeeinträchtigung Stufe 4 und 5, siehe Glossar) definiert. 1/50 bedeutet, dass der Betroffene in etwa einem Meter Nähe ein Sehzeichen erkennen kann, das ein Gesunder mit Sehschärfe 1,0 auf 50 Metern noch erkennt.

Erheblich mehr Menschen mit Diabetes leiden an einer eingeschränkten Sehschärfe durch eine diabetische Retinopathie als an einer Erblindung, wobei nicht jede Retinopathie mit einer subjektiven Sehverschlechterung einhergeht. Eine erlebte Seheinschränkung kann jedoch unter Umständen für den Betroffenen bereits äußerst bedeutsam sein. Zwei alltagsrelevante Beispiele: Wenn die bestkorrigierte Sehschärfe am besseren Auge auf unter 0,5 reduziert ist, besteht nach der deutschen Fahreignungsverordnung keine KFZ-Tauglichkeit mehr. Die Lesefähigkeit von normaler Schrift in einer Zeitung oder einem Buch setzt in der Regel eine korrigierte zentrale Sehschärfe von mindestens 0,4 voraus. Neben der zentralen Sehschärfe spielt zudem die Intaktheit des Gesichtsfeldes für das Sehvermögen eine wichtige Rolle.

Ein Maß für die durch das Sehvermögen bedingte Lebensqualität stellt der Nutzwert („utility“) dar. In einer Übersichtsarbeit von Hirneiß und Kollegen wird der Nutzwert bei Visusverlust anderen Erkrankungen gegenübergestellt [17]. Einer zentralen Sehschärfe von 0,3 am besseren Auge wird dabei von Patienten derselbe Nutzwert zugeordnet wie bei der Erkrankung an einem Karzinom der Brust mit notwendiger Chemotherapie [17] oder einer schweren Angina Pectoris [18].

Die Korrelation von zentraler Sehschärfe und Nutzwert (utility) ist unabhängig von der Augenerkrankung [19] und wirkt sich bei einer Sehschärfe unter 0,2 besonders stark aus [20]. Ein Verlust der Sehschärfe auf die Hälfte oder weniger (drei oder mehr Zeilen bei der Visusprüfung) ist der wichtigste Faktor für den subjektiven Qualitätsverlust auf den Gebieten Gesamtseheindruck, geistige Gesundheit, Fahrtauglichkeit und Rollenerfüllung. Dies konnte in einer Langzeitstudie über zehn Jahre bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mit dem validierten Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) nachgewiesen werden [21].

Ziel der Behandlung ist das Vermeiden und die Reduzierung eines für den Patienten spürbaren Sehverlustes.

1.2 Epidemiologie

Für Deutschland gab es in den letzten Jahren keine großen epidemiologischen Studien, welche die Prävalenz und Inzidenz von Erblindung sowie deren Ursache erfassen. Zur Abschätzung der Inzidenz und Prävalenz von Erblindung inklusive der durch Folgeerkrankungen des Diabetes (diabetische Retinopathie und Makulopathie) verursachten Erblindung müssen daher unterschiedliche Datenquellen herangezogen werden. Wesentliche Ursache für unterschiedliche Angaben zu Inzidenzen und Prävalenzen von diabetischer Retino- und Makulopathie und dadurch bedingte Erblindung sind die unterschiedliche Repräsentativität der untersuchten Stichproben sowie unterschiedliche verwendete Definitionen für Erblindung in Blindenregistern und klinischen Studien.

Prävalenz von diabetischer Retinopathie und Makulopathie

Tabelle 3 zeigt die Prävalenzraten für diabetische Retinopathie und Erblindung von Menschen mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes aus populationsbezogenen ärztlichen Versorgungsstudien. Es zeigt sich eine Prävalenz der diabetischen Retinopathie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes von 9-16 % [22; 23] und bei Typ-1-Diabetes von 24-27 % [24; 25]. Die Mehrheit der Menschen mit Typ-2-Diabetes entwickelt jedoch keine Netzhautkomplikationen [26]. Weniger als 1 % der Menschen mit Diabetes sind erblindet (0,2-0,5 %).

Tabelle 3: Prävalenz für Erblindung und diabetische Retinopathie von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes aus populationsbezogenen ärztlichen Versorgungsstudien [24]

Studie (Autor)	Population	Retinopathie (%)	Erblindung (%)	Alter (Jahre)	Diabetesdauer (Jahre)	HbA1c (%)
Wolfsburg-Studie [27]	n = 2 801 DM1 und DM2 Primärversorgung Wolfsburg 1998-2000	15,7	k. A.	66,3	9,6	7,5 ¹
Deutsche BKK [28]	n = 5 596 DM1 und DM2 Niedersachsen 2002-2004	10,6	0,2	64,6	10,2	6,9 ¹
DMP Nordrhein (2013) [22]	n = 22 289 DM1 Primär- und Sekundärversorgung Nordrhein	24,3	0,6	38,8	k. A.	k. A. ⁴
	n = 503 885, DM2 Primär- und Sekundärversorgung Nordrhein	9,2	0,3	62,6	k. A.	k. A. ⁵
DPV [25]	n = 8 784, DM1	27,4	k. A.	31,1	14,5	8,1
DETECT-Studie [29; 30]	n = 8 188; DM2, Primärversorgung 2003	10,3 ²	k. A.	66,3 ⁵	7,8 ³	6,9 ³
KORA-Studie [23]	n = 149, DM2 Bevölkerungsstichprobe Region Augsburg	13	1	62	8	7,2

k. A. = keine Angabe

¹ HbA1c-Werte (DCCT adj.) aus 1999 und 2003 [31];

² Angaben aus [30], keine Vollpublikation

³ Angaben aus [29].

⁴ HbA1c ≤ 6,5 % bei 13,5 %; > 6,5 bis ≤ 7,5 % bei 31,4 %; > 7,5 bis ≤ 8,5 % bei 28,9 %; > 8,5 % bis ≤ 10,0 % bei 18,8 %; > 10,0 % bei 7,4 % der Patienten

⁵ HbA1c ≤ 6,5 % bei 42,3 %; > 6,5 bis ≤ 7,5 % bei 33,7 %; > 7,5 bis ≤ 8,5 % bei 14,2 %; > 8,5 % bei 9,9 % der Patienten

Daten aus dem DMP Nordrhein, dem bisher größten beschriebene Patientenkollektiv aus Deutschland (n = 335 175 Menschen mit Typ-2-Diabetes im Jahr 2012), zeigten für das Jahr 2007, bis zu dem für alle erfassten Patienten die Erkrankungsdauer an Diabetes erhoben wurde, eine deutliche Abhängigkeit der Retinopathierate von der Erkrankungsdauer. Die Rate dem Hausarzt oder Diabetologen bekannter Retinopathie betrug 11,0 % für alle behandelten Typ-2-Diabetiker, 2,4 % bei einer Erkrankungsdauer unter drei Jahren, 8,0 % bei einer Erkrankungsdauer zwischen drei und zehn Jahren und 24,1 % bei einer Erkrankungsdauer von mindestens elf Jahren [32]. Aktualisierte Daten aus dem Jahr 2013 zeigten für alle Menschen mit Typ-2-Diabetes eine Retinopathierate von 9,2 % [22].

In ähnlichen Größenordnungen lagen die Angaben für die Retinopathieraten in weiteren deutschen Studien. In der Wolfsburg-Studie (1997–2000) hatten 15,7 % der Patienten eine diabetische Retinopathie [27], in der Studie der Deutschen BKK (2002–2004) 10,6 % der Patienten [28], in der DETECT-Studie (2003–2007) 10,3 % der Patienten [29; 30], und in der KORA-Studie (2000) betrug die Retinopathierate 13 % [23]. Parallel zu den im Durchschnitt niedrigeren HbA1c-Werten und einer vorgezogenen Diagnosestellung hat in den letzten Jahrzehnten die Wahrscheinlichkeit, eine diabetische Retinopathie zu entwickeln, abgenommen.

Ein klinisch signifikantes Makulaödem fand sich bei 0,85 % der Menschen mit Diabetes nach ca. 10-jähriger Diabetesdauer in der Deutsche BKK-Studie [28]. In einer großen schottischen Screeningstudie aus dem Jahr 2014 lag die Rate der Menschen mit Diabetes mit einer „überweisungsbedürftigen“ diabetischen Augenerkrankung im ersten Screeningjahr bei 14,8 % (Typ-1-Diabetes) bzw. 5,9 % (Typ-2-Diabetes). Bei einem Großteil dieser Patienten war der Überweisungsgrund eine diabetische Makulopathie (Typ-1-Diabetes: 8,7 %; Typ-2-Diabetes: 3,6 %) [33].

Auch bei der Diagnosestellung des Diabetes mellitus kann bereits eine diabetische Retinopathie vorliegen. In einem Review aus 2013 lagen die Prävalenzschätzungen für eine diabetische Retinopathie zwischen 1,5 % und 31 %, in der Subanalyse für Industrienationen zwischen 1,5 % und 15,8 % [34].

Erblindungsraten

Entsprechend dem DMP Nordrhein beträgt die Rate der dem Hausarzt oder Diabetologen bekannten Erblindungen 0,3 % für alle behandelten Typ-2-Diabetiker, 0,1% bei einer Erkrankungsdauer unter drei Jahren, 0,2 % bei einer Erkrankungsdauer zwischen drei und zehn Jahren und 0,6 % bei einer Erkrankungsdauer von mindestens elf Jahren [32]. Die Deutsche BKK-Studie kommt zu einem ähnlichen Ergebnis mit einer Erblindungsrate bei 0,2 % der Patienten [28]. Bei der Darstellung der Erblindungs- und hochgradiger Sehbehinderungsraten ist zu unterscheiden zwischen Erblindung und hochgradiger Sehbehinderung verursacht durch diabetische Retinopathie einerseits und andererseits der Erblindung und hochgradiger Sehbehinderung aufgrund aller anderen Ursachen, die auch bei der Normalbevölkerung ohne Diabetes mellitus vorkommen. Zudem muss dabei bedacht werden, dass ein patientenrelevanter Endpunkt nicht nur die Erblindung, sondern auch ein für Betroffene spürbarer Sehverlust ist, der z. B. die Lesefähigkeit und Fahrtüchtigkeit sowie insgesamt die Lebensqualität beeinträchtigt.

Tabelle 4 zeigt die Inzidenz- und Prävalenzraten für Erblindung aus Blindengeldstatistiken und den diabetesbedingten Anteil an den Inzidenz- und Prävalenzraten. Diese Auswertungen kommen zum Ergebnis, dass ca. 10 % der Erblindungen auf diabetische Folgeerkrankungen wie diabetische Retinopathie und diabetische Makulopathie zurückzuführen sind. Die häufigste Ursache für Erblindung in Deutschland ist die Makuladegeneration mit 3,4/100 000 Personenjahre, gefolgt von diabetischer Retinopathie (0,8/100 000 Personenjahre) und Glaukom (0,7/100 000 Personenjahre) [35]. Die Prävalenz für Erblindung hat entsprechend einer Auswertung der Daten des Landschaftsverbands Rheinland von 1978 bis 1997 zugenommen und ist dann bis 2006 leicht zurückgegangen. Im gleichen Zeitraum ist der Anteil der Erblindungen, der auf diabetische Retinopathie zurückzuführen ist, von 6,9 % auf 9,7 % angestiegen [36]. Das Risiko von Diabetikern, an Augenschäden zu erblinden, lässt sich aus der Publikation von Claessen et al. [35] abschätzen, der die Fälle der Neuzugänge beim Blindenregister in Baden-Württemberg untersucht hat. Bei angenommenen 7 % Diabetikern in der untersuchten Bevölkerung (250 000) und 56 neuen Erblindungsfällen ergibt sich eine jährliche Inzidenz von etwa 2/10 000 Personenjahren: Einer von 5 000 Menschen mit Diabetes erblindet pro Jahr an diabetogenen oder anders verursachten Augenschäden.

Tabelle 4: Inzidenz- und Prävalenzraten für Erblindungen und diabetesbedingter Anteil der Erblindungen aus Blindenregistern

Blindenregister	Inzidenz (pro 100 000 Personenjahre)	Prävalenz (pro 100 000 Individuen)	Anteil diabetesbedingter Erblindungen an der Inzidenz/Prävalenz
Landschaftsverband Rheinland [37]		47,9	9,7 %
Landschaftsverband Rheinland [38]	11,1		10,6 %
Baden-Württemberg [39]	9,7		9 %
Baden-Württemberg [35]	8,4		9,5 %

Limitationen

Die tatsächlichen Retinopathieraten werden möglicherweise dadurch unterschätzt, dass nicht bei allen Menschen mit Diabetes augenärztliche Untersuchungen entsprechend den Leitlinien durchgeführt wurden. Eine Hochrechnung aus einer Krankenguterhebung augenärztlicher Praxen aus dem Jahr 2010 zeigt, dass nur etwa 45-50 % der erforderlichen Untersuchungen tatsächlich erfolgten [40]. Gemäß einer Auswertung der DMP-Dokumentation in den Hausarztpraxen erhielten etwa 70 % der Patienten fristgerecht eine augenärztliche Untersuchung [22]. Eine vergleichende Analyse der DMP-Dokumentation mit GKV-Abrechnungsdaten zeigte, dass nur in etwa ein Drittel der in der Hausarztpraxis dokumentierten Untersuchungen in der Augenarztpraxis abgerechnet wurde und umgekehrt etwa ein Drittel der in der Augenarztpraxis abgerechneten Untersuchungen im DMP nicht dokumentiert wurde [41].

Folgende weitere Limitationen der Daten und deren Interpretierbarkeit sind zu diskutieren: Bei populationsbezogenen ophthalmologischen Studien und Blindengelddaten wird keine Unterscheidung nach Diabetestyp, Blutdruck und HbA1c-Wert vorgenommen. Die Landesblindengeldstatistiken enthalten keine Angaben zu Inzidenz und Prävalenz der diabetischen Retinopathie. In allen genannten Studien sind nicht alle Patienten in Mydriasis untersucht worden und bei den DMP-Daten werden nur die den Hausärzten bzw. Diabetologen bekannten Retinopathien und Erblindungen erfasst. Beides kann zu einer Unterschätzung der Komplikationsraten führen. Andererseits ist im DMP Nordrhein, das nur Kassenpatienten dokumentiert, ein negativer Selektionseffekt möglich, was zu einer Überschätzung der Komplikationsraten führen kann [42].

2 Symptome, Risikofaktoren und Prognose

2.1 Symptome

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-1 Eine regelmäßige Untersuchung der Augen soll erfolgen, da • frühe Stadien (Initialstadien) der diabetischen Retinopathie für den Patienten symptomlos verlaufen können; • für eine Therapieentscheidung relevante morphologische Veränderungen häufig vor einer funktionellen Verschlechterung auftreten und • bei gegebener Indikation (definiert in Kapitel 5) eine Therapie in früheren Stadien zu besseren funktionellen Ergebnissen führt. Expertenkonsens	↑↑

Die von Menschen mit Diabetes und stark schwankenden Brillenstärken beschriebenen Sehstörungen sind meist auf Blutglukoseschwankungen und nicht auf eine Retinopathie/Makulopathie zurückzuführen. Sie entstehen in der Regel durch Schwankungen der Linsenbrechkraft durch osmotische Effekte der erhöhten Blutglukose. Besonders stark treten sie bei schneller Blutzuckersenkung (z. B. durch Insulin) auf, können aber auch Frühsymptom einer Diabetesmanifestation sein.

Mit einer Brille nicht korrigierbare Sehverschlechterungen treten meist erst bei fortgeschrittenen Netzhautschäden auf, wenn die Makula mit betroffen ist.

Außerdem ist bei Menschen mit Diabetes einer Krankheitsdauer von mehr als zehn Jahren das Risiko für die Entwicklung einer klinisch relevanten Katarakt dreifach erhöht ist [43].

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-2 Warnzeichen, die auf Netzhautkomplikationen hindeuten, sind: • Verschlechterung der Sehschärfe, die nicht durch eine Änderung der Sehhilfe behoben werden kann; • Leseschwierigkeiten bis zum Verlust der Lesefähigkeit; • Farbsinnstörungen; • eine allgemeine Sehverschlechterung im Sinne von Verschwommensehen; • verzerrtes Sehen (Metamorphopsie); • „Rußregen“ vor dem Auge durch Glaskörperblutungen bis zur praktischen Erblindung durch persistierende Glaskörperblutungen oder bei traktiven Netzhautablösungen. Expertenkonsens	Statement

Der Sehverlust entwickelt sich meist schleichend, kann aber auch – z. B. bei Glaskörperblutungen – plötzlich auftreten. Meist verlaufen diese Symptome schmerzlos. Starke Schmerzen können beim neovaskulären Sekundärglaukom in Zusammenhang mit einer Rubeosis iridis vorkommen. Dann kommt es auch öfter zu einer Rötung der Bindehaut.

Symptome, die auf eine Katarakt hindeuten, sind eine zunehmende Blendempfindlichkeit, ein reduziertes Kontrastsehen, einäugig wahrgenommene Doppel- oder Mehrfachbilder und ein langsamer Verlust der Sehschärfe.

Stoffwechselverbesserungen bergen das Risiko einer vorübergehenden Verschlechterung einer Retinopathie; für Typ-1-Diabetes gibt es Hinweise auf eine initiale Verschlechterung der Retinopathie während des ersten Jahres einer intensivierten Glukosesenkung [44].

2.2 Risikofaktoren

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
2-3 Wesentliche allgemeine Risikofaktoren für die Entstehung bzw. Progression einer diabetischen Retinopathie und/oder Makulopathie sind: • die Diabetesdauer; • der Grad der Hyperglykämie; • das Vorliegen/der Grad einer arteriellen Hypertonie; • eine Nephropathie. Weitere Risikofaktoren sind: • Schwangerschaft; • bei Typ-1-Diabetes: männliches Geschlecht. Expertenkonsens auf der Grundlage von [45-51]	Statement

Eine Meta-Analyse, in der die Daten von insgesamt 35 epidemiologischen Studien zu den allgemeinen Risikofaktoren einer diabetischen Retinopathie auf der Basis individueller Patientendaten (n = 22 896) gepoolt wurden, beschreibt bei Vorliegen einer längeren Diabetesdauer, eines höheren HbA1c, einer Hypertonie oder eines Typ-1-Diabetes eine erhöhte Prävalenz für alle Formen der diabetischen Retinopathie. In die Metaanalyse wurden nur Studien eingeschlossen, bei denen die Retinopathie durch Fundusphotographie objektiviert worden war [45].

Die Bedeutung der chronischen Hyperglykämie für die Entstehung der Retinopathie ist belegt, die Effektstärke wird aber überschätzt. Die Diabetesdauer und die Hyperglykämie, gemessen am HbA1c, erklären lediglich einen kleinen Teil des Gesamtrisikos für eine diabetische Retinopathie; der Rest ist in seiner Komplexität unverstanden [52].

Es bestehen direkte Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdrucks und der Inzidenz und Progression von Nephropathie und der Retinopathie [46]. Darüber hinaus ist ein erhöhter Blutdruck ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Makulopathie [53].

Grundsätzlich wird die diabetische Nephropathie als therapeutisch beeinflussbarer Risikofaktor für eine Retinopathie und das Makulaödem klassifiziert [47; 48] – auch wenn keine Studie bekannt ist, die diesen Zusammenhang belegt. Das Risiko einer Retinopathie steigt mit dem Vorliegen einer Nephropathie sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes an [25; 48; 54]. Dabei scheint – zumindest bei Typ-2-Diabetes – die Albuminurie der stärkere Progressionsfaktor zu sein [55]. Gemeinsamer pathogenetischer Faktor könnte eine Albuminurie sein, bei der am Auge noch eine erhöhte Gefäßpermeabilität beim diabetischen Makulaödem hinzukommt [56]. Bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie besteht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes ein höheres Risiko für eine Retinopathie-Inzidenz und -Progression [57].

Zum Lebensalter bei Erstmanifestation als Risikofaktor gibt es nur wenige Studien, die übereinstimmend ein höheres Retinopathierisiko bei früher Erstmanifestation (unter 40 bzw. 45 Jahre) eines Typ-2-Diabetes zeigen, auch wenn für die Erkrankungsdauer adjustiert wurde [58-61]. Bei Typ-1-Diabetes ist das präpubertäre Alter ein Schutz vor Retinopathie [25].

Hormonelle, metabolische, hämodynamische und immunologische Veränderungen während einer Schwangerschaft können bei Frauen mit Typ-1-Diabetes [49; 50] und in deutlich geringerem Maße bei Typ-2-Diabetes [51] zur Manifestation oder zur Verschlechterung einer vorhandenen diabetischen Retinopathie führen. Hingegen gibt es keine Hinweise, dass ein Gestationsdiabetes zu einer Retinopathie führt. Das Fortschreiten einer Retinopathie während der Schwangerschaft ist von den Risikofaktoren Alter der Patientinnen, Diabetesdauer, Retinopathie-Status vor Konzeption, Vorhandensein oder Entwicklung einer Nephropathie, Entwicklung einer Hypertonie bzw. Behandlungsqualität der Hypertonie sowie Güte der Stoffwechseleinstellung abhängig [62; 63]. Detaillierte Informationen zu Diabetes in der Schwangerschaft bietet die Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-023.html) [64].

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 Blutdruckkontrollen nicht mit erhöhten Triglyceriden bzw. niedrigerem HDL-Cholesterin assoziiert [65].

Bei Typ-1-Diabetes ist Rauchen eindeutig ein Risikofaktor für eine Retinopathie [25]. Bei Typ-2-Diabetes ist die Situation komplexer, eine schädigende Wirkung am Auge konnte in Studien bisher nicht belegt werden. Nikotinverzicht gehört unabhängig davon zur generellen Empfehlung in der Behandlung des Typ-2-Diabetes (vgl. NVL Therapie des Typ-2-Diabetes (www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de) [46] bzw. S3-Leitlinie Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-006.html) [66]).

2.3 Retinopathie und kardiovaskuläres Risiko

Bei einer Retinopathie ist das kardiovaskuläre Risiko insbesondere bei Typ-1-Diabetes, aber auch bei Typ-2-Diabetes deutlich erhöht [67]. Kramer et al. untersuchten in einer Metaanalyse insgesamt 20 auswertbare Studien, bei denen ausreichende Daten zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität und eine validierte Stadieneinteilung der diabetischen Retinopathie bei Menschen mit Typ-1 und Typ-2-Diabetes vorlagen. Danach haben Menschen mit Typ-1- sowie Typ-2-Diabetes und bestehender Retinopathie ein signifikant höheres kardiovaskuläres Risiko, das auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Diabetes-Erkrankungsdauer, Blutdruck, Tabakkonsum, Albuminurie, Lipidprofil) bestehen blieb: Bei Typ-2-Diabetes mit einer Odds Ratio von 1,61 (95% KI 1,32-1,90) und bei Typ-1-Diabetes mit einer Odds Ratio von 1,58 (95% KI 1,33-1,89) [67].

3 Untersuchung und allgemeine Behandlungsstrategien

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-1 Der Patient soll im Rahmen des Arztgesprächs und der Diabetes-Schulung über die Problematik der Netzhautkomplikationen und die Bedeutung der regelmäßigen Untersuchungen auch bei Beschwerdefreiheit aufgeklärt werden. Expertenkonsens	↑↑

Neben dem gesteigerten Risiko für diabetesassoziierte Augenerkrankungen und der potentiellen Behandlungsfähigkeit insbesondere auch früher Stadien, muss auch die Vorverlagerung der Diagnose als Prinzip der Früherkennung erläutert werden. Den an Früherkennung interessierten Menschen mit Diabetes soll idealerweise auch das Risiko der Überdiagnostik und Übertherapie in absoluten Zahlen (NNS, NNT, NNH) verständlich gemacht werden.

Da die Datenlage hierzu jedoch unzureichend ist, sollte man sich an epidemiologischen Daten (siehe Kapitel 1.2) sowie an den Daten zum Nutzen der verschiedenen Therapieverfahren (siehe Kapitel 5) orientieren. Vereinfachend zusammengefasst erblindet ca. einer von 5 000 Menschen mit Diabetes pro Jahr an einer diabetischen Retinopathie; jedoch ist die Zahl derjenigen mit bedeutsamen Sehverschlechterungen weitaus höher. Bei gegebener Indikation profitieren geschätzt ca. 30–50 % der Betroffenen von einer augenärztlichen Therapie. Daraus ergibt sich, dass 50–70 % nicht profitieren. Bei einem kleineren Teil der Behandelten besteht sogar die Gefahr einer Verschlechterung durch die Therapie; über diese Nebenwirkungen informiert der Augenarzt vor der Therapie. Wie bei jeder Früherkennung wird aber auch hier ein Teil der Patienten aufgrund eines Befundes eine Behandlung erhalten, ohne dass dieser Patient aufgrund dieses Befundes jemals eine Sehverschlechterung erfahren hätte.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-2 Bei Überweisung zum Augenarzt soll der Betroffene darauf hingewiesen werden, dass aufgrund der Pupillenerweiterung nach der Untersuchung für einige Stunden kein Fahrzeug geführt werden kann. Expertenkonsens	↑↑

Bei Überweisung an den Augenarzt ist der Hinweis für den Betroffenen wichtig, dass aufgrund der Pupillenerweiterung zwischen zwei und vier Stunden nach der Untersuchung kein Fahrzeug geführt werden darf.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-3 Die augenärztliche Untersuchung zum Ausschluss bzw. zur Bestimmung des Stadiums der Retinopathie und/oder Makulopathie soll • die Bestimmung der Sehschärfe; • die Untersuchung der vorderen Augenabschnitte; • die binokulare Untersuchung der Netzhaut bei dilatierter Pupille, um auch die peripheren Netzhautanteile genau beurteilen zu können, umfassen. Expertenkonsens	↑↑

Die augenärztlichen Untersuchungen auf beginnende diabetische Retinopathie und die Kontrolluntersuchung bei bestehender diabetischer Retinopathie beinhaltet:

- die Untersuchung der bestkorrigierten Sehschärfe (Refraktion);
- die Spaltlampenuntersuchung der vorderen Augenabschnitte (Rubeosis iridis);
- die binokulare biomikroskopische Untersuchung des Augenhintergrundes bei dilatierter Pupille [68].

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.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-4 Bei fortgeschrittenen Retinopathiestadien soll eine Augeninnendruckmessung durchgeführt werden. Bei bestimmten Konstellationen ist eine Fluoreszeinangiographie indiziert. Expertenkonsens auf der Grundlage von [70; 71]	↑↑
3-5 Zur Differentialdiagnose einer Makulopathie bei Menschen mit Diabetes, die als potentiell therapiebedürftig eingeschätzt wird, kann eine optische Kohärenztomographie (OCT) erforderlich sein. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [71], (LoE 4)	↔
3-6 Zur Indikationsstellung und Verlaufskontrolle einer Therapie des diabetischen Makulaödems mit intravitrealen Medikamenten soll eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt werden. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [71; 72], (LoE: 4)	↑↑

Die Messung des Augeninnendrucks wird bei fortgeschrittener Retinopathie empfohlen, da bei 12 % der Patienten mit sekundärer Gefäßneubildung im vorderen Augenabschnitt die Gefäße mit der Routineuntersuchung mit der Spaltlampe ohne Kontaktglas nicht erfasst werden, wenn sie ausschließlich im Kammerwinkel wachsen und dadurch besonders geeignet sind, den Augendruck zu erhöhen [73]. In Kapitel 5.2 wird auf die Augeninnendruckmessung bei der Gabe von intravitrealen Steroiden eingegangen.

Mit der Fluoreszeinangiographie einschließlich peripherer Aufnahmen kann die Perfusion der Netzhaut beurteilt werden, wenn ein Verdacht auf eine makuläre oder periphere Ischämie besteht. Es können bei der Indikationsstellung zu einer fokalen Lasertherapie die Leckagestellen dargestellt werden sowie intraretinale mikrovaskuläre Anomalien von Neovaskularisationen unterschieden werden. Außerdem kann die im Alter vorkommende neovaskuläre Makuladegeneration mit Hilfe der Fluoreszeinangiographie von einem diabetischen Makulaödem mit Blutungen unterschieden werden [70].

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ermöglicht die Darstellung anatomischer Details der zentralen Netzhaut mit einer axialen Auflösung von bis zu 3 µm. Dadurch ist eine Quantifizierung der Netzhautdicke [74] und eine Beurteilung der vitreoretinalen Grenzfläche, der Netzhautschichten und des subretinalen Raums möglich. Mit der OCT lassen sich Änderungen der Netzhautdicke von weniger als 10 % differenzieren [75], so dass eine quantitative Analyse sowohl des Spontanverlaufs der diabetischen Makulopathie als auch des Ansprechens oder Nichtansprechens auf eine Therapie möglich ist. Verlaufskontrollen sind bei vielen OCT-Geräten ortsidentisch möglich. Die OCT-Untersuchung ist nicht-invasiv und kann in der Mehrzahl auch ohne Pupillenerweiterung durchgeführt werden. Die OCT ist derzeit nicht im Leistungskatalog der GKV. Die Kosten können dem Patienten aber im Rahmen des Kostenerstattungsverfahrens oder bei Sonderverträgen von der Krankenkasse erstattet werden.

Prospektive Fallserien deuten darauf hin, dass sich nicht-diabetogene Makulaerkrankungen eines Menschen mit Diabetes mit Hilfe der OCT differentialdiagnostisch besser abgrenzen lassen. Dazu zählen unter anderen die vitreofoveale Traktion, die epiretinale Gliose oder die altersabhängige Makuladegeneration [76; 77]

In der Übersichtsarbeit von Virgili et al. (2015) zur Diagnostik eines zentralen, klinisch signifikanten Makulaödems (CSMO) betrug in 7 Studien mit time-domain-OCT und 2 Studien mit spectral-domain-OCT (siehe Glossar) für den Parameter der zentralen Netzhautdicke die Sensitivität 0,78 (95% KI 0,72-0,83) und die Spezifität 0,86 (95%KI: 0,76-0,93) [71]. Zur Diagnose des diabetischen Makulaödems (DMO) lagen Sensitivität und Spezifität in zwei Studien jeweils bei 0,80 und in einer Studie jeweils bei 1,00 [71].

Die OCT-Untersuchung mit Messung der Netzhautdicke ist fester Bestandteil jeder Zulassungsstudie der intravitrealen Medikamente bei diabetischem Makulaödem und ein klinisch relevantes Kriterium sowohl der Indikationsstellung als auch für die Effektivität der Behandlung [78-83]. Allerdings reicht zur augenärztlichen Beurteilung eines diabetischen Makulaödems mit der OCT nicht nur die Messung der zentralen Netzhautmittendicke, sondern es müssen alle Schnitte des gesamten Makulasektors visuell auf morphologische Veränderungen ausgewertet werden.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
3-7 Vor jeder Untersuchung soll sich der Augenarzt die vorliegenden Befunde über die <i>allgemeinen</i> Risikofaktoren für eine diabetisch bedingte Augenschädigung ansehen. Für die Weitergabe dieser Informationen soll der Hausarzt/Diabetologe bei Überweisung an den Augenarzt den standardisierten Dokumentationsbogen Hausarzt/Diabetologe (siehe Anhang 1) verwenden. Expertenkonsens	↑↑
3-8 Zur Dokumentation der augenärztlichen Untersuchung und zur Information des Hausarztes/Diabetologen soll der standardisierte Dokumentationsbogen Augenarzt (siehe Anhang 2) verwendet werden und dem Patienten und den mitbehandelnden Ärzten zeitnah zur Verfügung gestellt werden. Expertenkonsens	↑↑

Die allgemeinen Behandlungsstrategien finden sich detailliert in den Behandlungsleitlinien zu Diabetes: Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes (www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de) [84] und Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes (www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-013.html) [85].

4 Kontrollintervalle

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
4-1 Die regelmäßige Kontrolle der Augenbefunde bei Menschen mit Diabetes ermöglicht die frühzeitige Diagnostik von Veränderungen und die ggf. notwendige Anpassung der Basistherapie sowie die Durchführung der augenärztlichen Therapie. Expertenkonsens	Statement
4-2 Ein augenärztliches Screening soll durchgeführt werden: • bei Typ-2-Diabetes bei Diagnosestellung (Erstuntersuchung); • bei Typ-1-Diabetes ab dem elften Lebensjahr oder nach einer Diabeteserkrankungsdauer von fünf Jahren. Expertenkonsens, (LoE 4)	↑↑
4-3 Es gibt auf zwei Ebenen Risiken für das Entstehen und die Progression einer Retinopathie: Es sind 1. die schon vorhandenen Veränderungen am Auge (<i>ophthalmologisches Risiko</i>) und 2. die <i>allgemeinen Risikofaktoren</i> in Bezug auf die Kontrolle des Diabetes und seiner Komorbiditäten. Expertenkonsens	Statement
4-4 Wenn keine diabetische Netzhautveränderung festgestellt wird, soll das Screeningintervall • bei bekanntem geringem Risiko (= kein <i>ophthalmologisches Risiko</i> und kein <i>allgemeines Risiko</i>) zwei Jahre; • für alle anderen Risikokonstellationen ein Jahr betragen. Sind dem Augenarzt die <i>allgemeinen Risikofaktoren</i> nicht bekannt, soll der Patient vom ihm so behandelt werden, als ob ein ungünstiges allgemeines Risikoprofil vorliegt. Expertenkonsens auf der Grundlage von [86; 87], LoE 4	↑↑
4-5 Patienten mit diabetischen Netzhautveränderungen (= <i>ophthalmologisches Risiko</i>) sollen je nach Befund 1-jährlich oder häufiger untersucht werden. Über den Termin für die nächste Untersuchung soll der Augenarzt entscheiden. Expertenkonsens auf der Grundlage von [86], LoE 4	↑↑
4-6 Bei neu auftretenden Symptomen wie • Sehverschlechterung; • verzerrtes Sehen, Verschwommensehen; • „Rußregen“ vor den Augen soll zeitnah eine Untersuchung beim Augenarzt erfolgen. Expertenkonsens	↑↑

Internationale Leitlinien empfehlen übereinstimmend [26; 88-96], dass bei der Erstdiagnose eines Typ-2-Diabetes umgehend eine augenärztliche Untersuchung erfolgen soll, da bei einem Teil der Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits Netzhautkomplikationen bestehen (siehe Kapitel 1.2). Ebenso besteht Einigkeit, dass bei bereits manifester Retinopathie jährlich oder engmaschiger kontrolliert werden soll. Hinsichtlich der Intervalle der Kontrolluntersuchungen für Diabetiker ohne initiale Retinopathie weichen die Empfehlungen voneinander ab: Einige Leitlinien empfehlen jährliche [88; 92] oder zweijährliche [26; 96] Untersuchungsabstände, andere befürworten ein risikoadaptiertes Screening, bei dem das Kontrollintervall je nach dem individuellen Risiko des Patienten festgelegt werden soll [89; 91; 93; 94] (Übersichtstabelle siehe Leitlinienreport).

In früheren Jahren haben sich die Screeningintervalle an den Progressionsraten der Retinopathie orientiert. Durch die erheblich veränderten Ausgangsbedingungen sind diese Progressionsraten aber nicht mehr realistisch und es bedürfte neuer randomisiert-kontrollierter, prospektiver Studien und idealerweise Metaanalysen solcher Studien, um geeignete Intervalle vorschlagen zu können. Diese liegen für die Frage der Kontrollintervalle beim Retinopathie-Screening jedoch nicht vor. Die bestverfügbare Evidenz liefern zwei systematische Übersichtsarbeiten, die die existierenden Observations- und Modellierungsstudien auswerten und dabei eine große Zahl gescreenter Patienten einschlossen. Aufgrund der Heterogenität der Studien konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden.

Echouffo-Tcheugui et al. [86] veröffentlichten 2013 einen systematischen Review zu 25 Studien, darunter 15 Screening-Studien, drei Modellierungsstudien zum Krankheitsverlauf sowie sieben ökonomische Modellierungsstudien. In den analysierten Screening-Programmen lag das Screening-Intervall bei Patienten ohne initiale Retinopathie zwischen einem und vier Jahren. Obgleich die Studien sehr heterogen waren, erkannten die Autoren als allgemeine Tendenz, dass Screening-Intervalle von zwei Jahren bei Patienten ohne diabetische Retinopathie bei Diagnosestellung nicht mit erhöhten Raten an „sehbedrohlicher diabetischer Retinopathie“ (STDR) verbunden waren. In den Modellierungsstudien wurden Screening-Intervalle von ein bis fünf Jahre untersucht. Als optimal – d. h. als „zweckmäßig, sicher und kostengünstig“ – habe sich hier ein Screening-Intervall über einem Jahr, aber kleiner gleich zwei Jahre erwiesen, während bei vorbestehender diabetischer Retinopathie Untersuchungsabstände kleiner gleich einem Jahr günstiger gewesen seien.

Der systematische Review von Taylor-Phillips et al. [87] schließt 29 Studien ein, größtenteils die gleichen wie Echouffo-Tcheugui et al., zuzüglich einiger jüngerer Arbeiten. Insgesamt zeigten sich bezüglich des klinischen Outcomes „wenige Unterschiede“ zwischen jährlichen und zweijährlichen Screeningintervallen, so die Schlussfolgerung des Reviews. Wegen der Heterogenität der einzelnen Studien und wegen des Bias-Risikos durch erhebliche Drop-outs (13-31 %) formulieren die Autoren ihre Synthese sehr zurückhaltend: Aus der Datengrundlage ergäben sich weder „ausreichend robuste“ Beweise dafür, dass es sicher sei, das Screening-Intervall auf mehr als ein Jahr zu verlängern, noch dafür, dass es nicht verlängert werden könne [87].

Kürzlich wurde eine weitere große Observationsstudie publiziert, deren Ergebnisse in den besprochenen Reviews noch nicht enthalten sind. Leese et al. werteten die zwischen 2005 und 2012 erhobenen Daten von sieben regionalen britischen Screeningprogrammen mit mehr als 350 000 Diabetikern aus. Bei Patienten ohne initiale Retinopathie lag die Rate an einer „referable“ Retinopathie nach einem Jahr bei 0,1–0,6% (PDR: 0,01–0,15%) und nach zwei Jahren bei 0,3–1,3% (PDR: 0,04–0,27%); der relative Anstieg der Retinopathierate zwischen den beiden Kontrollintervallen betrug 0,2–0,7%. Eine „referable“ Retinopathie war in den Screeningprogrammen definiert als mindestens das Vorliegen einer schweren NPDR und eine „referable“ Makulopathie, wenn im Bereich von einem Papillendurchmesser um das Foveazentrum Exsudate, Blutungen oder Mikroaneurysmen bestanden, wobei in einem Teil der Studien zusätzlich ein Abfall der Sehschärfe auf 0,5 oder schlechter gefordert wurde. Diese sehr enge Definition beinhaltet, dass viele Patienten mit diabetischem Makulaödem nicht als „referable“ kategorisiert wurden, in Deutschland aber behandelt würden [97].

In einer weiteren observationellen Screeningstudie, durchgeführt in einem italienischen Krankenhaus, werteten Porta et al. [98] die klinischen Charakteristiken der 4 320 Patienten aus, die initial keine Retinopathie hatten. 2,1% der Patienten ohne initiale Retinopathie hatten nach zwei Jahren eine „referable retinopathy“ erreicht, 3,2% nach drei Jahren und 10,5 % nach sechs Jahren. Bei einer Diabetesdauer von zehn Jahren oder länger war das Risiko, eine Retinopathie zu entwickeln, deutlich erhöht.

Für alle diese Studien gilt, dass ihre Aussagekraft bezüglich der Entwicklung von Empfehlungen von Kontrollintervallen limitiert ist. Dies liegt zum einen in ihrer starken methodischen Heterogenität begründet, so dass die Ergebnisse schlecht vergleichbar sind, z. B. weil in den Studien

- Kontrollintervalle heterogen gewählt sind und zudem nicht wie vorgesehen eingehalten werden (siehe auch Kapitel 1.2: [22; 40; 41]);
- heterogene Untersuchungsverfahren angewendet sowie heterogene Vorgaben zur Auswertung gemacht werden (z. B. Winkel-Einstellung, Anzahl der untersuchten Felder sowie Zahl der Aufnahmen bei Fundus-Photographien);
- der Behandlungs- bzw. Überweisungsbedarf heterogen definiert und zudem aufgrund von neuen Therapieverfahren (z. B. IVOM) zeitlichen Veränderungen unterworfen ist [87].

Hinzu kommt ein Verzerrungsrisiko durch teils erhebliche Drop-outs. Eine weitere Limitation betrifft die fragliche Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Versorgungssituation. So wurde in einigen Studien die Untersuchung und Befundbeurteilung durch dazu ausgebildete Nicht-Ärzte durchgeführt oder ohne geweitete Pupille untersucht [87]. Zudem erfolgt die Datenauswertung teils mit anderen Termini bzw. Stadieneinteilungen, wie z. B. „referable disease“ oder Sight-threatening Diabetic Retinopathy (STDR), die nicht ohne Weiteres auf die deutsche Situation übertragbar sind und unterschiedlich definiert wurden.

Da verschiedene Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko der diabetischen Retinopathie verbunden sind, gibt es Überlegungen, das Kontrollintervall über eine Risikostratifizierung individuell festzulegen. Zwar sind die einzelnen Risikofaktoren bekannt (siehe Kapitel 2.2), doch sind für die Abgrenzung von Hoch- und Niedrigrisiko weder konkrete Grenzwerte (z. B. Hb1Ac, Diabetesdauer) definiert, noch ist die Gewichtung der einzelnen Faktoren bekannt. Es gibt verschiedene Versuche, auf Basis epidemiologischer Daten zu Risikofaktoren und Erkrankungsverläufen aus Screening-Programmen individuelle Retinopathie-Screeningintervalle mithilfe von Cox-Modellen oder logistischer Regression zu berechnen [99-102]. Unter den Autoren der Leitlinie besteht Konsens, dass diese Modelle nicht für die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland anwendbar sind. Es besteht ferner Konsens, dass die Abschätzung des allgemeinen Risikos (z. B. Unterteilung eher geringes Risiko/eher erhöhtes Risiko) vom Hausarzt/Diabetologen auf der Grundlage der im Kapitel 2.2 „Risikofaktoren“ definierten Variablen (Diabetestyp, Diabetesdauer, Nephropathie, HbA1c, Hypertonie) und des Gesamtbildes des Patienten getroffen wird. Dokumentiert wird diese Einschätzung auf dem im Rahmen der NVL entwickelten Dokumentationsbogen (siehe Anhang 1), der als Kommunikationsmittel zwischen Hausärzten/Diabetologen und Augenärzten dient.

5 Therapie

5.1 Hausärztliche/internistische Therapie

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-1 Risikofaktoren für Netzhautkomplikationen (siehe auch Empfehlung 2-3) sollen leitliniengerecht behandelt werden. Details der Therapie werden in den NVL zu Diabetes (siehe www.diabetes.versorgungsleitlinien.de) und der Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes abgehandelt (siehe www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-013.html). Expertenkonsens (LoE 4)	↑↑

Details der Therapieziele zur Verhinderung mikrovaskulärer Folgeerkrankungen werden in den NVL zu Diabetes (siehe www.diabetes.versorgungsleitlinien.de) bzw. der Leitlinie zur Therapie des Typ-1-Diabetes dargestellt (siehe www.awmf.org/leitlinien/detail/II/057-013.html). Die allgemeinen Risikofaktoren werden in Kapitel 2.2 beschrieben. Aufgrund von kürzlich publizierten Übersichtsarbeiten wird der Einfluss einer intensivierten Behandlung der Hyperglykämie und der Hypertonie auf die Entstehung und die Progression der Retinopathie im Folgenden präzisiert:

Während an der Korrelation zwischen Ausmaß der diabetischen Stoffwechsellage, gemessen am HbA1c, und dem Auftreten sowie dem Schweregrad einer Retinopathie kein Zweifel besteht, war es durch Interventionen von Hausarzt und Diabetologe mit Ausnahme der UKPDS in keiner der großen Diabetes-Studien zu einer signifikanten Senkung der klinisch relevanten Endpunkte Visusverlust, Erblindung und Notwendigkeit der Lasertherapie bei Augenerkrankungen gekommen. In der UKPDS wurde kein Effekt auf die Endpunkte Visusverlust bzw. Erblindung beobachtet, allerdings wurden in der intensiviert behandelten Gruppe weniger Lasertherapien durchgeführt [103].

In einem Cochrane-Review wurde die Effektstärke einer intensiven Glukosesenkung bei Patienten mit Typ-2-Diabetes [104] analysiert. Die Retinopathieraten (RR 0,79 (95% KI 0,68-0,92)) und die Photokoagulationsraten (RR 0,76 (95% KI 0,61-0,97)) waren unter der intensivierten Therapie jeweils geringer, aber verbunden mit einer Verdopplung des Hypoglykämierisikos (RR 2,18 (95% KI 1,53-3,11)) [104].

Ebenfalls in einem Cochrane-Review untersuchten Autoren den Effekt der intensiven Glukosesenkung auf die Retinopathie und andere Komplikationen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes [44]. Da die Studien heterogen waren, wurden die zwei Studien zur Manifestation der Retinopathie getrennt von vier Studien zur Progression der Retinopathie analysiert. In der Verhinderung einer Retinopathie war die intensivierte Therapie der konventionellen Therapie deutlich überlegen (RR 0,27 (95% KI 0,18-0,42)), nicht aber in der Progressionshemmung (RR 1,10 (95% KI 0,54-2,24)) [44].

Ein HbA1c-Schwellenwert für das Entstehen oder die Progression einer Retinopathie ist nicht bekannt [103; 105]. Bei Typ-1-Diabetes besteht ein exponentieller Zusammenhang zwischen HbA1c und Retinopathie, bei Typ-2-Diabetes ein linearer. Ein HbA1c unter 7 % schließt zudem nicht aus, dass Netzhautkomplikationen auftreten; umgekehrt bleiben einige Patienten mit dauerhaft erhöhtem HbA1c von einer Retinopathie verschont.

Die arterielle Hypertonie gilt als wichtige Komorbidität von Patienten mit Diabetes. Eine Meta-Analyse untersuchte die Wirkung einer antihypertensiven Therapie auf Entstehung und Fortschreiten einer diabetischen Retinopathie. In dieser Analyse wurden insgesamt 15 Studien zum Effekt der Blutdrucktherapie auf die Retinopathie bei Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes eingeschlossen [106]. Dabei wurden Studien, bei denen eine intensivierte mit einer konventionellen Blutdrucktherapie verglichen wurde, mit Studien zusammengefasst, bei der eine Blutdrucktherapie gegen eine Kontrolle ohne Medikation gestellt wurde. Die Retinopathieinzidenz wurde durch eine intensivierte Blutdrucktherapie innerhalb von vier bis fünf Jahren um 20 % reduziert (RR 0,80 (95% KI 0,71-0,92), NNT: 18 (95% KI 13-45)). Es wurden aber weder fortgeschrittene Stadien (PDR/CSME: RR 0,95 (95% KI 0,83-1,08)) noch ein moderater bis schwerer Sehverlust verhindert (RR 1,06 (0,85-1,33)) [106]. Eine Progressionshemmung einer bereits bestehenden Retinopathie durch antihypertensive Therapien konnte nicht nachgewiesen werden.

Für eine weitere als in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes [84] und der NVL Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [47] empfohlene Absenkung des Blutdrucks, die aufgrund einer bestehenden Nephropathie erwogen werden kann, sind keine günstigen, aber auch keine ungünstigen Effekte auf die Retina bekannt (siehe ESC/EASD 2013 [92]).

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-2 Der Patient sollte darüber informiert werden, dass das Vorliegen einer Retinopathie keine Kontraindikation für eine kardioprotektive Therapie mit ASS darstellt, da diese Therapie das Risiko einer retinalen Blutung nicht verändert. Expertenkonsens auf der Grundlage von [89; 90; 107]	↑↑

Die Einnahme von ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung beeinflusst den Verlauf einer diabetischen Retinopathie nicht [89; 90; 107]. Die Gefahr für eine Glaskörperblutung wird durch die Einnahme von Plättchenaggregationshemmer in einer Dosierung bis 625 mg nicht erhöht [108-110]. Für andere Thrombozytenaggregationshemmer liegen keine analogen Studien vor, so dass eine definitive Aussage zum Blutungsrisiko nicht möglich ist. Monozentrische Studien mit geringen Patientenzahlen lassen aber keinen Hinweis darauf erkennen, dass neuere Plättchenaggregationshemmer ungünstig wirken [111-114]. Clopidogrel hatte keinen Effekt auf geringfügige Blutungsereignisse (wozu die Glaskörperblutung zählt) [115]. Die klinische Beobachtung, dass eine Warfarin-/Phenprocoumon-Therapie ein stark erhöhtes Blutungsrisiko bei fortgeschrittener Retinopathie begründet, ist unstrittig. Es liegen keine Studien zu Mono- oder Kombinationstherapien mit den nicht-Vitamin-K-abhängigen Antikoagulanzen (NOAK) und dem Blutungsrisiko bei diabetischer Retinopathie vor.

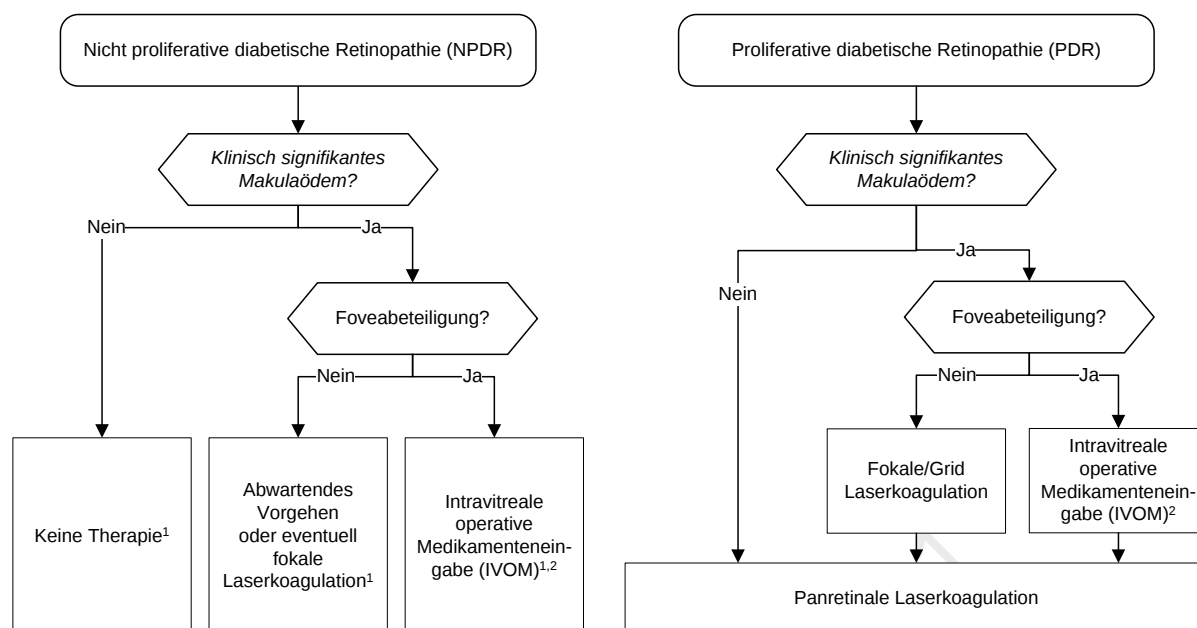
5.2 Spezielle augenärztliche Behandlung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5-3 Diabetische Retino- und/oder Makulopathie soll stadiengerecht durch den Augenarzt überwacht und behandelt werden. Expertenkonsens	↑↑↑

Die Laserbehandlung und die intravitreale Medikamenteneingabe sind Behandlungsmöglichkeiten für die diabetische Retinopathie. Da diese Behandlungen aber keine irreversibel geschädigten Netzhautzellen verbessern oder ersetzen können, sondern darauf zielen, weitere Schädigungen der Netzhautzellen zu verhindern oder zu reduzieren, sollte die Behandlung bei gegebener Indikationsstellung möglichst frühzeitig erfolgen. Entsprechende morphologische Veränderungen sind bei der augenärztlichen Untersuchung meistens eher zu sehen als eine funktionelle Verschlechterung.

Die proliferative diabetische Retinopathie (PDR) und das diabetische Makulaödem werden unterschiedlich behandelt. Für die Therapieindikation beim diabetischen Makulaödem ist die Beteiligung der Fovea entscheidend. Die folgende Abbildung gibt einen schematischen Überblick. Dieser Vorschlag der Autoren der Leitlinien basiert auf Studien zum Nutzen der einzelnen Maßnahmen sowie auf Plausibilität; der Algorithmus selbst ist jedoch nicht evaluiert worden.

Abbildung 2: Behandlungsoptionen diabetische Retinopathie



Legende:

¹ bei fortgeschrittener, nicht proliferativer Retinopathie kann eine panretinale Laserkoagulation sinnvoll sein.

² additiv oder alternativ eventuell fokale Laserkoagulation

5.2.1 Therapie der nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-4 Bei einer milden oder mäßigen nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) soll keine panretinale Lasertherapie angeboten werden. Literatur: [116; 117], (LoE 1+)	↓↓↓
5-5 Bei einer schweren nicht-proliferativen diabetischen Retinopathie (NPDR) kann bei bestimmten Risikopatienten eine panretinale Laserkoagulation erwogen werden. Literatur: [116; 117], (LoE 1+)	↔

In einer systematischen Übersichtsarbeit fanden Evans et al. keinen Unterschied zwischen der panretinalen Laserkoagulation und keiner oder einer verzögerten Behandlung für den primären Endpunkt moderate Sehverschlechterung (RR 0,99 (95% KI: 0,89-1,11)), aber eine deutliche Verringerung des Risikos einer schweren Sehverschlechterung (RR 0,46 (95% KI: 0,24-0,86)), der Progression der diabetischen Retinopathie (RR 0,49 (95% KI: 0,37-0,64)) und einer Glaskörperblutung (RR 0,56 (95% KI: 0,37-0,85)) [116]. Grundlage für die Übersichtsarbeit war ein gemischtes Patientenkollektiv, bestehend aus Patienten mit einer mäßigen NPDR, mit einer schweren NPDR oder mit einer PDR, daher konnte eine formale Subgruppenanalyse für Patienten mit einer NPDR nicht durchgeführt werden.

Basierend auf den eingeschlossenen Studien, schätzen die Autoren der Übersichtsarbeit, dass innerhalb eines Jahres 50 von 1 000 unbehandelten Patienten mit einer mäßigen oder schweren NPDR eine schwere Sehverschlechterung entwickeln und nach einer Laserkoagulation nur 23 (95% KI 12-43) von 1 000 Patienten [116].

Aufgrund der Risiken, die mit einer Laserkoagulation verbunden sind und des geringen Effekts auf die Sehfunktion, empfehlen die Autoren der Übersichtsarbeit [116] einen vorsichtigen Umgang mit der panretinalen Laserkoagulation bei Patienten mit einer NPDR. Auch in der EDTR-Studie zeigte sich bei Patienten ohne Makulaödem, aber einer mäßigen bis schweren NPDR oder beginnenden PDR kein Nachteil für eine verzögerte Behandlung

bzgl. moderaten oder schwerwiegenden Sehverlusts [117]. Allerdings wurde in dieser Studie bei mäßiger NPDR innerhalb eines Jahres bei 33 von 1 000 und innerhalb von drei Jahren bei 142 von 1 000 der Übergang in eine behandlungsbedürftige PDR (siehe Kapitel 5.2.2) beobachtet und bei schwerer NPDR innerhalb eines Jahres bei 146 von 1 000 und innerhalb von drei Jahren bei 395 von 1 000 [117].

Die panretinale Laserkoagulation hat Nebenwirkungen wie die Einschränkung des Gesichtsfeldes sowie Störungen des Sehens in Dunkelheit und Dämmerung [117-119]. Außerdem kann bei panretinaler Laserkoagulation ein teilweise reversibles Makulaödem auftreten bzw. sich verschlechtern [117-120], wobei die Häufigkeit von der Schwere des Augenbefundes abhängt [121]. Da jedoch bei PDR nur durch eine panretinale Laserkoagulation eine drohende Erblindung verhindert werden kann, müssen die Behandlungsrisiken gegen den potentiellen Nutzen der Behandlung abgewogen werden. Aus Sicht der Autoren dieser Leitlinie können Risikofaktoren, bei denen bei einer schweren NPDR auch schon eine panretinale Laserkoagulation angeboten werden kann, die folgenden sein: mangelnde Adhärenz des Patienten zu engmaschigen Kontrollen, ungünstiges allgemeines Risiko-Profil (insbesondere arterielle Hypertonie) [122], Schwangerschaft, beginnende Katarakt mit erschwertem Funduseinblick, ausgedehnte Kapillarverschlussgebiete in der Fluoreszeinangiographie [70].

5.2.2 Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR)

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-6 Bei einer proliferativen diabetischen Retinopathie (PDR) soll eine panretinale Laserkoagulation erfolgen. Literatur: [116; 117], (LoE 1+)	↑↑
5-7 Wenn bei PDR kombiniert mit diabetischem Makulaödem ohne Foveabeteiligung eine fokale und eine panretinale Laserkoagulation indiziert ist, sollte man zunächst die Makulopathie gezielt und dann die PDR panretinal lasern. Expertenkonsens	↑

Zur Therapie der proliferativen diabetischen Retinopathie wird die oben bereits beschriebene systematische Übersichtsarbeit herangezogen. Evans et al. fanden keinen Unterschied zwischen der panretinalen Laserkoagulation und keiner oder einer verzögerten Behandlung für den primären Endpunkt moderate Sehverschlechterung (RR 0,99 (95% KI: 0,89-1,11)), aber eine deutliche Verringerung des Risikos einer schweren Sehverschlechterung (RR 0,46 (95% KI: 0,24-0,86)), der Progression der diabetischen Retinopathie (RR 0,49 (95% KI: 0,37-0,64)) und einer Glaskörperblutung (RR 0,56 (95% KI: 0,37-0,85)) [116]. In drei der fünf Studien wurden auch Patienten mit einer mäßigen oder schweren NPDR – neben denen mit einer proliferativen diabetischen Retinopathie – eingeschlossen. Basierend auf den eingeschlossenen Studien, schätzten die Autoren der Übersichtsarbeit, dass innerhalb eines Jahres 400 von 1 000 unbehandelten Patienten mit einer PDR nach zwölf Monaten eine schwere Sehverschlechterung (definiert als Visus < 6/60) entwickeln und nach einer Laserkoagulation nur 184 (95% KI 96-344) von 1 000 Patienten. Die Aussagekraft für die panretinale Laserkoagulation ist dadurch eingeschränkt, dass in dieser Übersichtsarbeit Studien wie zum Beispiel die EDTR-Studie eingeschlossen wurden, in der fast alle Augen panretinal und fokal gelasert wurden [117]. Eine Subgruppenauswertung der EDTR-Studie zeigte, dass besonders Patienten mit Typ-2-Diabetes (im Vergleich zu Typ-1-Diabetes) von der Laserkoagulation profitieren [117; 123].

Vorgehen bei gleichzeitigem Vorliegen eines diabetischen Makulaödems

Eine panretinale Laserkoagulation kann zu einer (teilweise temporären) Verschlechterung des Sehvermögens und eines bereits vorhandenen Makulaödems führen sowie zur Entstehung eines Makulaödems beitragen [117-120]. In der ETDR-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit Makulaödem und milder bis mäßiger NPDR die Behandlungsstrategie sofortige fokale kombiniert mit einer verzögerten panretinalen Laserkoagulation (bei Verschlechterung der Retinopathie) das Risiko eines moderaten Sehverlustes (Einjahresrate: 5,3%) im Vergleich zu keiner Behandlung (Einjahresrate: 8,6%) verringert. Im Gegensatz dazu führte das umgekehrte Vorgehen – sofortige panretinale und verzögerte fokale Laserkoagulation – bei mehr Augen zu einem moderaten Sehverlust (Einjahresrate: 15,9%) [117]. Daher wird bei zeitgleichem Auftreten einer PDR und eines Maku-

laödems empfohlen, zunächst gezielt die Makula zu behandeln (fokale Lasertherapie bzw. IVOM; siehe Kapitel 5.2.3) und erst in zeitlichem Abstand die panretinale Lasertherapie durchzuführen.

5.2.2.1 Schwere Komplikationen der proliferativen diabetischen Retinopathie

Schwere Komplikationen der PDR sind

- Glaskörperblutungen, die über einen Zeitraum von wenigen Wochen nicht ausreichend aufklaren, um eine panretinale Laserkoagulation durchführen zu können;
- retinale Traktionen mit drohender oder vorhandener zentraler Netzhautablösung.

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-8 Bei nicht resorbierender Glaskörperblutung oder drohender oder vorhandener traktiver zentraler Netzhautablösung soll die Glaskörperentfernung (Vitrektomie) angeboten werden. Expertenkonsens auf der Grundlage von: [124-126]	↑↑

Basierend auf einem dänischen Register mit 3 980 Patienten mit Typ1-Diabetes, liegt die kumulative Inzidenz für die Notwendigkeit einer Vitrektomie aufgrund einer Glaskörperblutung über fünf Jahre bei 1,6 % und über zehn Jahre bei 2,9 % [126].

Patienten mit den oben genannten Komplikationen profitieren von einer Vitrektomie durch einen Anstieg der Sehschärfe [124; 125], wenn nicht schon relevante Schädigungen durch Ischämien des Sehnerves oder der zentralen Netzhaut vorliegen. Nachteil der Vitrektomie ist die beschleunigte Entwicklung einer Linsentrübung [125; 126], die dann durch eine Katarakt-Operation korrigiert werden kann.

5.2.3 Therapie des diabetischen Makulaödems

Ein *klinisch signifikantes Makulaödem* ist

- definiert durch umschriebene Ödem-Zone(n);
- kombiniert mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten, die ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Fovea entfernt liegen;
- unabhängig vom Visus.

5.2.3.1 Makulaödem ohne Foveabeteiligung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-9 Bei Vorliegen eines den Visus bedrohenden klinisch signifikanten diabetischen Makulaödems ohne Foveabeteiligung kann eine fokale Laserkoagulation angeboten werden. Literatur: [117; 127-129], (LoE 1+)	↔

Eine fokale Laserkoagulationstherapie reduziert das Risiko eines Sehverlustes durch ein *klinisch signifikantes Makulaödem* nach zwei bis drei Jahren [129]. Für diese Fragestellung wurden zwei Studien in eine Übersichtsarbeit eingeschlossen: Bei der einen Studie (n = 39 Patienten) lag für die Inzidenz einer Sehverschlechterung nach zwei Jahren das relative Risiko bei 0,54 (95% KI 0,25-1,16), bei der anderen Studie (n = 2 244 Augen) nach drei Jahren das relative Risiko für einen moderaten Sehverlust bei 0,50 (95% KI 0,47-0,53), das ergibt eine NNT von acht Augen (95% KI: 7-12 Augen) [129]. Der positive Effekt ist für Patienten mit noch guter Sehfähigkeit ausgeprägter [117; 127-129]. Eine fokale Laserkoagulation hat aber auch das Risiko einer dauerhaften Schädigung der Sehzellen und des retinalen Pigmentepithels, selbst wenn man die Laserherde schonend „energiearm“ appliziert [130].

Da das Risiko einer Sehverschlechterung geringer ist, wenn die Fovea nicht beteiligt ist, kann mit der fokalen Lasertherapie laut amerikanischer Leitlinie von 2014 bei noch sehr guter Sehschärfe abgewartet werden, wenn eine engmaschige Kontrolle möglich ist und der Patient das Risiko verstanden hat [131].

Eine fokale Laserkoagulation sollte frühestens nach drei Monaten wiederholt werden.

Leckagestellen sehr nah an der Fovea sind teilweise mit einer Laserbehandlung nicht behandelbar, ohne relevante Schädigungen der Funktion zu induzieren.

5.2.3.2 Makulaödem mit Foveabeteiligung

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-10 Bei diabetischem Makulaödem mit Foveabeteiligung sollte eine intravitreale Medikamentengabe primär mit VEGF-Inhibitoren angeboten werden, wenn der morphologische Makulabefund einen positiven Effekt auf die Sehfähigkeit erwarten lässt (Visusuntergrenze 0,05). Literatur: [72; 132], (LoE: 1+)	↑↑
Sondervotum der DEGAM Bei diabetischem Makulaödem mit Foveabeteiligung kann eine intravitreale Medikamentengabe primär mit VEGF-Inhibitoren angeboten werden, wenn der morphologische Makulabefund einen positiven Effekt auf die Sehfähigkeit erwarten lässt (Visusuntergrenze 0,05).	↔
5-11 Bei unzureichendem oder fehlendem Ansprechen der intravitrealen Therapie mit VEGF-Inhibitoren kann eine intravitreale Therapie mit Steroiden angeboten werden. Expertenkonsens auf der Grundlage von [132]	↔
5-12 Die Therapie mit intravitrealer Medikamenteneingabe soll beendet werden, wenn aufgrund der morphologischen und funktionellen Befunde keine Verbesserung der Sehfähigkeit mehr zu erwarten ist. Expertenkonsens auf der Grundlage von [78; 133], (LoE 4)	↑↑↑
5-13 Bei diabetischem Makulaödem mit Foveabeteiligung kann alternativ zur IVOM wegen des geringeren Aufwandes und der geringeren Nebenwirkungen trotz des geringeren Nutzens eine Lasertherapie angeboten werden, wenn die Leckagestellen für eine Laserkoagulation gut zugänglich sind. Expertenkonsens auf der Grundlage von [134; 135]	↔

Intravitreale Medikamenteneingabe (IVOM) mit VEGF-Inhibitoren

Die intravitreale Medikamenteneingabe (IVOM) von VEGF-Inhibitoren hat sich bei einem *klinisch signifikanten diabetischen Makulaödem* mit Foveabeteiligung in systematischen Übersichtsarbeiten der Laserbehandlung bzw. Placebo überlegen gezeigt [72; 132]. Von 1 000 Patienten, die mit VEGF-Inhibitoren intravitreal behandelt wurden, zeigten nach einem Jahr 276 Patienten (95% KI 207-368) eine moderate Sehverbesserung und 13 (95% KI 6-28) eine moderate Sehverschlechterung. In der Kontrollgruppe mit Laserbehandlung kam es bei nur 77 von 1 000 Patienten zu einer moderaten Sehverbesserung und bei 115 von 1 000 zu einer moderaten Sehverschlechterung. Die NNT für eine moderate Sehverbesserung lag in der mit VEGF-Inhibitor behandelten Gruppe bei fünf

(RR 3,6 (95 KI 2,7-4,8)), für die Vermeidung einer moderaten Sehverschlechterung bei zehn (RR 0,11 (95% KI 0,05-0,24)) im Vergleich zu einer alleinigen Laserbehandlung [72].

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)).

Schwere systemische Ereignisse traten nach einem Follow-up zwischen sechs und 24 Monaten ähnlich häufig bei Patienten der Kontrollgruppen wie bei Patienten der Interventionsgruppen auf (RR 0,98 (95% KI: 0,83-1,17)) [72]. Bezogen auf 1 000 Patienten sind das 145 Patienten mit schweren systemischen Ereignissen in den Kontrollgruppen im Vergleich zu 149 (95% KI 120-170) Patienten in den Interventionsgruppen. Allerdings ist zu beachten, dass Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko in den Zulassungsstudien zu Ranibizumab [78; 79; 136] oder Aflibercept [133] ausgeschlossen waren.

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 Ranibizumab 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].

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].

Die VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab (Stand Juni 2015) sind für die Behandlung des diabetischen Makulaödems 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. 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].

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.

Begründung der DEGAM für das Sondervotum

Obwohl es sich bei der intravitrealen Medikamentengabe mit VEGF-Inhibitoren um eine wirksame Therapie handelt, konnte die DEGAM einer „Sollte-Empfehlung“ nicht zustimmen. Die Indikation für die intravitreale Behandlung mit einem VEGF-Inhibitor muss streng gestellt werden. Dies betrifft nicht nur die in der Empfehlung benannte Einschränkung, dass „der morphologische Makulabefund einen positiven Einfluss auf die Sehfähigkeit erwarten lässt“, sondern auf der anderen Seite auch 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. Wesentliche Informationen zum Gesamtnutzen dieser Therapie sowie einem potentiellen Gesamtschaden auch bei Übertherapie einer durch Screening induzierten Maßnahme sind derzeit noch nicht ab-

schätzbar. Außerdem sollte alles dafür getan werden, dass für den von der WHO als „essential drug“ eingestuftten Wirkstoff Bevacizumab ein in Einzeldosierung konfektioniertes Präparat angeboten und für diese Indikation zugelassen wird.

Intravitreale Medikamenteneingabe (IVOM) mit Kortikosteroiden

Bei refraktärem oder fortgeschrittenem diabetischen Makulaödem war in einer systematischen Übersichtsarbeit die intravitreale Gabe mit Kortikosteroiden (Triamcinolonacetonid, Dexamethason-Implantat, Fluocinolonacetonid-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]. Eine andere systematische Übersichtsarbeit, in der die drei Substanzen separat ausgewertet wurden, zeigte eine Überlegenheit der Kortikosteroide im Vergleich zu Placebo, nicht aber im Vergleich zu einer Lasertherapie [132].

Die intravitreale Kortikosteroidtherapie hat ein relevantes Risiko der Entwicklung oder Verschlechterung einer Katarakt [82; 83; 132], sodass in drei Jahren bei 67,9 % bzw. 64,1 % in den mit Dexamethason-Implantat behandelten Gruppen und bei 20,4 % in der Kontrollgruppe eine Katarakt-Operation erfolgte [83]. Hingegen zeigen Patienten mit einer Kunstlinse im Vergleich mit Patienten ohne Katarakt-Operation ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil insbesondere nach Injektion des Dexamethason-Implantats, da hier die Linsentrübung durch Kortikosteroide nicht mehr relevant ist. Der mögliche Anstieg der Sehschärfe sowie die Abnahme des Netzhautödems bei diabetischem Makulaödem sind bei Patienten mit frischem diabetischem Makulaödem ähnlich ausgeprägt wie nach einer Therapie mit VEGF-Inhibitoren [82; 83].

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 des verwendeten Kortikosteroids bis zu vier von fünf Patienten eine Augendruckerhöhung 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.

Das Dexamethason-Implantat (Stand Juni 2015) ist für Patienten mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems zugelassen, die an einem Katarakt operiert sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen bzw. bei denen diese als unpassend angesehen wird [147]. 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.

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. Die therapeutischen Alternativen sollten ausreichend erprobt und dokumentiert worden sein [150; 151]. Eine erneute Eingabe ist frühestens nach zwölf Monaten möglich.

Bei der intravitrealen Medikamenteneingabe von Triamcinolonacetonid 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. Ein „Off-Label-Use“ ist dementsprechend 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 daraus resultierenden möglichen Haftungskonsequenzen hinzuweisen. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung ist notwendig.

Für eine intravitreale Kombinationstherapie aus VEGF-Inhibitoren und Kortikosteroiden liegen bisher keine ausreichenden Daten vor.

Fokale/grid Laserkoagulation

Trotz der schlechteren funktionellen Ergebnisse als bei der IVOM, bietet eine Lasertherapie bei diabetischem Makulaödem mit fovealer Beteiligung bessere Ergebnisse als der unbehandelte Spontanverlauf [135; 152]. Wenn die Leckagestellen für eine Laserkoagulation zugänglich sind, kann anstelle einer intravitrealen Medikamenteneingabe auch eine Lasertherapie erwogen werden, wenn z. B. wegen des Allgemeinzustandes bei dem Patienten die häufigen Behandlungs- und Kontrolltermine einer IVOM-Therapie nicht möglich erscheinen.

Der Vorteil der fokalen/Grid Laserkoagulation ist die erheblich niedrigere Belastung der Patienten durch Behandlungstermine und Kontrolluntersuchungen, die Nachteile sind die schlechteren Visusergebnisse und die durch die Lasereffekte verursachten dauerhaften Schädigungen der Sehzellen und des retinalen Pigmentepithels, selbst wenn bei einer Lasertherapie schonende „energiearme“ Einstellungen verwendet werden [130]. Vergrößern sich die Atrophien bei foveanaher Herdapplikation im Bereich der Lasereinwirkung im Laufe der Zeit, kann es zu zentralen Gesichtsfeldausfällen mit reduzierter Sehschärfe und Lesegeschwindigkeit kommen [153; 154].

5.2.4 Versorgung mit vergrößernden Sehhilfen

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5-14 Wenn es zu einem Verlust der Lesefähigkeit mit den normalen Sehhilfen gekommen ist, sollten bei stabiler Blutglukose-Situation und stabilem Augenbefund optische oder auch elektronische vergrößernde Sehhilfen angepasst werden. Expertenkonsens	↑↑

6 Versorgungskoordination

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
6-1 Die Koordination der regelmäßigen augenärztlichen Untersuchung sollte Aufgabe des betreuenden Hausarztes oder (spezialisierten) Facharztes sein und sollte durch gezieltes Erinnern des Patienten (z. B. im Rahmen von strukturierten Behandlungsprogrammen) unterstützt werden. Expertenkonsens	↑

Die Betreuung des Menschen mit Diabetes erfordert die Zusammenarbeit aller Sektoren (ambulant und stationär) und Einrichtungen. Eine qualifizierte Behandlung muss über die gesamte Versorgungskette gewährleistet sein. Bei Netzhautkomplikationen ist in Bezug auf das Management der Patienten eine klare Trennung zwischen den Bereichen „Hausärztliche Versorgung/Diabetologische Versorgung“ und „Augenärztliche Versorgung“ möglich.

Die Behandlung des Diabetes und die Koordination der Behandlung mit anderen Fachbereichen im Rahmen der gesamten Therapie liegen beim Hausarzt, ggf. auch Diabetologen.

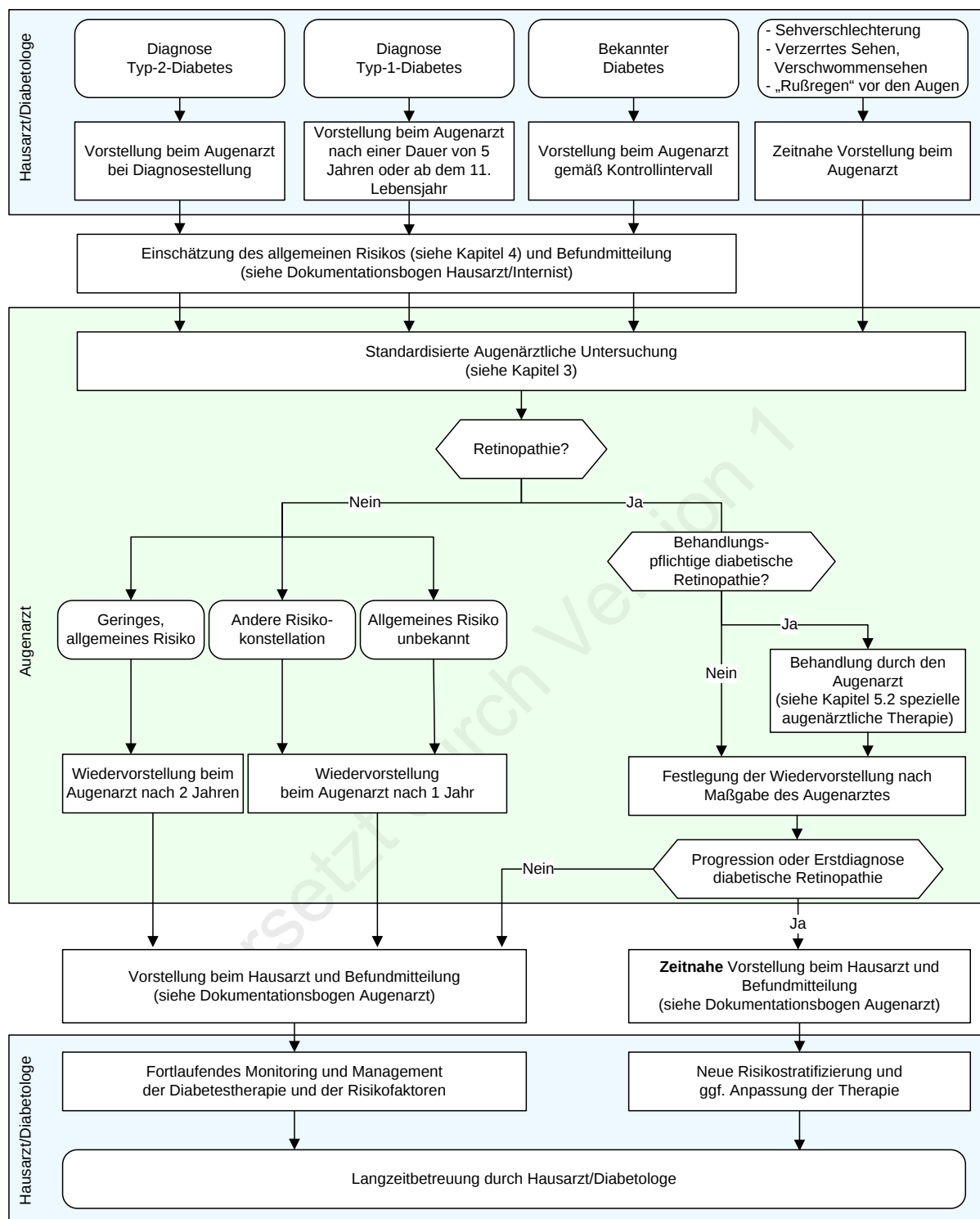
Eine Mitbetreuung durch den Augenarzt erfolgt:

- regelmäßig im Rahmen der Kontrolluntersuchungen auf möglicherweise vorliegende Schädigungen der Retina;
- sofort bei auftretenden Komplikationen;
- nach Bedarf durch Festlegung des Augenarztes im Rahmen einer engmaschigeren Überwachung oder im Rahmen von augenärztlichen Behandlungen oder Nachkontrollen nach Behandlungen.

Die Kontrolle der Einhaltung regelmäßiger Augenuntersuchungen liegt vor allem bei Patienten ohne diabetische Retinopathie maßgeblich beim Hausarzt/Diabetologen. Der Überprüfung auf Einhaltung der augenärztlichen Kontrolluntersuchungen, z. B. unterstützt durch EDV-gestützte Wiedervorlagesysteme und durch Eintragungen in Patientenpässe, kommt eine besondere Bedeutung zu. Die Kommunikation zwischen Hausarzt/Diabetologen und Augenarzt kann durch die Verwendung standardisierter Untersuchungsbögen optimiert werden (siehe auch Empfehlungen 3-7 und 3-8 und Anhang 1 und Anhang 2):

- Der überweisende Hausarzt/Diabetologe teilt dem Augenarzt die diabetologischen Befunde, einschließlich der anderen Risikofaktoren des Patienten mit.
- Der Augenarzt teilt dem Hausarzt/Diabetologen die Untersuchungsergebnisse einschließlich möglicher Änderungen der Untersuchungsintervalle und möglicherweise erforderlicher Therapie mit.

Abbildung 3: Flussdiagramm Versorgungskoordination



7 Glossar

Harte Exsudate	extravaskuläre Ablagerungen von Lipidtranssudaten																
Weiche Exsudate	Ischämie der Nervenfaserschicht																
Klassifikation der Schweregrade der Sehbeeinträchtigung (WHO)	<table> <tr> <th>Stufen gemäß WHO</th><th>Sehfähigkeit mit bestmöglicher Korrektur</th></tr> <tr> <td>1</td><td>Visus (Sehschärfe) von 0,3 bis 0,1</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Visus von 0,1 bis 0,05</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Visus von 0,05 bis 0,02</td></tr> <tr> <td>4</td><td>Visus von 0,02 bis Lichtwahrnehmung</td></tr> <tr> <td>5</td><td>Keine Lichtwahrnehmung</td></tr> </table>	Stufen gemäß WHO	Sehfähigkeit mit bestmöglicher Korrektur	1	Visus (Sehschärfe) von 0,3 bis 0,1	2	Visus von 0,1 bis 0,05	3	Visus von 0,05 bis 0,02	4	Visus von 0,02 bis Lichtwahrnehmung	5	Keine Lichtwahrnehmung				
Stufen gemäß WHO	Sehfähigkeit mit bestmöglicher Korrektur																
1	Visus (Sehschärfe) von 0,3 bis 0,1																
2	Visus von 0,1 bis 0,05																
3	Visus von 0,05 bis 0,02																
4	Visus von 0,02 bis Lichtwahrnehmung																
5	Keine Lichtwahrnehmung																
ETDRS-Skala	Die Buchstabenabkürzung „ETDRS“ stammt aus der Studie „Early Treatment Diabetic Retinopathy Study“. Der kleinste Wert auf dieser Skala ist 10/10 (z. B. keine Retinopathie in beiden Augen), ein hoher Wert ist 53/53 (z. B. fortgeschrittene nicht-proliferative diabetische Retinopathie in beiden Augen). Bei Werten über 53/53 spricht man von einer proliferativen Retinopathie <table> <tr> <th>ETDRS-Wert</th><th>Schweregrad</th></tr> <tr> <td>10</td><td>keine diabetische Retinopathie (DR)</td></tr> <tr> <td>20</td><td>nur Mikroaneurismen</td></tr> <tr> <td>35</td><td>milde, nicht-proliferative DR</td></tr> <tr> <td>43</td><td>mittelschwere nicht-proliferative DR</td></tr> <tr> <td>47</td><td>mäßig schwere nicht-proliferative DR</td></tr> <tr> <td>53</td><td>schwere nicht-proliferative DR</td></tr> <tr> <td>61, 65, 71, 75, 81</td><td>proliferative DR</td></tr> </table>	ETDRS-Wert	Schweregrad	10	keine diabetische Retinopathie (DR)	20	nur Mikroaneurismen	35	milde, nicht-proliferative DR	43	mittelschwere nicht-proliferative DR	47	mäßig schwere nicht-proliferative DR	53	schwere nicht-proliferative DR	61, 65, 71, 75, 81	proliferative DR
ETDRS-Wert	Schweregrad																
10	keine diabetische Retinopathie (DR)																
20	nur Mikroaneurismen																
35	milde, nicht-proliferative DR																
43	mittelschwere nicht-proliferative DR																
47	mäßig schwere nicht-proliferative DR																
53	schwere nicht-proliferative DR																
61, 65, 71, 75, 81	proliferative DR																
OCT (optische Kohärenztomografie)	Bei der optischen Kohärenztomografie (optical coherence tomography, OCT) im Augenbereich werden Streuungseigenschaften des verschiedenen Gewebe des Auges in Bilder übersetzt, die Informationen über die Entfernung einer Gewebsschicht enthalten und Gewebsveränderungen mit einer hohen Auflösung wiedergeben können. In der Augenheilkunde wurden bisher technisch betrachtet zwei OCT-Verfahren eingesetzt – die ältere Time Domain-OCT (TD-OCT) und deren Weiterentwicklung die Spectral Domain-OCT (SD-OCT). Bei der TD-OCT wird die Zeit, die von Gewebeschichten reflektiertes Licht benötigt, mit Hilfe eines mechanischen Spiegels gemessen, was das Messverfahren und damit die Auflösung auf etwa 400 axiale Scans pro Sekunde limitiert. Im Gegensatz dazu sind bei der SD-OCT etwa 100 Mal mehr Scans (ca. 40 000/sec) möglich, da die zeitliche Verschiebung mehrerer Wellenlängen simultan gemessen und über eine Fourier-Transformation, also nicht mechanisch, bestimmt wird. Das erste OCT-Gerät im Augenbereich wurde 1991 öffentlich vorgestellt. Dieses Gerät hatte ein axiales Auflösungsvermögen von 15 µm, die ersten kommerziell erhältlichen TD-OCT-Geräte (1996) konnten dies auf 10 µm steigern. Die heute fast nur noch eingesetzte SD-OCT erreicht eine axiale Auflösung von bis zu 5 µm. Im Bereich der neurosensorischen Netzhaut können frühe Stadien einer Makulopathie erfasst und im Verlauf dargestellt werden.																
signifikantes Makulödem	Mindestens ein Kriterium ist erfüllt: • Netzhautödem reicht bis in die Fovea, • Netzhautödem reicht bis zu 500 µm vom Zentrum, evtl. mit harten Exsudaten • Netzhautödem reicht bis 1 500 µm vom Zentrum und hat eine Fläche von über einer Papillenfläche.																

klinisch signifikantes Makulaödem

Alle Kriterien sind erfüllt:

- umschriebene Ödem-Zone(n);
- kombiniert mit Mikroaneurysmen, intraretinalen Blutungen und harten Exsudaten, die ganz oder teilweise innerhalb eines Papillendurchmessers von der Fovea entfernt liegen
- unabhängig vom Visus.

ersetzt durch Version 1

Anhang 1: Dokumentationsbogen Hausarzt/Diabetologe

AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knappschaft
Name, Vorname des Versicherten						
						geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.			Status		
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.			Datum		

Hausärztliche/diabetologische Mitteilung an den Augenarzt

Das Risiko für eine Netzhautkomplikation bei Diabetes setzt sich zusammen aus

- dem allgemeinen Risiko, das vom Hausarzt/Diabetologen eingeschätzt wird und
- dem ophthalmologischen Risiko, das vom Augenarzt eingeschätzt wird.

In dieser Mitteilung gibt der Hausarzt/Diabetologe seine Einschätzung des allgemeinen Risikos wieder. Das Gesamtrisiko kann erst nach der Untersuchung beim Augenarzt eingeschätzt werden.

Diabetes-Typ:	☐ Typ-1 Diabetes ☐ Typ-2 Diabetes	
Diabetes bekannt seit:	Jahren	(Grenzwert*: > 10 Jahre)
HbA1c :	%	(Grenzwert*: > 7,5 %)
Repräsentativer Blutdruckwert:	mmHg	(Grenzwert*: > 140/85 mmHg)
Bestehende Gefäßkomplikation, insbesondere Niere:	☐ ja ☐ nein	
Integrierende Einschätzung* des allgemeinen Risikos auf Basis oben aufgeführter Risikofaktoren und des Gesamtbildes des Patienten	☐ eher geringes Risiko ☐ eher erhöhtes Risiko	

* Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Grenzwerte für ein erhöhtes Risiko. Da einzelne geringgradige Grenzwertüberschreitungen keine große Risikoerhöhung zur Folge haben, muss es immer zu einer integrativen Beurteilung aller Risikofaktoren zusammen kommen.

Weitere hausärztliche/diabetologische Diagnosen/Bemerkungen:

Für die Netzhautuntersuchung ist eine medikamentöse Pupillenerweiterung erforderlich, sodass danach zwei bis vier Stunden kein Fahrzeug geführt werden kann.

Datum, Unterschrift und Stempel des Hausarztes/Diabetologen

Anhang 2: Dokumentationsbogen Augenarzt

AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knappschaft
Name, Vorname des Versicherten						
						geb. am
Kassen-Nr.		Versicherten-Nr.		Status		
Betriebsstätten-Nr.		Arzt-Nr.		Datum		

Augenfachärztliche Mitteilung

Der Augenhintergrund soll bei erweiterter Pupille untersucht werden.

	rechtes Augen	linkes Augen
Vorderabschnitte: Rubeosis iridis	☐	☐
Retinopathiestadium:		
Keine diabetische Retinopathie	☐	☐
Milde oder mäßige diabetische Retinopathie	☐	☐
Schwere nichtproliferative diabetische Retinopathie	☐	☐
Proliferative diabetische Retinopathie	☐	☐
Klinisch signifikantes diabetisches Makulaödem	☐	☐
Befund im Vergleich zur Voruntersuchung:		
gleich	☐	☐
besser	☐	☐
schlechter	☐	☐
Vorbefund nicht bekannt	☐	☐
Procedere:		
OCT	☐	☐
Fluoreszeinangiographie	☐	☐
Panretinale Laserkoagulation	☐	☐
Fokale Laserkoagulation am hinteren Augenpol	☐	☐
Intravitreale Medikamenteneingabe	☐	☐
Vitrektomie	☐	☐

Bester korrigierter Fernvisus:

Weitere augenärztliche Diagnosen/Bemerkungen:

Kontrolluntersuchung bezüglich diabetischer Retinopathie:

☐ in 2 Jahren

☐ in 1 Jahr

☐ in Monaten

Untersuchungsdatum, Unterschrift und Stempel des Augenarztes

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Evidenzgraduierung nach SIGN	8
Tabelle 2: Einstufung von Leitlinien-Empfehlungen in Empfehlungsgrade (Grades of Recommendation) [10]	8
Tabelle 3: Prävalenz für Erblindung und diabetische Retinopathie von Patienten mit Typ-1- und Typ-2-Diabetes aus populationsbezogenen ärztlichen Versorgungsstudien [24]	12
Tabelle 4: Inzidenz- und Prävalenzraten für Erblindungen und diabetesbedingter Anteil der Erblindungen aus Blindenregistern	13

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadien der diabetischen Retinopathie	10
Abbildung 2: Behandlungsoptionen diabetische Retinopathie	25
Abbildung 3: Flussdiagramm Versorgungskoordination	33

ersetzt durch Version 1

Literaturverzeichnis

1. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes-Prävention und Therapie von Netzhautkomplikationen. 2006 [cited: 2014 Okt 31]. Available from: <http://www.netzhautkomplikationen.versorgungsleitlinien.de>
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). 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.
4. 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.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Das AWMF-Regelwerk Leitlinien. München: Zuckschwerdt; 2012 Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
6. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen, Ziele und Arbeitsplan. Dtsch Arztebl 1999;96(33):A-2105-6.
7. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Das Deutsche Leitlinien-Clearingverfahren 1999-2005. Hintergrund, Zielsetzung, Ergebnisse. Abschlussbericht. Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Kooperation mit Deutscher Krankenhausgesellschaft, Spitzenverbände der Krankenversicherungen und Gesetzlicher Rentenversicherung. Norderstedt: BoD, Books on Demand; 2006 (äzq Schriftenreihe; 24). Available from: <http://www.leitlinien.de/clearingverfahren/index/clearing/view>.
8. 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.
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 + 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>
10. 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-aufl-4-version-1.pdf>, DOI: 10.6101/AZQ/000061
11. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 2001;323(7308):334-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11498496>.
12. 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>.
13. 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>.
14. Dunham RB. Nominal Group Technique: A Users' guide. Madison: Wisconsin School of Business; 1998.
15. Stinner B, Bauhofer A, Sitter H, et al. Nominaler Gruppenprozess als Konsensusinstrument zur Einschränkung der Therapieheterogenität in einer komplexen "outcome"-Studie. Intensivmed Notfallmed 2000;37 Suppl. 2:30.

16. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, et al. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 1998;2(3):i-88
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9561895>.
17. Hirneiss C, Neubauer AS, Tribus C, et al. "Value-based medicine" in der Augenheilkunde. *Ophthalmologe* 2006;103(6):493-500 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16763866>, DOI: 10.1007/s00347-006-1340-9.
18. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Pfeiffer N, Knauer C, et al. Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Forschung in Deutschland. München: DOG; 2008 Available from:
http://www.dog.org/wp-content/uploads/2009/12/DOG_Weissbuch_2008.pdf.
19. Brown MM, Brown GC, Sharma S, et al. Quality of life with visual acuity loss from diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2002;120(4):481-4
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11934322>.
20. Fenwick EK, Xie J, Pesudovs K, et al. Assessing disutility associated with diabetic retinopathy, diabetic macular oedema and associated visual impairment using the Vision and Quality of Life Index. *Clin Exp Optom* 2012;95(3):362-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537275>, DOI: 10.1111/j.1444-0938.2012.00742.x.
21. Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, et al. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011;118(2):353-8
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20884058>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.06.022.
22. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme, Hagen B, Altenhofen L, et al. Qualitätssicherungsbericht 2013. Disease-Management-Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1/Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma/COPD. Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP; 2014 Available from: https://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp13.pdf.
23. Icks A, Rathmann W, Haastert B, et al. Versorgungsqualität und Ausmass von Komplikationen an einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von Typ 2-Diabetespatienten. *Der KORA-Survey 2000. Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(3):73-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418944>.
24. Heller T, Blum M, Spraul M, et al. Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus: Prävalenzen in der Bundesrepublik Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(15):786-91
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24691694>, DOI: 10.1055/s-0034-1369889 [doi].
25. Hammes HP, Kerner W, Hofer S, et al. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes-a contemporary analysis of 8,784 patients. *Diabetologia* 2011;54(8):1977-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638132>, DOI: 10.1007/s00125-011-2198-1.
26. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010 (SIGN Publications; 116). Available from: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.
27. Hesse L, Grusser M, Hoffstadt K, et al. Populationsbezogene Erhebung zur diabetischen Retinopathie in Wolfsburg. *Ophthalmologe* 2001;98(11):1065-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11729738>.
28. Blum M, Kloos C, Müller N, et al. Prävalenz der diabetischen Retinopathie. *Ophthalmologe* 2007;104(6):499-4 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17457588>.
29. Huppertz E, Pieper L, Klotzsch J, et al. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(1):6-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18465681>, DOI: 10.1055/s-2008-1073127.
30. Böhler S, Pittrow D, Pieper L, et al. Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung: Häufigkeit von mikro- und makrovaskulären Komplikationen – Ergebnisse der DETECT Studie. 41. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabet Stoffw* 2006;1(S1):1-A315, DOI: 10.1055/s-2006-944040.
31. Kloos C, Müller N, Wolf G, et al. Better HbA1c and blood pressure control in patients with diabetes mellitus treated at a primary health care level 10 years after initiation of a diabetes quality improvement program. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011;119(8):459-62 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472663>, DOI: 10.1055/s-0031-1273746.
32. Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme. Qualitätssicherungsbericht 2007. Disease Management Programme in Nordrhein. Brustkrebs, Diabetes mellitus Typ 1 / Typ 2, Koronare Herzkrankheit, Asthma / COPD. Düsseldorf: Nordrheinische Gemeinsame Einrichtung DMP; 2008.

33. Looker HC, Nyangoma SO, Cromie DT, et al. Rates of referable eye disease in the Scottish National Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Br J Ophthalmol* 2014;98(6):790-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24599419>, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303948.
34. Ruta LM, Magliano DJ, Lemesurier R, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in Type 2 diabetes in developing and developed countries. *Diabet Med* 2013;30(4):387-98
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23331210>, DOI: 10.1111/dme.12119.
35. Claessen H, Genz J, Bertram B, et al. Evidence for a considerable decrease in total and cause-specific incidences of blindness in Germany. *Eur J Epidemiol* 2012;27(7):519-24
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711586>, DOI: 10.1007/s10654-012-9705-7.
36. Finger RP, Bertram B, Wolfram C, et al. Blindheit und Sehbehinderung in Deutschland. Leichter Rückgang der Prävalenz. *Dtsch Arztebl* 2012;109(27-28):484-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833762>, DOI: 10.3238/arztebl.2012.0484.
37. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, et al. Prevalence and causes of registered blindness in the largest federal state of Germany. *Br J Ophthalmol* 2011;95(8):1061-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21378005>, DOI: 10.1136/bjo.2010.194712.
38. Finger RP, Fimmers R, Holz FG, et al. Incidence of blindness and severe visual impairment in Germany: projections for 2030. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4381-9
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21447690>, DOI: 10.1167/iovs.10-6987.
39. Genz J, Scheer M, Trautner C, et al. Reduced incidence of blindness in relation to diabetes mellitus in southern Germany? *Diabet Med* 2010;27(10):1138-43 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20854381>, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03081.x.
40. Bertram B, Gante C, Hilgers RD. Zunahme der Untersuchungen wegen Katarakt, Glaukom, diabetischer Retinopathie und Makuladegeneration. *Ophthalmologe* 2013;111(8):757-64
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343245>, DOI: 10.1007/s00347-013-2966-z.
41. Linder R, Horenkamp-Sonntag D, Engel S, et al. Validität der ärztlichen Dokumentation von Disease Management Programmen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014;139(1-2):19-22
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062021>, DOI: 10.1055/s-0033-1349545.
42. Lampert T, Kroll LE, von der LE, et al. Sozioökonomischer Status und Gesundheit. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013;56(5-6):814-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23703503>, DOI: 10.1007/s00103-013-1695-4.
43. Prokofyeva E, Wegener A, Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol* 2013;91(5):395-405 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22715900>, DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x.
44. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD009122
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24526393>, DOI: 10.1002/14651858.CD009122.pub2.
45. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35(3):556-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22301125>, DOI: 10.2337/dc11-1909.
46. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2014 [cited: 2014 Jun 05]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000203>, DOI: 10.6101/AZQ/000203
47. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, 1. Auflage, Version 5. 2010 [cited: 2015 Jun 22]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000126>, DOI: 10.6101/AZQ/000126
48. Girach A, Vignati L. Diabetic microvascular complications--can the presence of one predict the development of another? *J Diabetes Complications* 2006;20(4):228-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16798474>, DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2006.03.001.

49. DCCT Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 2000;23(8):1084-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10937502>.
50. Kaaja R, Loukovaara S. Progression of retinopathy in type 1 diabetic women during pregnancy. *Curr Diabetes Rev* 2007;3(2):85-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18220659>.
51. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L, et al. Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53(6):1076-83 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225131>, DOI: 10.1007/s00125-010-1697-9.
52. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes* 2008;57(4):995-1001 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223010>.
53. Klein R, Moss SE, Klein BE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96(10):1501-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2587045>.
54. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Ten-year incidence of gross proteinuria in people with diabetes. *Diabetes* 1995;44(8):916-23 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621997>.
55. Agarwal R, Debella YT, Giduma HD, et al. Long-term retinal, renal and cardiovascular outcomes in diabetic chronic kidney disease without proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(1):310-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21669884>, DOI: 10.1093/ndt/gfr320.
56. Knudsen ST, Bek T, Poulsen PL, et al. Macular edema reflects generalized vascular hyperpermeability in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Diabetes Care* 2002;25(12):2328-34 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12453981>.
57. Kramer CK, Retnakaran R. Concordance of retinopathy and nephropathy over time in Type 1 diabetes: an analysis of data from the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabet Med* 2013;30(11):1333-41 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23909911>, DOI: 10.1111/dme.12296.
58. Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years--clinical observation from a secondary care cohort. *QJM* 2009;102(11):799-806 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734298>, DOI: 10.1093/qjmed/hcp121.
59. Thomas RL, Dunstan F, Luzio SD, et al. Incidence of diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes mellitus attending the Diabetic Retinopathy Screening Service for Wales: retrospective analysis. *BMJ* 2012;344:e874 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22362115>, DOI: 10.1136/bmj.e87.
60. Wong J, Molyneaux L, Constantino M, et al. Timing is everything: age of onset influences long-term retinopathy risk in type 2 diabetes, independent of traditional risk factors. *Diabetes Care* 2008;31(10):1985-90 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18628565>, DOI: 10.2337/dc08-0580.
61. Song SH, Gray TA. Early-onset type 2 diabetes: high risk for premature diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(2):207-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21855159>, DOI: 10.1016/j.diabres.2011.07.030.
62. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol* 1997;81(3):249-51 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9135391>.
63. Chan WC, Lim LT, Quinn MJ, et al. Management and outcome of sight-threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye* 2004;18(8):826-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976547>, DOI: 10.1038/sj.eye.6701340.
64. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Kleinwechter H, Bühner C, et al. S3-Leitlinie Diabetes und Schwangerschaft. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. 2014 [cited: 2015 Mar 19]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-023l_S3_Diabetes_und_Schwangerschaft_2014-12.pdf
65. Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries. *Circulation* 2014;129(9):999-1008 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352521>, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002529.

66. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), et al. S3-Leitlinie "Screening, Diagnostik und Behandlung des schädlichen und abhängigen Tabakkonsums". AWMF-Register Nr. 076-006. (Stand: 09.02.2015). 2014 [cited: 2015 Jun 17]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Tabak_2015-02.pdf
67. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH, et al. Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011;34(5):1238-44 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525504>, DOI: 10.2337/dc11-0079.
68. Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21(1):143-56 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9538986>.
69. DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT 1998). *Arch Ophthalmol* 1998;116(7):874-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9682700>.
70. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995;113(9):1144-55 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7661748>.
71. Virgili G, Menchini F, Casazza G, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008081 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564068>, DOI: 10.1002/14651858.CD008081.pub3.
72. Virgili G, Parravano M, Menchini F, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD007419 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342124>, DOI: 10.1002/14651858.CD007419.pub4.
73. Browning DJ, Scott AQ, Peterson CB, et al. The risk of missing angle neovascularization by omitting screening gonioscopy in acute central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 1998;105(5):776-84 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9593375>, DOI: 10.1016/S0161-6420(98)95014-X.
74. McDonald HR, Williams GA, Scott IU, et al. Laser scanning imaging for macular disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2007;114(6):1221-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17466377>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.03.035.
75. Folgar FA, Jaffe GJ, Ying GS, et al. Comparison of Optical Coherence Tomography Assessments in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* 2014;121(10):1956-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835760>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.020.
76. Do DV, Cho M, Nguyen QD, et al. The impact of optical coherence tomography on surgical decision making in epiretinal membrane and vitreomacular traction. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006;104:161-6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17471336>.
77. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, et al. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol* 2001;131(1):44-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11162978>.
78. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118(4):615-25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459215>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
79. RISE and RIDE Research Group, Nguyen QD, Brown DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119(4):789-801 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330964>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.12.039.
80. da Vinci Study Group, Do DV, Nguyen QD, et al. One-year outcomes of the da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(8):1658-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537617>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.010.
81. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A, et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema: 24-month data: report 3. *Arch Ophthalmol* 2012;130(8):972-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22491395>, DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.393.

82. Guigou S, Hajjar C, Parrat E, et al. Étude rétrospective du traitement par Ozurdex® dans l'œdème maculaire diabétique : MOZART study. *J Fr Ophtalmol* 2014;37(6):480-5
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24813119>, DOI: 10.1016/j.jfo.2014.03.001.
83. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr., et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1904-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24907062>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
84. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2014 [cited: 2014 Nov 12]. Available from: <http://doi.org/10.6101/AZQ/000213>, DOI: 10.6101/AZQ/000213
85. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Böhm BO, Dreyer M, et al. S3-Leitlinie Therapie des Diabetes mellitus Typ 1. Langfassung. 2011 [cited: 2015 Mae 30]. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/057-013l_S3_Therapie_des_Typ_1_Diabetes_2012-03.pdf
86. Echouffo-Tcheugui JB, Ali MK, Roglic G, et al. Screening intervals for diabetic retinopathy and incidence of visual loss: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30(11):1272-92
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23819487>, DOI: 10.1111/dme.12274.
87. Taylor-Phillips S, Mistry H, Leslie R, et al. Extending the diabetic retinopathy screening interval beyond 1 year: systematic review. *Br J Ophthalmol* 2015; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25586713>, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305938.
88. American Association of Clinical Endocrinologists, Handelsman Y, Blonde L, et al. Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 2:1-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474420>.
89. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S14-S80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24357209>, DOI: 10.2337/dc14-S014.
90. Canadian Diabetes Association (CDA), Advani A, Altomare F, et al. Retinopathy - Clinical Practice Guidelines 2013. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl 1:S137-S141
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24070936>, DOI: 10.1016/j.jcjd.2013.01.038.
91. Canadian Ophthalmological Society, Hooper P, Cruess A, et al. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2012;47(2 Suppl):S1-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22632804>, DOI: 10.1016/j.jcjo.2011.12.025.
92. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035-87
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23996285>, DOI: 10.1093/eurheartj/eh108.
93. Ministry of Health, Malaysia (MYDoH). Screening of Diabetic Retinopathy. 2011 [cited: 2014 Jul 17]. Available from: <http://www.moh.gov.my/attachments/6601.pdf>
94. National Health and Medical Research Council (NHMRC). Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy. 2008 [cited: 2014 Jul 17]. Available from: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/di15.pdf
95. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Type 2 Diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College Of Physicians; 2008 Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>.
96. Veterans Health Administration/Department of Defense (VADoD). VADoD Clinical Practice Guideline for the Management of Diabetes Mellitus. Version 4.0. 2010 [cited: 2014 Jul 17]. Available from: http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/diabetes/DM2010_FUL-v4e.pdf
97. Leese GP, Stratton IM, Land M, et al. Progression of diabetes retinal status within community screening programs and potential implications for screening intervals. *Diabetes Care* 2015;38(3):488-94
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25524948>, DOI: 10.2337/dc14-1778.

98. Porta M, Maurino M, Severini S, et al. Clinical characteristics influence screening intervals for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2013;56(10):2147-52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23827966>, DOI: 10.1007/s00125-013-2989-7.
99. Aspelund T, Thoronisdottir O, Olafsdottir E, et al. Individual risk assessment and information technology to optimise screening frequency for diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2011;54(10):2525-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21792613>.
100. Mehlsen J, Erlandsen M, Poulsen PL, et al. Individualized optimization of the screening interval for diabetic retinopathy: a new model. *Acta Ophthalmol* 2012;90(2):109-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20384605>, DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01882.x.
101. van der Heijden AA, Walraven I, van 't RE, et al. Validation of a model to estimate personalised screening frequency to monitor diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2014;57(7):1332-8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24763851>, DOI: 10.1007/s00125-014-3246-4.
102. Soto-Pedre E, Pinies JA, Hernaez-Ortega MC. External validation of a risk assessment model to adjust the frequency of eye-screening visits in patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;29(4):508-11 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25725582>, DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.12.020.
103. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9742976>.
104. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD008143 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24214280>, DOI: 10.1002/14651858.CD008143.pub3.
105. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT 1993). *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8366922>.
106. Do DV, Wang X, Vedula SS, et al. Blood pressure control for diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD006127 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637717>, DOI: 10.1002/14651858.CD006127.pub2.
107. Bergerhoff K, Clar C, Richter B. Aspirin in diabetic retinopathy. A systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(3):779-93 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12227131>.
108. Chew EY, Klein ML, Murphy RP, et al. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 20. *Arch Ophthalmol* 1995;113(1):52-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7826294>.
109. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):757-65 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062511>.
110. Aiello LP, Cahill MT, Wong JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(5):760-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704039>, DOI: 10.1016/S0002-9394(01)01124-2.
111. Ryan A, Saad T, Kirwan C, et al. Maintenance of perioperative antiplatelet and anticoagulant therapy for vitreoretinal surgery. *Clin Experiment Ophthalmol* 2013;41(4):387-95 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094982>, DOI: 10.1111/ceo.12017.
112. Brown JS, Mahmoud TH. Anticoagulation and clinically significant postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Retina* 2011;31(10):1983-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21836531>, DOI: 10.1097/IAE.0b013e31821800cd.
113. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e89S-119S <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22315278>, DOI: 10.1378/chest.11-2293.

114. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6(9):494-508 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20664533>, DOI: 10.1038/nrendo.2010.122.
115. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607-21 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271642>.
116. Evans JR, Michelessi M, Virgili G. Laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD011234 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25420029>, DOI: 10.1002/14651858.CD011234.pub2.
117. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2062512>.
118. Oh JH, Kim SW, Kwon SS, et al. The change of macular thickness following single-session pattern scan laser panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(1):57-63 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24862300>, DOI: 10.1007/s00417-014-2663-x.
119. Soman M, Ganekal S, Nair U, et al. Effect of panretinal photocoagulation on macular morphology and thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy without clinically significant macular edema. *Clin Ophthalmol* 2012;6:2013-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271879>, DOI: 10.2147/OPHTH.S37340.
120. Lee SB, Yun YJ, Kim SH, et al. Changes in macular thickness after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and no macular edema. *Retina* 2010;30(5):756-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20453801>, DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c701e0.
121. Ferris FL, III, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. *Diabetic Retinopathy Study Report Number 12. Ophthalmology* 1987;94(7):754-60 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3658347>.
122. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317(7160):703-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732337>.
123. Ferris F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:505-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8981711>.
124. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2196036>.
125. Helbig H, Kellner U, Bornfeld N, et al. Vitrektomie bei diabetischer Retinopathie: Ergebnisse, Risikofaktoren, Komplikationen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998;212(5):339-42 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9677573>.
126. Osti C. Intraocular surgery in a large diabetes patient population: risk factors and surgical results. *Acta Ophthalmol* 2014;92 Suppl Thesis1:1-13 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809766>, DOI: 10.1111/aos.12364.
127. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987;94(7):761-74 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3658348>.
128. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS). Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 3. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27(4):254-64 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3692707>.
129. Mohamed QA, Ross A, Chu CJ. Diabetic retinopathy (treatment). *BMJ Clin Evid* 2011;2011 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21609511>.
130. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007;125(4):469-80 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420366>, DOI: 10.1001/archophth.125.4.469.

131. American Academy of Ophthalmology (AAO). Preferred practice pattern: diabetic retinopathy. 2014 [cited: 2014 Nov 03]. Available from: <http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp--2014>
132. Ford JA, Lois N, Royle P, et al. Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(3) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23457327>, DOI: 10.1136/bmjopen-2012-00269.
133. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(11):2247-54 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012934>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
134. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Bressler NM, et al. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21459214>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.033.
135. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18662829>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.06.015.
136. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2014;122(2):375-81 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439614>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.047.
137. Bhavsar AR, Sandler DR, Gentile RC. Intravitreal injections, antibiotics and endophthalmitis. *Eye (Lond)* 2013;27(12):1426-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24136574>, DOI: 10.1038/eye.2013.225.
138. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL, III, et al. Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2012;130(6):809-10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801859>, DOI: 10.1001/archophthalmol.2012.227.
139. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, et al. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;24(5):676-98 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15492621>.
140. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33(11):2399-405 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20980427>, DOI: 10.2337/dc10-0493.
141. Cheung CS, Wong AW, Lui A, et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012;119(8):1609-14 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22480743>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.014.
142. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels "Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze". Last updated: 20/04/2015. 2012 [cited: 2015 Jun 02]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002392/WC500135815.pdf
143. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels "Lucentis 10 mg/ml Injektionslösung". Last updated: 30/10/2014. 2008 [cited: 2015 Jun 02]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf
144. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRnet). Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med* 2015; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25692915>, DOI: 10.1056/NEJMoa1414264.
145. World Health Organization (WHO). WHO Model List of Essential Medicines. 18th list. 2013 [cited: 2015 Mai 29]. Available from: http://www.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
146. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD005656 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254088>, DOI: 10.1002/14651858.CD005656.pub2.
147. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels "OZURDEX 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator". Last updated: 07/05/2015. 2013 [cited: 2015 Mai

- 29]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf
148. Alimera Sciences Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels "ILUVIEN 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator". Stand der Information: 12/2013. 2013 [cited: 2015 Mai 29]. Available from: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/2014/02/03/2182809/OBFMF45BC79501CF1323.pdf>
149. Kiddee W, Trope GE, Sheng L, et al. Intraocular pressure monitoring post intravitreal steroids: a systematic review. *Surv Ophthalmol* 2013;58(4):291-310 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23768920>, DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.003.
150. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012;119(10):2125-32 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727177>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.030.
151. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, et al. Sustained Delivery Fluocinolone Acetonide Vitreous Implants: Long-Term Benefit in Patients with Chronic Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2014;121(10):1892-903 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24935282>, DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.04.019.
152. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2866759>.
153. Pearce E, Sivaprasad S, Chong NV. Factors affecting reading speed in patients with diabetic macular edema treated with laser photocoagulation. *PLoS One* 2014;9(9):e105696 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265280>, DOI: 10.1371/journal.pone.0105696.
154. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol* 2014;157(5):960-70 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24531025>, DOI: 10.1016/j.ajo.2014.02.019.