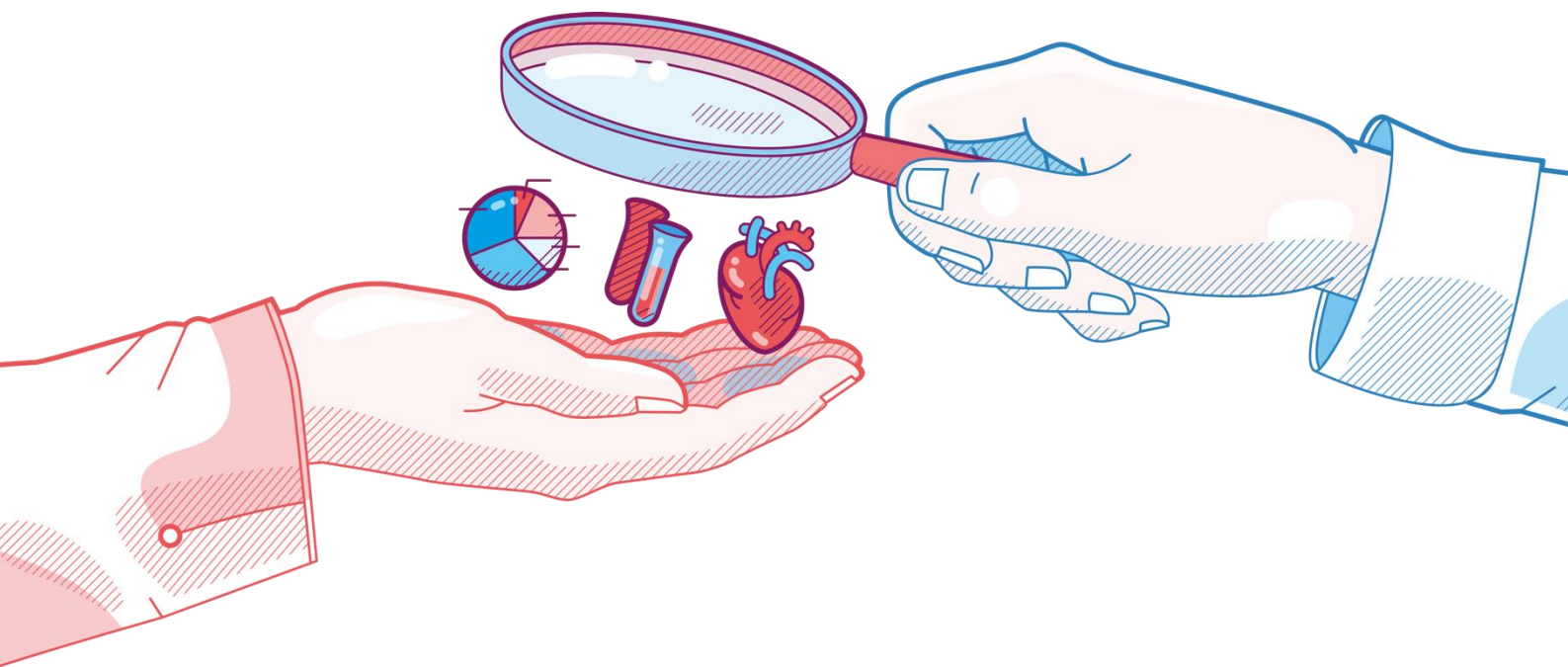


EVIDENZBERICHT

Urinalysen zur Früherkennung des Harnblasenkarzinoms



Autorinnen

Miriam Hertwig, Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Köln

Nadja Könsgen, Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Köln

Monika Becker, Medizinischer Bund, Essen

Recherche

Miriam Hertwig, Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Köln

Nadja Könsgen, Institut für Forschung in der operativen Medizin (IFOM), Köln

Corina Preuß, Medizinischer Bund, Essen

Reviewerin

Dr. Andrea Lichterfeld-Kottner, Medizinischer Bund, Essen

empfohlene Zitierweise:

IGeL-Monitor. *Urinanalysen zur Früherkennung des Harnblasenkarzinoms*. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2025

Herausgeber



Medizinischer Dienst Bund (KÖR)

Theodor-Althoff-Straße 47

D-45133 Essen

Telefon: 0201 8327-0

Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@md-bund.de

Internet: <https://www.md-bund.de>

Gliederung

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Hintergrund	8
1.1 Erkrankung	8
1.2 Epidemiologie	9
1.3 Rationale für die IGeL	9
1.4 Beschreibung der IGeL	10
1.5 Kosten	11
1.6 Projekthistorie	11
2 Methoden	12
2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens	12
2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien	12
2.3 Recherche	14
2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien	14
2.5 Datenextraktion und -synthese	15
2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien	15
2.7 Erstellung des Fazits	16
3 Ergebnisse	17
3.1 Ergebnisse der Recherchen	17
3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung	20
3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen	20
3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen	26
3.2.3 Auswahl eines potentiellen Leitreviews	28
3.2.4 Relevante Primärstudien	29
3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden	29
4 Zusammenfassung	30
5 Empfehlungen aktueller Leitlinien	30
6 Diskussion	32
7 Fazit	34

8 Literaturverzeichnis	35
Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur	37
Anhang 2: Recherchestrategien	38

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA	18
Abbildung 2:	Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien.....	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Kostenübersicht der IGeL.....	11
Tabelle 2:	Einschlusskriterien für den Selektionsprozess	14
Tabelle 3:	Charakteristika der systematischen Übersichtsarbeiten	21
Tabelle 4:	AMSTAR 2 Bewertung der potentiellen Leitreviews	26
Tabelle 5:	Aktuelle Leitlinienempfehlungen	30
Tabelle 6:	Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL.....	34

Abkürzungsverzeichnis

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR 2	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCG	Bacille-Calmette-Guérin
CT	Computertomographie
E	Einschlusskriterium
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HTA	Health Technology Assessment
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMP22	Nuclear Matrix Protein 22
NRSI	nicht-randomisierte kontrollierte Interventionsstudien
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PICO	Patienten, Intervention, Kontrolle, Outcome

RCT	randomisiert kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch Institut
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TUR-B	transurethrale Resektion des Blasen Tumors
UICC	Union for International Cancer Control
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

1 Hintergrund

Der vorliegende Bericht umfasst die Bewertung der Individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) „*Urinalysen zur Früherkennung des Harnblasenkarzinoms*“ bei asymptomatischen Erwachsenen ohne beruflich oder genetisch bedingtes erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms.

Nicht Gegenstand des Berichtes sind Urinalysen bei bereits bekanntem Harnblasenkarzinom oder bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom, da diese von der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) übernommen werden und damit keine IGeL sind.

1.1 Erkrankung

Das Harnblasenkarzinom ist eine bösartige Tumorerkrankung der Harnblase. In den meisten Fällen handelt es sich bei der Diagnose „Blasenkrebs“ um Urothelkarzinome, deren Auftreten an mehreren Lokalisationen des Harntrakts gleichzeitig möglich ist. Die Stadieneinteilung des Harnblasenkarzinoms erfolgt entsprechend der Ausdehnung und der Metastasierung nach der Union for International Cancer Control (UICC)-TNM Kriterien in Stadium I-IV [1]. Für die weitere Diagnostik und Therapie wird entsprechend der Tumor-Kategorie zwischen unterschiedlichen klinischen Stadien unterschieden. Dabei gelten pTis, pTa und pT1 als nicht-muskelinvasive Harnblasenkarzinome, ab pT2 spricht man von muskelinvasiven Karzinomen [2].

Das Harnblasenkarzinom gilt aufgrund seiner hohen Rezidiv- und Progressionshäufigkeit als aggressiv [2]. Je nach Tumorstadium und Differenzierungsgrad werden Rezidiv-Raten von etwa 70 % beschrieben [2]. Als einer der wichtigsten Risikofaktoren zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms gilt das Rauchen [3]. Zudem ist auch die berufliche Exposition mit aromatischen Aminen, z. B. in der Chemieindustrie oder im Maler- und Lackiererbereich, als Risikofaktor bekannt [3].

Das Leitsymptom von Patientinnen und Patienten mit einem Harnblasenkarzinom ist eine Makrohämaturie [2, 4]. Es können aber auch eine asymptomatische Mikrohämaturie sowie unspezifische Reizsymptome wie Harndrang, Pollakisurie und Dysurie vorliegen [2, 4]. Zeichen für fortgeschrittene Erkrankungen sind u. a. abdominelle Schmerzen, Flankenschmerzen oder Gewichtsverlust [4].

Bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom ist das Standardverfahren zur Abklärung eine Zystoskopie (Blasenspiegelung) [2]. Hierbei können auch Gewebeproben entnommen und anschließend histologisch untersucht werden. Im Rahmen der weiterführenden Diagnostik kommen je nach Befund bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zum Einsatz, um Zweitumore oder eventuelle Metastasierungen zu erkennen [2].

Bei pathologischem Nachweis eines Karzinoms wird eine transurethrale Resektion des Blasentumors (TUR-B) empfohlen [2]. Hierdurch können weitere Informationen über das Stadium und die Ausdehnung erfasst werden. Bei nicht-muskelinvasiven Tumoren ist die TUR-B häufig gleichzeitig die Therapie, da kleine Befunde vollständig abgetragen werden können. Anschließend kann abhängig vom eingeschätzten Progressions- und Rezidivrisiko eine Chemotherapie-Instillation oder eine Instillations-Therapie mit Bacille-Calmette-Guérin (BCG) erfolgen [2]. Bei muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen wird eine radikale Zystektomie als Standardtherapie empfohlen. Alternativ kann auch eine

multimodale, primär organerhaltende Therapie mit transurethraler Tumorresektion und nachfolgender Radiochemotherapie in Betracht gezogen werden [2].

1.2 Epidemiologie

Weltweit wurden laut Angaben des *Global Cancer Observatory* im Jahr 2022 etwa 614.000 Diagnosen von Harnblasenkarzinomen gestellt [5]. Damit nimmt das Harnblasenkarzinom bei der Inzidenz onkologischer Erkrankungen Rang 9 ein.

In Deutschland erkrankten laut Angaben des Robert Koch Institutes (RKI) im Jahr 2020 etwa 17.100 Menschen an einem invasiven Harnblasenkarzinom, darunter 4.630 Frauen [3]. Neben dem invasiven Harnblasenkarzinom kommen auch nicht-invasive papilläre Karzinome sowie in-situ Tumore der Blase vor, welche in 2020 zusätzlich für etwa 13.680 Erkrankungen gesorgt haben. Diese zählen formal nicht zur ICD-10 Diagnose C67 des Harnblasenkarzinoms hinzu, können jedoch insbesondere bei schlechter Differenzierung durch Fortschreiten und Rezidive Auswirkungen auf die Überlebensraten haben. Daher haben laut RKI auch diese Formen der Harnblasenneubildungen eine klinische Relevanz [3]. Das Harnblasenkarzinom ist damit der zweithäufigste Tumor im Fachbereich der Urologie [2].

Das Risiko an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken steigt mit zunehmendem Alter. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei Frauen bei 77 Jahren und bei Männern bei 75 Jahren [3].

Die relative 5-Jahres Überlebensrate aus den Jahren 2019 bis 2020 lag in Deutschland für Frauen bei 46 % und bei Männern bei 58 % [3]. Insgesamt zeigen sich die Erkrankungs- und Sterberaten seit den 90er Jahren bei Männern als deutlich rückläufig. Gründe hierfür werden in dem verringerten Tabakkonsum und Rückgang beruflicher Expositionen gegenüber krebserregenden Stoffen gesehen [3]. Die Überlebensraten sinken jedoch mit fortgeschrittenem Stadium des Harnblasenkarzinoms: im UICC Stadium IV lag die relative 5-Jahres Überlebensrate 2019 bis 2020 für Frauen bei 12 % und für Männer bei 14 % [3]. In den Jahren 2019 bis 2020 waren in Deutschland unter Berücksichtigung ausschließlich gültiger Werte der Dokumentation der Diagnose bei 13 % der Frauen und bei 10 % der Männer neu diagnostizierte Harnblasenkarzinome bereits zum Stadium IV fortgeschritten [3].

1.3 Rationale für die IGeL

Urinalysen können zulasten der GKV erbracht werden, wenn ein Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom vorliegt. Dazu gehören die Abklärung auffälliger Befunde oder das Vorliegen von Symptomen, wie zum Beispiel eine Makrohämaturie. Auch im Rahmen der Nachsorge von Harnblasenkarzinomen werden Urinalysen, wie zum Beispiel die Urinzytologie, von der GKV erstattet.

Welche Untersuchungen zur Krebsfrüherkennung zulasten der GKV erbracht werden können, ist in den Krebsfrüherkennungs-Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) geregelt [6, 7].

Eine Untersuchung zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms wird von der GKV nicht erstattet. Allerdings ist im Rahmen der allgemeinen Gesundheitsuntersuchungen die Untersuchung von Urin auf Eiweiß, Glukose, Leukozyten, Erythrozyten und Nitrit mit einem Harnstreifentest vorgesehen [8]. Versicherte haben zwischen 18 und 34 Jahren einmalig und ab einem Alter von 35 Jahren alle drei Jahre Anspruch auf eine allgemeine Gesundheitsuntersuchung [8]. Die Urinuntersuchung kann Hinweise auf

unterschiedliche Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes Mellitus oder Nierenerkrankungen, geben. Sie dient nicht zum allgemeinen Screening auf ein Harnblasenkarzinom. Im Rahmen der Untersuchung mit einem Harnstreifentest kann auch eine Mikrohämaturie auffallen. Bei einer wiederholt gesicherten asymptomatischen Mikrohämaturie wird in der deutschen S3-Leitlinie *Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms* eine urologische Abklärung empfohlen [2].

Zusätzliche Harnstreifentests oder weitergehende Urinalysen werden symptomfreien Menschen als IGeL angeboten, um ein Harnblasenkarzinom in einem frühen Stadium zu entdecken und erfolgreich behandeln zu können. Früherkennungsmaßnahmen können jedoch auch negative Folgen haben. So kann es beispielsweise zu falsch-positiven Testergebnissen oder Überdiagnosen kommen, welche unnötige weiterführende Untersuchungen und Therapien nach sich ziehen. Diese können mit Nebenwirkungen und Komplikationen und unter Umständen mit erheblichen körperlichen und psychischen Belastungen der Betroffenen verbunden sein. Zudem kann es auch falsch-negative Befunde geben, bei denen eine Krankheit übersehen wird und die Personen in falscher Sicherheit gewiegt werden.

Laut IGeL-Report 2023 wurde unter 5.850 GKV-Versicherten eine Früherkennungsuntersuchung auf Harnblasenkrebs mittels Urinbiomarker als IGeL 4-mal genannt (0,1 %) [9]. Eine repräsentative Befragung von GKV-Versicherten aus dem Jahr 2024 hat ergeben, dass eine zusätzliche Gesundheits-Check-Up-Untersuchung zu den 3 häufigsten IGeL im Bereich der Urologie gehört [10].

1.4 Beschreibung der IGeL

Es gibt mehrere Methoden der Urinalyse, die zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms angeboten werden können. Eine gängige Methode umfasst den bereits genannten Harnstreifentest, bei dem ein Teststreifen in eine frische Urinprobe (Mittelstrahlurin) gehalten wird und kurze Zeit später abgelesen werden kann. Verschiedene Indikatorfarben zeigen auf dem Teststreifen an, ob sich Eiweiß, Glukose, Leukozyten, Erythrozyten oder Nitrit im Urin befindet.

Weitere Untersuchungen sind die Urinzytologie und Urinbiomarker. Bei der Urinzytologie handelt es sich um eine Untersuchung des Urins auf veränderte Urothelzellen. Dies bedarf einer mikroskopischen Untersuchung der im Urin ausgeschwemmten Zellen. Auch hierfür wird eine Urinprobe aus dem Mittelstrahlurin verwendet. Es erfolgt eine Färbung der Zellen mit anschließender Bewertung der Morphologie der Urothelzellen unter dem Mikroskop.

Für die Untersuchung des Urins auf Biomarker können verschiedene Verfahren zum Einsatz kommen. Der häufig angebotene NMP22 (Nuclear Matrix Protein 22) Tumormarker spiegelt die mitotische Zellaktivität wieder. Der Tumormarker wird daher insbesondere bei fortgeschrittenen Harnblasenkarzinomen in hoher Konzentration mit dem Urin ausgeschieden. In Urinproben wird hierbei mittels eines enzymgekoppelten Immunabsorptionstest (ELISA) das spezielle Protein nachgewiesen. Weitere Urinbiomarkertests sind der BTA stat oder BTA TRAK Test und der ImmunoCyt Test, welche von der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) für die Nachsorge von Harnblasenkarzinomen zugelassen sind [2]. Ebenfalls angeboten und in der Literatur diskutiert wird der UroVysion Test, welcher mittels Fluoreszenz in-situ Hybridisierung (FISH) die häufig in Harnblasenkarzinomen vorkommenden chromosomalen Veränderungen nachweisen kann [11].

1.5 Kosten

Die Leistung eines Harnstreifentests wird nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) über die Ziffer 3511 abgerechnet, was einem Preis von 3,35 € entspricht. Eine Urinzytologie wird über die Ziffer 4852 und Urinbiomarker über die Ziffer 3911 abgerechnet, was einem Preis von 18,26 € bzw. 30,16 € entspricht. Ergänzend mit abgerechnet wird häufig eine Beratung über die Ziffer 1 mit einem Preis von 4,66 €. In Tabelle 1 ist der 1-fache Satz in Euro dargestellt. Der sogenannte GOÄ Steigerungsfaktor darf bei ärztlichen Leistungen gemäß § 5 Abs. 1 GOÄ zwischen 1,0 und 2,3 liegen. Ein höherer Steigerungsfaktor bis zum 3,5-fachen Satz ist mit einer für die Patientinnen und Patienten nachvollziehbaren Begründung möglich. Unter bestimmten Bedingungen können auch darüberhinausgehende Honorarvereinbarungen getroffen werden [12].

Tabelle 1: Kostenübersicht der IGeL

Bezeichnung der GOÄ-Ziffer	GOÄ-Ziffer	Betrag 1-facher Satz (€)
Harnstreifentest	3511	3,35
Urinzytologie	4852	18,26
Urinbiomarker	3911	30,16
Ergänzende Leistungen: Beratung – auch mittels Fernsprecher –	1	4,66

1.6 Projekthistorie

Die Erstbewertung des Themas wurde am 25.02.2014 veröffentlicht.

Die damalige Bewertung beschränkte sich auf den NMP22-Test. Die erneute Bewertung erfolgte aufgrund einer Aktualisierung und thematischen Erweiterung auf weitere Urinalysen.

2 Methoden

2.1 Grundsätzliche Darstellung des methodischen Vorgehens

Die Evidenzrecherche und -bewertung im IGeL-Monitor erfolgt in einem gestuften Vorgehen:

In der ersten Stufe wird nach systematischen Übersichtsarbeiten (SR) oder Health Technology Assessments (HTA) gesucht. Sollte eine geeignete systematische Übersichtsarbeit oder ein geeigneter HTA-Bericht identifiziert werden, der die Fragestellung bereits behandelt hat, wird diese Publikation als Leitreview herangezogen. Dieser Leitreview bildet die Basis des Evidenzberichtes. Sollten mehrere geeignete systematische Übersichtsarbeiten oder HTA-Berichte gefunden werden, wird unter Berücksichtigung von festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 2.4) der am besten geeignete Bericht als Leitreview ausgewählt. Sollte ein Leitreview nicht die gesamte interessierende Fragestellung abdecken, können auch mehrere Leitreviews ausgewählt werden, die dann jeweils für die einzelnen Teilaspekte der Fragestellung herangezogen werden.

In der zweiten Stufe wird nach weiteren Primärstudien zur interessierenden Fragestellung gesucht. Grundsätzlich erfolgt eine solche Recherche, um Primärstudien zu identifizieren, die nach der Recherche des Leitreviews veröffentlicht wurden. Darüber hinaus erfolgt eine ergänzende Recherche nach Primärstudien, wenn durch ein oder mehrere Leitreviews nicht die gesamte interessierende Fragestellung beantwortet werden kann.

Falls im ersten Schritt keine als Leitreview geeignete Publikation identifiziert wurde, erfolgt die Bewertung auf Basis von Primärstudien, sofern geeignete Primärstudien identifiziert werden können.

Schließlich wird der gesamte zu einer Fragestellung identifizierte Evidenzkörper in Bezug auf die festgelegten Endpunkte zu Nutzen und Schaden betrachtet und wie in Abschnitt 2.7 beschrieben, ein endpunktübergreifendes Fazit gefällt.

Ergänzend wird eine fokussierte Leitlinienrecherche durchgeführt, deren Ergebnisse dargestellt werden, um die IGeL-Bewertung in den fachärztlichen Kontext zu setzen. Die Empfehlungen der Leitlinien fließen nicht mit in die Bewertung ein.

2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien

Zur Bewertung des Nutzens von Urinalysen zur Früherkennung des Harnblasenkarzinoms wurden vorrangig vergleichende Studien der gesamten Screeningkette herangezogen.

Folgende Kriterien für den Einschluss von Studien und Evidenzsynthesen in die Bewertung wurden festgelegt und sind in Tabelle 2 zusammenfassend aufgeführt.

Population

Es wurden Studien zu Erwachsenen ohne Symptome, die auf ein Harnblasenkarzinom hinweisen, eingeschlossen. Berücksichtigt wurden Personen mit oder ohne erhöhtem Risiko, beispielsweise durch Rauchen. Ausgeschlossen wurden jedoch Personen, die eine berufliche oder genetische Prädisposition zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms aufweisen.

Intervention

Die Intervention bestand aus einem Screening zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen mittels einer Urinalyse (z. B. Urinbiomarker und Urinzytologie).

Kontrollintervention

Die Kontrollintervention bestand aus keinem Screening zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen.

Endpunkte

Für die vorliegende Bewertung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet: Mortalität, Lebensqualität, Morbidität, unerwünschte Ereignisse der Untersuchung bzw. der Konsequenzen der Untersuchung (Abklärung, Therapie).

Studiendesign

Um den Nutzen einer medizinischen Maßnahme zu bewerten, liefern methodisch adäquat durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) die zuverlässigsten Ergebnisse, da sie mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für die vorliegende Fragestellung sind RCT grundsätzlich möglich. Daher wurden für die vorliegende Bewertung systematische Übersichtsarbeiten auf Basis von RCT, sowie RCT als relevant betrachtet und in die Bewertung eingeschlossen.

Suchzeitraum

Die Literaturrecherche für systematische Übersichtsarbeiten/HTA und Primärstudien war nicht auf einen Suchzeitraum beschränkt.

Setting

Da IGeL in der vertragsärztlichen Versorgung angeboten werden, wurden Publikationen eingeschlossen, die in der ambulanten Versorgung durchgeführt wurden oder auf diese übertragbar waren.

Sprache

Deutsch und Englisch

Publikationstyp

Vollpublikation

Sofern die, über die Recherche nach vergleichenden Studien zur gesamten Screeningkette identifizierten, systematischen Übersichtsarbeiten zusätzlich vergleichende Studien zur Therapievorverlagerung in ausreichender Qualität eingeschlossen haben, wurden die Ergebnisse dieser Studien ebenfalls berücksichtigt. Hierzu wurden auch Studien mit einem niedrigeren Evidenzniveau (quasirandomisierte Studien, prospektive und retrospektive vergleichende Studien) akzeptiert, wenn dazu keine RCTs vorlagen. Sollte sich aus diesen Studien eine positive Aussage zum Nutzen eines früheren Therapiebeginns ableiten lassen, wurden darüber hinaus Studien zur diagnostischen Güte betrachtet, wenn diese ebenfalls in den identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossen wurden.

Tabelle 2: Einschlusskriterien für den Selektionsprozess

Einschlusskriterien	Erläuterung
E1	Erwachsene ohne Symptome, die auf ein Harnblasenkarzinom hinweisen, mit oder ohne erhöhtem Risiko, beispielsweise durch Rauchen, aber ohne berufliche oder genetische Prädisposition zur Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms
E2	Screening zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen mittels Urinalyse
E3	Kein Screening zur Früherkennung von Harnblasenkarzinomen
E4	Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse der Untersuchung bzw. der Konsequenzen der Untersuchung (Abklärung, Therapie)
E5	Als Basis der eingeschlossenen systematischen Übersichtsarbeiten sowie für die ergänzende Recherche: randomisierte kontrollierte Studien
E6	Setting: ambulante Versorgung bzw. Übertragbarkeit auf diese
E7	Sprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation

2.3 Recherche

Es wurden systematische Recherchen nach vergleichenden Studien zur gesamten Screeningkette durchgeführt. Die Recherche nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments erfolgte am 31.07.2024. Die Recherche nach Primärstudien erfolgte am 01.08.2024.

Folgende Informationsquellen wurden für die Recherche genutzt:

Für systematischen Übersichtsarbeiten

Medline via Pubmed und Epistemonikos

Für Primärstudien

Medline via Pubmed

Die Rechercheprotokolle sind in Anhang 2: Recherchestrategien dargestellt.

2.4 Selektion und Bewertung relevanter Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien

Die Selektion relevanter systematischer Übersichtsarbeiten bzw. Primärstudien erfolgte durch eine Person. Zur Bewertung der methodischen Qualität wurden alle relevanten Evidenzsynthesen einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Tool (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) unterzogen. AMSTAR 2 ist ein Instrument zur Bewertung der methodischen Qualität von systematischen Übersichtsarbeiten zu Interventionsstudien, die auf Basis von randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (RCT) oder nicht-randomisierten kontrollierten Interventionsstudien (NRSI) erstellt wurden. Das Tool besteht aus 16 Fragen, die in einer Checkliste abgefragt werden. Dabei sind für alle Fragen die Antwortoptionen ja/nein möglich, für einige Fragen darüber hinaus „teilweise ja“ („partial yes“), „enthält nur RCTs“ („includes only RCTs“), „enthält nur NRSI“ („includes only NRSI“) oder „keine Meta-Analysen durchgeführt“ („no meta-analysis conducted“).

Durch die Bewertung kann das Vertrauen in die Ergebnisse der systematischen Übersichtsarbeiten abgeleitet werden. Das Vertrauen kann dabei entweder als „hoch“, „moderat“, „niedrig“ oder „kritisch niedrig“ eingestuft werden [13].

Zur Festlegung des Leitreviews sollten folgende Kriterien berücksichtigt werden:

- Übereinstimmung der Fragestellung
- Umfang des Studienpools
- Methodische Qualität
- Aktualität

Um die Aussagesicherheit von randomisierten kontrollierten Studien einschätzen zu können, sollte das Verzerrungspotential endpunktspezifisch mit dem revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2-Tool) bewertet werden. Dieses sieht für jeden Endpunkt von Interesse eine Einschätzung zum Verzerrungsrisiko in fünf verschiedenen Domänen (Randomisierungsprozess, Abweichungen von der vorgesehenen Intervention, fehlende Endpunktwerte, Endpunktmessung, selektives Berichten) sowie eine Gesamteinschätzung zum Verzerrungsrisiko des jeweiligen Endpunkts vor. Als Bewertungsoptionen stehen der begutachtenden Person im RoB 2-Tool die Einschätzungen niedriges Verzerrungspotential, Bedenken bezüglich des Verzerrungspotentials sowie hohes Verzerrungspotential zur Verfügung [14, 15].

2.5 Datenextraktion und -synthese

Die Datenextraktion der Studiencharakteristika erfolgte in standardisierten Tabellen durch eine Autorin. Die Qualitätssicherung erfolgte durch eine zweite Person.

Ebenso war eine Extraktion der Ergebnisdaten in standardisierte Tabellen geplant. Die Ergebnisse der Studien sollten separat für einzelne Endpunkte beschrieben werden.

2.6 Empfehlungen aus aktuellen Leitlinien

Um die Bewertung in den Kontext der medizinischen Empfehlungen relevanter Leitlinien zu bringen, wurde eine systematische Leitlinienrecherche durchgeführt. Dafür wurde auf den folgenden Webseiten recherchiert: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V (AWMF), Guidelines International Network (GIN), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)/ U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) und Trip-Database.

Dargestellt werden alle identifizierten Leitlinien, die den folgenden Kriterien entsprachen:

- stammen aus Deutschland oder aus Mitgliedsstaaten der Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) und sind damit auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar
- nicht älter als 5 Jahre
- evidenzbasierte Leitlinie

Für deutsche Leitlinien wurden diese Kriterien nicht angewendet. Hier sind alle identifizierten Empfehlungen der Fachgesellschaften, unabhängig vom Alter und der Evidenz, dargestellt. Die Ergebnisse der Leitlinienrecherche fließen nicht in die Bewertung der IGeL ein.

Die Recherche nach Leitlinien erfolgte zuletzt am 25.11.2024.

2.7 Erstellung des Fazits

Zur Erstellung des Fazits wurden alle Ergebnisse zu Nutzen und Schaden zusammengefasst und es erfolgte eine Bilanzierung. Dabei kann diese Bewertung zu einem der folgenden Ergebnisse gelangen:

- „positiv“: Es gibt Belege für einen Nutzen und keine Hinweise auf einen möglichen Schaden.
- „tendenziell positiv“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Nutzen und keine Hinweise auf einen Schaden oder Belege für einen Nutzen und Hinweise auf einen Schaden. In beiden Fällen überwiegt der Nutzen den Schaden.
- „unklar“: es gibt jeweils keine Hinweise auf Nutzen und Schaden, es gibt Hinweise auf einen Nutzen und einen Schaden, es gibt Belege für einen Nutzen und einen Schaden
- „tendenziell negativ“: Es gibt entweder Hinweise auf einen Schaden und keine Hinweise auf einen Nutzen oder Belege für einen Schaden aber nur Hinweise auf einen Nutzen. In beiden Fällen überwiegt der Schaden den Nutzen.
- „negativ“: Es gibt keine Hinweise auf einen Nutzen aber Belege für einen Schaden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Recherchen

Durch die Recherchen nach systematischen Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessments (HTA) wurden 23 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess 2 systematische Übersichtsarbeiten verblieben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 1).

Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien wurden 111 Treffer erzielt, wovon nach dem Selektionsprozess keine Studien verblieben, die als relevant für die vorliegende Bewertung betrachtet wurden (siehe Abbildung 2).

Abbildung 1: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: Systematische Übersichtsarbeiten und HTA

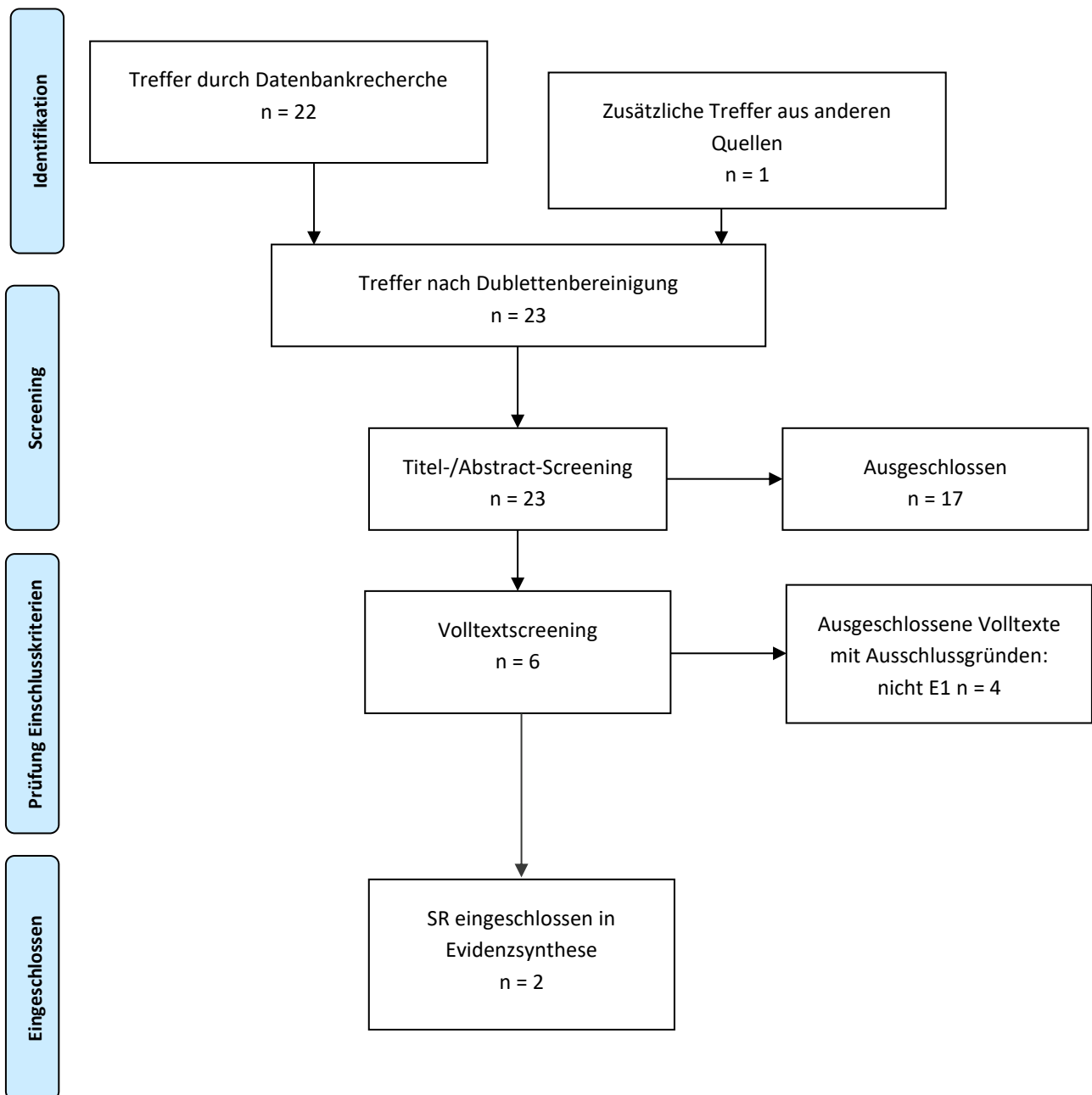
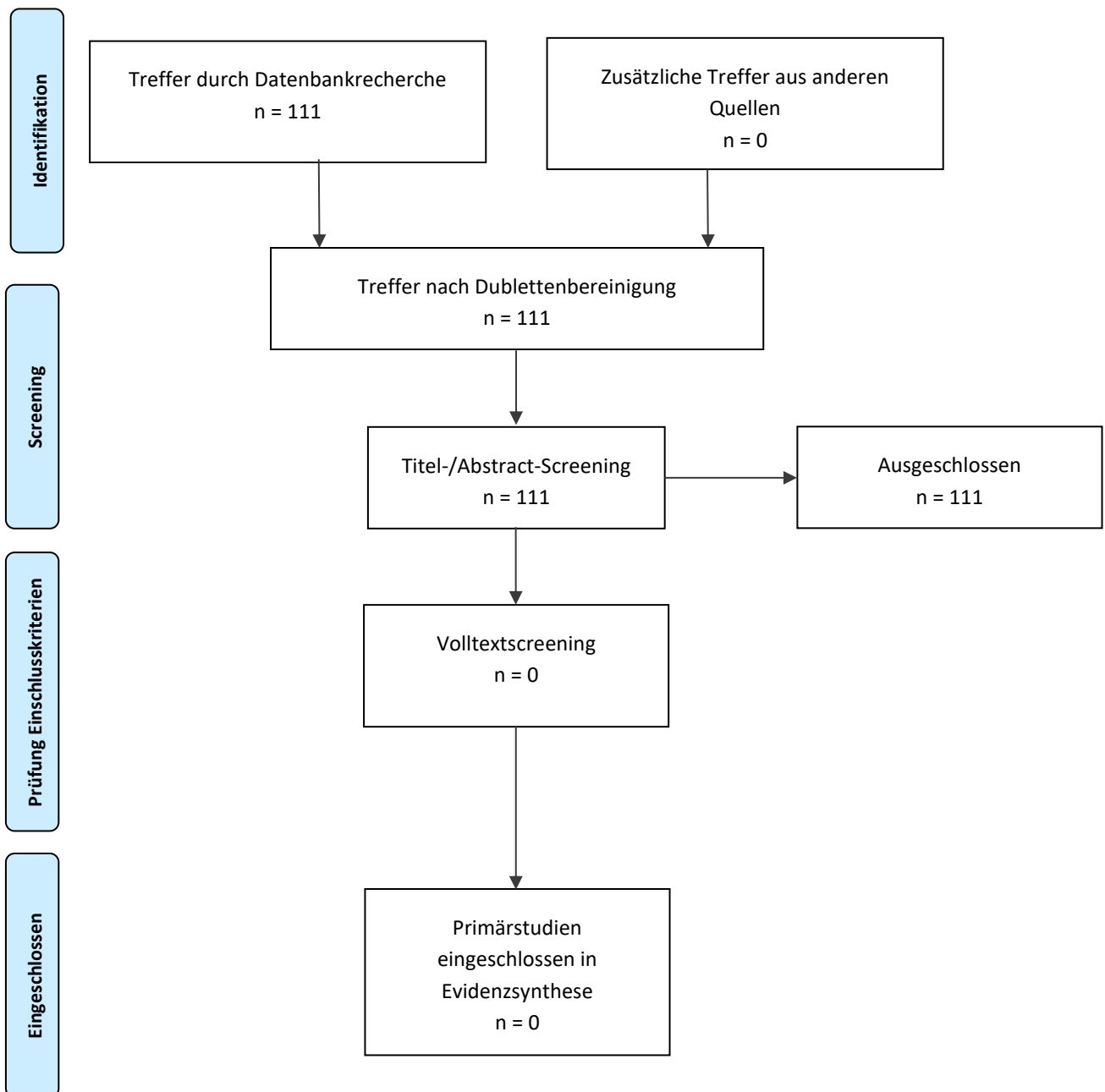


Abbildung 2: Ergebnis des Recherche- und Screening-Prozesses: ergänzende Primärstudien



3.2 Datenbasis der IGeL-Bewertung

3.2.1 Relevante Evidenzsynthesen

Es wurden 2 relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die potenziell als Grundlage für die vorliegende Bewertung in Frage kamen [16, 17]. Die Übersichtsarbeit von Chou et al. 2010 [16] adressierte das Screening auf Harnblasenkarzinome mittels Harnstreifentest, Urinzytologie oder Urinbiomarkern und bewertete zum einen den direkten Nutzen und Schaden eines Screenings als auch den Nutzen und Schaden einer Therapie von durch ein Screening diagnostizierten Harnblasenkarzinomen sowie die diagnostische Güte von Urinalysen. Diese Übersichtsarbeit wurde bereits 2014 in die Bewertung eingeschlossen. Die Übersichtsarbeit von Krogsbøll et al. 2015 [17] hatte zum Ziel Nutzen und Schaden eines allgemeinen Screenings mittels Harnstreifentest zu untersuchen. Die Fragestellung war nicht auf die Früherkennung von Harnblasenkarzinomen eingeschränkt.

Die Charakteristika der beiden systematischen Übersichtsarbeiten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der systematischen Übersichtsarbeiten

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
<p>Chou R, Dana T. Screening Adults for Bladder Cancer: Update of the 2004 Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 78. AHRQ Publication No. 11-05148-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2010.</p>	<p><i>Fragestellungen</i></p> <p><u>Frage 1:</u> Liegt direkte Evidenz dafür vor, dass ein Screening auf Harnblasenkarzinom die Morbidität und Mortalität reduziert?</p> <p><u>Frage 2:</u> Wie ist Testgenauigkeit der Urinuntersuchung auf Hämaturie, der Urinzytologie und von Urin-Biomarkern zur Erkennung eines Harnblasenkarzinoms?</p> <p><u>Frage 3:</u> Reduziert die Therapie von durch ein Screening diagnostizierten Harnblasenkarzinomen die Morbidität und Mortalität?</p> <p><u>Frage 4:</u> Was sind die Schäden, die durch Screening auf Harnblasenkarzinome oder</p>	<p><i>Eingeschlossene Studiendesigns</i></p> <p>randomisierte kontrollierte Studien, Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien, hochwertige systematische Übersichtsarbeiten, nur für Frage 2: Diagnosestudien</p> <p><i>Einschränkungen bei der Studienselektion</i></p> <p>Ausschluss von Fallserien, nicht-systematischen Übersichtsarbeiten</p>	<p><i>Quellen</i></p> <p>MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), CancerLit subsection of PubMed, Referenzlisten relevanter Artikel, einschließlich der Vorversion der systematischen Übersichtsarbeit</p> <p><i>Suchzeitraum</i></p> <p>MEDLINE: 2002 bis Dezember 2009; Cochrane: letztes Quartal 2009; CancerLit subsection of PubMed: März 2010</p> <p><i>Einschränkungen</i></p> <p>Es wurden nur Studien in englischer</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i></p> <p>Bewertung des Verzerrungspotentials/der Qualität nach von der USPSTF vorab definierten Kriterien</p> <p>Einstufung auf Ebene der Einzelstudien sowie auf Ebene der Gesamtheit der Studien (Evidenzkörper) für jede Fragestellung in „good“, „fair“ oder „poor“</p> <p>Bewertung durch zwei voneinander unabhängige Reviewer</p>	<p>Es erfolgte keine quantitative Synthese (Metaanalyse).</p> <p>Narrative Zusammenfassung weniger nicht-randomisierter kontrollierter Studien mit geringer methodischer Qualität</p>

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>deren Therapie entstehen können?</p> <p><i>PICO</i></p> <p><i>Population:</i> <u>alle Fragestellungen:</u> Personen ≥ 50 Jahren, kein bekanntes oder vorangegangenes Harnblasenkarzinom, keine Hämaturie</p> <p><i>Intervention:</i> <u>Frage 1, 2, 4:</u> Screening auf Harnblasenkarzinom mittels Harnstreifentest, Urinzytologie, Urinbiomarker <u>Frage 3, 4:</u> Chirurgische Eingriffe, Bestrahlungen, Chemotherapie, biologische/Immuntherapie, photodynamische Therapie</p> <p><i>Kontrolle:</i> <u>Frage 1, 4:</u> Kein Screening <u>Frage 3, 4:</u> Keine Therapie <u>Frage 2:</u> Referenzstandard (Cystoskopie)</p>		<p>Sprache berücksichtigt.</p> <p><i>Suchstrategie</i> ausführliche Suchstrategien dargelegt</p> <p><i>Selektion</i> zwei voneinander unabhängige Reviewer</p>		

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p><i>Outcome:</i> <u>Frage 1, 3, 4:</u> Morbidität, Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Frage 2:</u> diagnostische Güte</p>				
<p>Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD010007. DOI: 10.1002/14651858.CD010007.pub2</p>	<p><i>Fragestellung</i> Quantifizierung von Nutzen und Schaden von Harnstreifentests in der Allgemeinbevölkerung und bei Patientinnen und Patienten im Krankenhaus</p> <p><i>PICO</i></p> <p><i>Population:</i> Personen deren Urin im Rahmen von Gesundheitschecks untersucht wird, stationäre oder ambulante Patientinnen und Patienten im Krankenhaus oder spezialisierter Klinik, keine Alterseinschränkung;</p> <p>Ausgeschlossen: Studien mit Personen, bei denen ein Harnstreifentest aufgrund einer medizinischen</p>	<p><i>Eingeschlossene Studiendesigns</i> randomisierte kontrollierte Studien, quasi-randomisierte Studien</p>	<p><i>Quellen</i> Cochrane Renal Group's Specialised Register (enthält Studien aus MEDLINE, EMBASE und CENTRAL, Ergebnisse aus Handsuchen in relevanten Journals, Studienregister ICTRP, ClinicalTrials.gov)</p> <p><i>Suchzeitraum</i> bis 08.09.2014</p> <p><i>Einschränkungen</i> keine</p> <p><i>Suchstrategie</i> ausführliche Suchstrategien dargelegt</p>	<p><i>Bewertungsmethode bzw. -instrument</i> Geplant: Cochrane Risk of Bias Tool Version 1</p>	<p>Es erfolgte keine Informationssynthese, da keine Studien eingeschlossen wurden.</p>

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	<p>Indikation durchgeführt wurde.</p> <p><i>Intervention:</i> einmaliges oder wiederholtes Screening mittels Harnstreifentest zur Testung auf Hämoglobin, Proteine, Albumin, Albumin-Kreatin-Rate, Glukose, Leukozyten und Nitrit</p> <p><i>Kontrolle:</i> kein Screening</p> <p><i>Outcome:</i> <u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamt mortalität, kardiovaskuläre Mortalität, krebspezifische Mortalität, Nierenersatztherapie <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Krankenhauseinweisungen, medikamentöse Therapie, Anzahl Neudiagnosen, chirurgische Eingriffe, Nachfolgeuntersuchungen aufgrund eines positiven Testergebnisses, Komplikationen bei Folgeunter-</p>		<p><i>Selektion</i> zwei voneinander unabhängige Reviewer</p>		

Systematische Übersichtsarbeit/HTA-Bericht	Fragestellung	Einschlusskriterien	Literaturrecherche und Studienselektion	Qualitätsbewertung der zugrundeliegenden Primärstudien	Informationssynthese
	suchungen, selbst- berichteter Gesundheits- zustand, Lebensqualität, Beeinträchtigungen				

3.2.2 Bewertung der methodischen Qualität der Evidenzsynthesen

Alle relevanten Evidenzsynthesen, die nach Vergleich der Fragestellungen und des Studienpools dazu geeignet waren das Leitreview für diesen Bericht darzustellen, wurden einer Qualitätsbewertung mit dem AMSTAR 2-Instrument unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Domänen, die entscheidende Bereiche in Bezug auf die Qualität der systematischen Übersichtsarbeit abbilden, sogenannte kritische Domänen, sind in der Tabelle hervorgehoben.

Die methodische Qualität der Übersichtsarbeit von Chou et al. 2010 kann danach insgesamt als moderat und die von Krogsbøll et al. 2015 als hoch eingestuft werden.

Tabelle 4: AMSTAR 2 Bewertung der potentiellen Leitreviews

Item		Rating	Study	
			Chou 2010 [16]	Krogsbøll 2015 [17]
1	Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes No	Yes	Yes
2	Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes Partial Yes No	Partial Yes Yes	Yes
3	Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes No	No	No
4	Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes Partial Yes No	Yes	Yes
5	Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes No	Yes	Yes
6	Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes No	Yes	NA
7	Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Yes Partial Yes No	Yes	Yes
8	Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Yes Partial Yes No	Yes	NA
9	Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Yes Partial Yes No	Partial Yes Yes	Yes

Item		Rating	Study	
			Chou 2010 [16]	Krogsbøll 2015 [17]
		Includes only NRSI		
		Yes Partial Yes No Includes only RCTs	Partial Yes	Includes only RCTs
10	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes No	No	NA
11	RCTs: If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes No No meta-analysis conducted	No meta-analysis	NA
	NRSI: If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Yes No No meta-analysis conducted	No meta-analysis	NA
12	If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes No No meta-analysis conducted	No meta-analysis	NA
13	Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes No	Yes	NA
14	Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes No	Yes	NA
15	If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes No No meta-analysis conducted	No meta-analysis	NA
16	Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes No	Yes	Yes

NA: not applicable

3.2.3 Auswahl eines potentiellen Leitreviews

In keiner der beiden systematischen Übersichtsarbeiten wurden RCTs zur gesamten Screeningkette eingeschlossen. Die Arbeit von Chou et al. 2010 [16] schloss zu der Fragestellung zum Nutzen eines Screenings 3 Primärstudien ein, die unsere Einschlusskriterien jedoch nicht erfüllten. Zur Fragestellung des Nutzens einer Therapievorverlagerung sowie zur diagnostischen Güte wurden keine Studien eingeschlossen.

Eine der Studien [18, 19], die von Chou et al. 2010 als Screeningstudie eingestuft wurde, kann auch als Studie zur Therapievorverlagerung eingeordnet werden, da die Outcomes von Erkrankten, die über ein Screening entdeckt wurden, mit denen von Personen mit neu diagnostiziertem Harnblasenkarzinom aus einem Krebsregister verglichen wurden. Allerdings waren die Ergebnisse hochverzerrt, so dass keine Aussage zum Nutzen eines früheren gegenüber späteren Therapiebeginns getroffen werden konnte. Daher flossen die Ergebnisse dieser Studie nicht in die vorliegende Bewertung ein, sondern wurden ausschließlich im Rahmen der Diskussion (Kapitel 6) aufgegriffen.

Da in den beiden Übersichtsarbeiten keine für diesen Bericht relevanten Studien eingeschlossen bzw. verwertbare Ergebnisse berichtet wurden, wurde keine dieser Arbeiten als Leitreview ausgewählt.

3.2.4 Relevante Primärstudien

Es wurden keine weiteren Studien gefunden, die für die Bewertung relevant waren.

3.3 Ergebnisse zu Nutzen und Schaden

In den beiden identifizierten systematischen Übersichtsarbeiten wurden keine für den vorliegenden Bericht relevanten Studien eingeschlossen. Krogsbøll et al. 2015 fanden keine Studien, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgerten entsprechend, dass der Nutzen und Schaden eines Screenings mit Harnstreifentests unklar ist [17].

Chou et al. 2010 schlossen zum Screening auf eine Harnblasenkarzinom wenige vergleichende Studien ein: eine prospektive Kohortenstudie, eine Fall-Kontroll-Studie und eine retrospektive Kohortenstudie, die Personen mit beruflicher Prädisposition umfasste [16]. Die methodische Qualität aller Studien wurde als gering eingestuft. Eine Aussage zum Nutzen eines Screenings war aufgrund der geringen Ergebnissicherheit nicht möglich. Die Autorinnen und Autoren schlussfolgerten, dass weitere Forschung notwendig ist, um den Nutzen eines Screenings auf Harnblasenkarzinomen im Vergleich zu keinem Screening einschätzen zu können [16].

Über die Recherche nach Primärstudien konnten ebenfalls keine relevanten Studien identifiziert werden. Eine direkte Aussage zum Nutzen und Schaden von Urinalysen zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms bei asymptomatischen Erwachsenen ohne genetische oder berufliche Prädisposition ist somit nicht möglich. Daher können wir keine Hinweise auf einen Nutzen oder direkten Schaden eines solchen Screenings ableiten.

Screening-Maßnahmen können jedoch grundsätzlich indirekte Schäden in Folge von Überdiagnosen, falsch-positiven oder falsch-negativen Befunden verursachen. Mögliche Schäden sind beispielsweise eine psychische Belastung alleine aufgrund der Diagnosestellung sowie Nebenwirkungen und Komplikationen aufgrund unnötiger Folgeuntersuchungen und Therapien. In welchem Maße solche indirekten Schäden im Zusammenhang mit der IGeL auftreten, ist aufgrund der unzureichenden Evidenzlage unklar.

4 Zusammenfassung

Es wurden 2 systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die keine für den vorliegenden Bericht relevanten Studien einschlossen. Auch die ergänzende Recherche nach Primärstudien ergab keine relevanten Treffer.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist somit keine direkte Aussage zum Nutzen und Schaden eines Screenings auf ein Harnblasenkarzinom mittels Urinalysen möglich. Screeningmaßnahmen können jedoch indirekte Schäden in Folge von Überdiagnosen, falsch-positiven oder falsch-negativen Befunden verursachen.

In der Gesamtschau sehen wir keinen Hinweis auf einen Nutzen der Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms mittels Urinalysen bei asymptomatischen Erwachsenen ohne genetische oder berufliche Prädisposition, aber einen Hinweis auf einen Schaden aufgrund möglicher indirekter Schäden.

5 Empfehlungen aktueller Leitlinien

Durch die Leitlinienrecherche wurde eine aktuelle Leitlinie aus Deutschland identifiziert, die relevante Empfehlungen zu der hier untersuchten Fragestellung enthält [2]. Aufgrund einer unzureichenden Evidenzlage wird von einem anlasslosen Screening mittels eines Urintests oder Urinmakern bei asymptomatischen Personen abgeraten. Die fragestellungsspezifischen Leitlinienempfehlungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Aktuelle Leitlinienempfehlungen

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2020	DE	<p>3.13. Es kann kein diagnostischer Marker zum Screening auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms oder zur systematischen Früherkennung des Harnblasenkarzinoms in der Gesamtbevölkerung oder in Risikopopulationen empfohlen werden. (konsensbasiertes Statement, Expertenkonsens)</p> <p>3.14. Bei Hochrisikokollektiven (Raucher, berufsbedingte Risikogruppen) kann durch Urinuntersuchungen auf Mikrohämaturie ein Harnblasenkarzinom früher erkannt werden, als bei bereits symptomatischen Patienten. (konsensbasiertes Statement, Expertenkonsens)</p> <p>3.15. Die Anwendung kommerziell verfügbarer Blut- und Urintests zur</p>	Deutsche S3-Leitlinie

Leitlinie	Land	Empfehlung	Kommentar
		<p>Früherkennung und zum Screening für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms außerhalb von Studien soll nicht erfolgen. (konsensbasierte Empfehlung, Expertenkonsens)</p> <p>5.5. Urinmarker sollen zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms nicht angewendet werden. (konsensbasierte Empfehlung, Expertenkonsens)</p>	

6 Diskussion

Das Ziel dieser Bewertung war es, den Nutzen und Schaden von Urinalysen zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms bei asymptomatischen Erwachsenen ohne beruflich oder genetisch bedingtes erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms zu untersuchen.

Für die Fragestellung des vorliegenden Berichtes wurden 2 systematische Übersichtsarbeiten identifiziert, die jedoch keine für den Bericht relevanten Studien einschlossen. Durch die ergänzende Recherche nach Primärstudien konnten ebenfalls keine relevanten Studien gefunden werden. Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist somit keine Aussage zum Nutzen und Schaden eines anlasslosen Screenings auf ein Harnblasenkarzinom mittels Urinalysen möglich. Dies entspricht einem älteren Statement der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) aus dem Jahr 2011 [20], für das die auch in dem vorliegenden Bericht berücksichtigte systematische Übersichtsarbeit von Chou et al. 2010 [16] als Evidenzbasis diente. Die USPSTF führte im Juli 2024 eine fokussierte Literaturrecherche durch, um zu prüfen, ob es einen Aktualisierungsbedarf gibt [21]. Über diese Recherche wurden keine neuen relevanten Studien identifiziert, so dass eine Aktualisierung der systematischen Übersichtsarbeit zurückgestellt wurde.

Die deutsche S3-Leitlinie *Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms* aus dem Jahr 2020 spricht sich explizit gegen den Einsatz von Urinbiomarkern zur Früherkennung eines Harnblasenkarzinoms aus [2]. Zudem sollen kommerziell verfügbare Blut- und Urintests zur Früherkennung und zum Screening für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms außerhalb von Studien nicht angewendet werden [2]. Eine aktuelle europäische Leitlinie aus dem Jahr 2024 gibt zwar keine explizite Empfehlung für oder gegen ein Screening auf ein Harnblasenkarzinom, spricht sich aber u. a. aufgrund einer geringen Inzidenz von Harnblasenkarzinomen in der Allgemeinbevölkerung ebenfalls gegen ein routinemäßiges Screening aus [22].

Indirekte Schäden durch Screening-Maßnahmen

Screening-Maßnahmen können grundsätzlich indirekte Schäden in Folge von Überdiagnosen, falsch-positiven oder falsch-negativen Befunden verursachen. Bei einer Überdiagnose handelt es sich um die Diagnose einer Erkrankung, die sich ohne eine Untersuchung nie bemerkbar gemacht hätte, die man also gar nicht hätte behandeln müssen. Dadurch kommt es zu einer Überversorgung. Die Betroffenen erhalten unnötige Therapien, die mit dem Auftreten von Nebenwirkungen einhergehen können.

Durch falsch-positive Befunde werden „Fehlalarme“ ausgelöst, die dazu führen können, dass die Betroffenen beunruhigt sind und unnötige Folgeuntersuchungen erhalten, die mit Komplikationen und Nebenwirkungen einhergehen können. Bei Erkrankungen mit einer geringen Prävalenz ist die Rate falsch-positiver Ergebnisse generell höher als bei Erkrankungen mit einer hohen Prävalenz [23].

Als Folge von falsch-negativen Befunden werden Krankheiten übersehen und erst mit Verzögerung diagnostiziert, wenn die Patientinnen und Patienten bei Entwicklung von Symptomen durch das Screening-Ergebnis in falscher Sicherheit gewiegt werden.

Nutzen einer Therapievorverlagerung

Fehlen aussagekräftige Studien zur gesamten Screeningkette, können Hinweise auf einen Nutzen eines Screenings auch dadurch abgeleitet werden, dass ein früherer gegenüber einem späteren

Therapiebeginn Vorteile zeigt und gleichzeitig der Screeningtest eine ausreichende diagnostische Güte aufweist.

Eine der Studien [18, 19], die von Chou et al. 2010 als Screeningstudie eingestuft wurde, kann auch als Studie zur Therapievorverlagerung eingeordnet werden. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie aus den USA mit einer Follow-Up Dauer von 14 Jahren. Verglichen wurden die Outcomes von an Harnblasenkarzinom erkrankten Männern im Alter von über 50 Jahren, die über ein Screening mit Harnstreifentests entdeckt wurden, mit denen von Personen mit einem neu diagnostizierten Harnblasenkarzinom aus einem Krebsregister. Die Detektionsrate eines Harnblasenblasenkarzinoms lag bei 1,3 % (21/1575) der gescreenten Population.

Hinsichtlich der Mortalität wurden erhebliche statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gefunden. So gab es in der Gruppe der Personen mit über das Screening entdeckten Harnblasenkarzinomen nach 14 Jahren keine Todesfälle (0/21), während in der Gruppe der nicht gescreenten Personen etwa 20 % (104/509) verstarben. Die Ergebnisse sind aus mehreren Gründen als hochverzerrt einzustufen. So ist beispielsweise ein Selektionsbias aufgrund von systematischen Unterschieden zwischen den Charakteristika in den beiden Gruppen zu vermuten. Zudem ist von einem Lead-Time Bias auszugehen, da die Teilnehmenden nicht ab einem einheitlich festgelegten Zeitpunkt beobachtet wurden, sondern erst ab dem Zeitpunkt der Diagnose. Durch die Vorverlegung der Diagnose in der Gruppe der gescreenten Personen ergibt sich scheinbar eine längere Überlebenszeit bei diesen Personen. Es wurden keine Adjustierungen für mögliche Störfaktoren vorgenommen. Insgesamt erlauben diese Ergebnisse daher keine Aussage zum Nutzen eines früheren gegenüber späteren Therapiebeginns.

7 Fazit

Die derzeitige Studienlage lässt keine direkte Aussage zum Nutzen und Schaden eines anlasslosen Screenings auf ein Harnblasenkarzinom mittels Urinalysen bei asymptomatischen Erwachsenen ohne genetische oder berufliche Prädisposition zu. Es können jedoch indirekte Schäden in Folge einer Überdiagnose, eines falsch-positiven oder falsch-negativen Befundes auftreten. In welchem Maße solche indirekten Schäden im Zusammenhang mit der IGeL auftreten, ist unklar. Insgesamt bewerten wir daher das Screening auf ein Harnblasenkarzinom mittels Urinalysen als „tendenziell negativ“. Diese Einschätzung entspricht der 2014 erstellten Erstbewertung, die sich allerdings ausschließlich auf den NMP22-Test bezog.

Tabelle 6: Nutzen-Schaden-Bilanzierung der IGeL

	Keine Hinweise auf Nutzen	Hinweise auf Nutzen	Belege für Nutzen
Keine Hinweise auf Schaden	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>	<i>positiv</i>
Hinweise auf Schaden: mögliche indirekte Schäden	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>	<i>tendenziell positiv</i>
Belege für Schaden	<i>negativ</i>	<i>tendenziell negativ</i>	<i>unklar</i>

Insgesamt bewerten wir die IGeL „Urinalysen zur Früherkennung des Harnblasenkarzinoms“ als „tendenziell negativ“.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Humphrey, P.A., Moch, H., Cubilla, A.L., Ulbright, T.M., Reuter, V.E. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*, 2016; 70 (1): 106-119
- [2] Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. 2020. AWMF-Registernummer: 032/038OL, Langversion 2.0.
- [3] Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Berlin: RKI; Letzter Aufruf: 15.11.2024.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile
- [4] DeGeorge, K.C., Holt, H.R., Hodges, S.C. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*, 2017; 96 (8): 507-514
- [5] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Bladder Source: Globocan 2022. 2022. Lyon: IARC, letzter Aufruf: 28.11.2024.
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf>.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme oKFE-Richtlinie/oKFE-RL in der Fassung vom 19. Juli 2018 veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.10.2018 B3 in Kraft getreten am 19. Oktober 2018 zuletzt geändert am 20. Juni 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 09.08.2024 B3 in Kraft getreten am 10. August 2024. 2024. Berlin: G-BA; Letzter Aufruf: 20.11.2024. <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3539/oKFE-RL-2024-06-20-iK-2024-08-10.pdf>
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie/KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009, veröffentlicht im Bundesanzeiger 2009, Nr. 148a in Kraft getreten am 3. Oktober 2009, zuletzt geändert am 21. September 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.03.2024 B5, in Kraft getreten am 1. Juli 2024. 2024. Berlin: G-BA, letzter Aufruf: 20.11.2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3478/KFE-RL_2023-09-21_iK-2024-07-01.pdf
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Gesundheitsuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten (Gesundheitsuntersuchungs-Richtlinie) in der Fassung vom 19. Dezember 2019, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 06.03.2020 B2, in Kraft getreten am 7. März 2020, zuletzt geändert am 20. November 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 11.02.2021 B1), in Kraft getreten am 12. Februar 2021. 2021. Berlin: G-BA, letzter Aufruf: 19.01.2022. <https://www.g-ba.de/richtlinien/10/>
- [9] Medizinischer Dienst Bund. IGeL-Report 2023. Ergebnisse der Versichertenbefragung. Essen: 2023.
- [10] Medizinischer Dienst Bund. IGeL-Report 2024. Ergebnisse der Versichertenbefragung. Essen: 2024.
- [11] Hong, M., He, G., Goh, S., Low, A.W.X., Tay, K.J., et al. Biomarkers for Precision Urothelial Carcinoma Diagnosis: Current Approaches and the Application of Single-Cell Technologies. *Cancers (Basel)*, 2021; 13 (2): 260
- [12] Bundesärztekammer. Individuelle Gesundheitsleistungen – Rechnung nach GOÄ. 2023. Berlin: BÄK; Letzter Aufruf: 26.11.2024.
<https://www.bundesaerztekammer.de/themen/aerzte/honorar/goae/goae-ratgeber/1-anwendungsbereich/individuelle-gesundheitsleistungen-rechnung-nach-goae>

- [13] Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*, 2017; 358: j4008
- [14] Sterne, J.A.C., Savović, J., Page, M.J., Elbers, R.G., Blencowe, N.S., et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*, 2019; 366: l4898
- [15] Higgins, J.P.T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., et al. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial; *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2023. Version 6.4, letzter Aufruf: 17.12.2024. www.training.cochrane.org/handbook
- [16] Chou, R., Dana, T. Screening adults for bladder cancer: update of the 2004 evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2010. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; Evidence Synthesis Number 78, AHRQ Publication No. 11-05148-EF-1.
- [17] Krogsbøll, L.T., Jørgensen, K.J., Gøtzsche, P.C. Screening with urinary dipsticks for reducing morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015; 1: CD010007
- [18] Messing, E.M., Madeb, R., Young, T., Gilchrist, K.W., Bram, L., et al. Long-term outcome of hematuria home screening for bladder cancer in men. *Cancer*, 2006; 107 (9): 2173-2179
- [19] Messing, E.M., Young, T.B., Hunt, V.B., Gilchrist, K.W., Newton, M.A., et al. Comparison of bladder cancer outcome in men undergoing hematuria home screening versus those with standard clinical presentations. *Urology*, 1995; 45 (3): 387-396
- [20] Moyer, V.A. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2011; 155 (4): 246-251
- [21] U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Bladder Cancer in Adults. 2024. Literature Surveillance Report; Letzter Aufruf: 17.12.2024. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/index.php/document/literature-surveillance-report/bladder-cancer-in-adults-screening>
- [22] Gontero, P., Birtle, A., Compérat, E., Dominguez Escrig, J.L., Liedberg, F., et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). 2024. Arnheim: European Association of Urology; Letzter Aufruf: 17.12.2024.
- [23] Cronin, P., Kelly, A.M. Influence of population prevalences on numbers of false positives: an overlooked entity. *Acad Radiol*, 2011; 18 (9): 1087-1093

Anhang 1: Für die Analyse ausgeschlossene, im Volltext gesichtete Literatur

Nicht E1

Aalami, A.H., Abdeahad, H., Mesgari, M., Sathyapalan, T., Sahebkar, A. Urinary Angiogenin as a Marker for Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2021; 2021: 5557309.

Aveta, A., Cilio, S., Contieri, R., Spina, G., Napolitano, L., et al. Urinary MicroRNAs as Biomarkers of Urological Cancers: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*, 2023; 24 (13): 10846.

Białek, Ł., Bilski, K., Dobruch, J., Krajewski, W., Szydełko, T., et al. Non-Invasive Biomarkers in the Diagnosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma-A Systematic Review. *Cancers (Basel)*, 2022; 14 (6): 1520

Chou, R., Gore, J.L., Buckley, D., Fu, R., Gustafson, K., et al. Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015; 163 (12): 922-931.

.

Anhang 2: Recherchestrategien

Recherche in PubMed (systematische Reviews)

Datum	31.07.24
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	19

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	urinary bladder neoplasms[mh]	65,115
2	urinary[tiab] OR bladder[tiab] OR urothel[tiab] OR urothelial[tiab] OR vesical[tiab]	501,964
3	carcinoma[mesh]	753,081
4	neoplasms[mesh]	3,998,145
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR neoplasia*[tiab]	4,019,079
6	#3 OR #4 OR #5	5,221,250
7	#2 AND #6	141,671
8	#1 OR #7	148,577
9	urin*[tiab] biomarker*[tiab] OR NMP22[tiab] OR NMP-22[tiab] OR nuclear matrix protein 22[tiab] OR urin*[tiab] cytology[tiab] OR urin*[tiab] marker*[tiab] OR dipstick*[tiab] OR Cytokeratin[tiab] OR CK20[tiab] OR CYFRA21-1[tiab] OR FISH[tiab] OR fluorescence in situ[tiab] OR BTA[tiab] OR Immunocyt[tiab] OR bladder tumor antigen[tiab]	290,066
10	#8 AND #9	7,654
11	screen*[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early detection[tiab] OR early detection of cancer[mesh] OR early diagnosis[mesh] OR mass screening[mesh]	1,286,875
12	#10 AND #11	1,061
13	animals[mh] NOT humans[mh]	5,243,594
14	#12 NOT #13	1,044
15	(#14) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	974
16	#15 AND systematic[sb]	19

Recherche in Epistemonikos (systematische Reviews)

Datum	31.07.24
Datenbank(en)	https://www.epistemonikos.org/de/advanced_search
Anzahl potentiell relevanter Treffer	3

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(title:(urinary OR bladder OR urothel OR urothelial OR vesical) OR abstract:(urinary OR bladder OR urothel OR urothelial OR vesical)) AND (title:(tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR neoplasia*) OR abstract:(tumor* OR tumour* OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR neoplasia*)) AND (title:(urinary biomarker* OR urine biomarker OR NMP22 OR NMP-22 OR nuclear matrix protein 22 OR urinary cytology OR urine cytology OR urinary marker* OR urine marker* OR dipstick* OR Cytokeratin OR CK20 OR CYFRA21-1 OR FISH OR fluorescence in situ OR BTA OR Immunocyt OR bladder tumor antigen) OR abstract:(urinary biomarker* OR urine biomarker OR NMP22 OR NMP-22 OR nuclear matrix protein 22 OR urinary cytology OR urine cytology OR urinary marker* OR urine marker* OR dipstick* OR Cytokeratin OR CK20 OR CYFRA21-1 OR FISH OR fluorescence in situ OR BTA OR Immunocyt OR bladder tumor antigen)) / systematic review	3

Recherche in PubMed (Primärstudien)

Datum	01.08.24
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	111

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	urinary bladder neoplasms[mh]	65,129
2	urinary[tiab] OR bladder[tiab] OR urothel[tiab] OR urothelial[tiab] OR vesical[tiab]	502,039
3	carcinoma[mesh]	753,163
4	neoplasms[mesh]	3,998,636
5	tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR cancer*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR neoplasia*[tiab]	4,019,740
6	#3 OR #4 OR #5	5,221,993
7	#2 AND #6	141,697
8	#1 OR #7	148,603
9	urin*[tiab] biomarker*[tiab] OR NMP22[tiab] OR NMP-22[tiab] OR nuclear matrix protein 22[tiab] OR urin*[tiab] cytology[tiab] OR urin*[tiab] marker*[tiab] OR dipstick*[tiab] OR Cytokeratin[tiab] OR CK20[tiab] OR CYFRA21-1[tiab] OR FISH[tiab] OR fluorescence in situ[tiab] OR BTA[tiab] OR Immunocyt[tiab] OR bladder tumor antigen[tiab]	290,106
10	#8 AND #9	7,654
11	screen*[tiab] OR early diagnos*[tiab] OR early detection[tiab] OR early detection of cancer[mesh] OR early diagnosis[mesh] OR mass screening[mesh]	1,287,234
12	#10 AND #11	1,061
13	animals[mh] NOT humans[mh]	5,244,009
14	#12 NOT #13	1,044
15	(#14) AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	974
16	randomized controlled trial[pt]	619,489
17	controlled clinical trial[pt]	710,154

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
18	clinical trials as topic[mesh:noexp]	202,899
19	random*[tiab]	1,542,560
20	placebo[tiab]	257,624
21	trial[ti]	314,326
22	study[ti]	1,870,916
23	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	3,652,146
24	#15 AND #23	111

Suchschritt 23: Medline klinische Studien Suchfilter sensitivity- and precision-maximizing

(basierend auf: Cochrane RCT filters. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, Noel-Storr A, Paynter R, Rader T, Thomas J, Wieland LS. Chapter 4: Searching for and selecting studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated October 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook [Ovid, PubMed] und PubMed)