

**Biomarker in der Diagnostik des Urothelkarzinoms der
Harnblase. Die Genauigkeit der POC-Tests BTA stat, NMP22,
UBC rapid und UBC rapid visual im Vergleich zum Standard
Urinzytologie**

Von der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften
zur Erlangung des Grades Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigte

Dissertation

von

Herrn David Helmut Kleiner

geboren am 10.05.1993 in Siegen

Datum der Disputation: 03.02.2026

Betreuer

Prof. Dr. med. Alexander Winter

winter.alexander@klinikum-oldenburg.de

Zweitbetreuer

Univ.-Prof. Dr. med. Friedhelm Wawroschek

wawroschek.friedhelm@klinikum-oldenburg.de

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms	1
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms	2
1.3 Klinik des Harnblasenkarzinoms	5
1.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms	5
1.4.1 Diagnostik-Algorithmus des Harnblasenkarzinoms	7
1.5 Histologische Einteilung des Harnblasenkarzinoms	8
1.6 Prognose des Harnblasenkarzinoms	11
1.7 Urinbasierte Diagnostikverfahren.....	12
1.7.1 Urinzytologie	13
1.7.2 Point-of-care-Testverfahren	14
1.7.3 Alere NMP22	15
1.7.4 BTA stat	16
1.7.5 UBC	17
2. Fragestellung	18
3. Material und Methoden	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Ausschlusskriterien.....	20
3.3 Untersuchungen	20
3.4 Datenerfassung	24
3.5 Statistische Methoden.....	24
3.6 Ethik und Datenschutz.....	25
4. Ergebnisse	26
4.1 Patientenkollektiv	26
4.2 Urinzytologie	28
4.3 Alere NMP22.....	31
4.4 BTA stat.....	33
4.5 UBC rapid visual	35
4.6 UBC rapid.....	36
4.7 Vergleich der einzelnen Testverfahren.....	41
4.8 Kombination verschiedener Testverfahren.....	41
4.8.1 Kombination zweier Testverfahren.....	41
4.8.2 Kombination von drei Testverfahren	47
4.8.3 Kombination von vier Testverfahren	53

4.8.4 Kombination aller Testverfahren	58
4.9 Tabellarischer Vergleich der Test-Kombinationen	59
4.10 Weiterführende Ergebnisse.....	62
4.10.1 Untersuchung der falsch-negativen PatientInnen	62
4.10.2 Einfluss von Risikofaktoren auf die Testverfahren BTA stat und UBC rapid	62
5. Diskussion	65
6. Schlussfolgerung	72
7. Stärken und Limitationen	72
8. Zusammenfassung	73
8.1 Summary.....	76
9. Abkürzungsverzeichnis	78
10. Literaturverzeichnis.....	79
11. Danksagung	85
12. Eidesstattliche Versicherung	87
13. Erklärung	89
14. Curriculum vitae.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

1. Einleitung

Die Ausfertigung dieses Kapitels erfolgte in Anlehnung an die Forschungsarbeit „Biomarker in der Diagnostik des Urothelkarzinoms der Harnblase. Die Genauigkeit der POC-Tests BTA stat, NMP22 und UBC im Vergleich zum Goldstandard Urinzytologie“ David Kleiner, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, 2020.

1.1 Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms

Das Harnblasenkarzinom ist eine maligne Erkrankung, welche sowohl das weibliche als auch männliche Geschlecht betrifft. Daten des deutschen Krebsregisters aus den Jahren 2019/2020 zeigen, dass es sich bei den Männern im Jahr 2020 um den vierthäufigsten Tumor handelte. So fanden sich 4,8% der malignen Tumoren bei den Männern in der Harnblase. Nach dem Prostatakarzinom stellt das Harnblasenkarzinom somit unter den urologischen Tumoren den zweithäufigsten Tumor dar. Bei den Frauen fand sich im Jahr 2020 das Harnblasenkarzinom mit 2% aller Tumoren genauso häufig wie der Gebärmutterhalskrebs und stellte somit das zwölft-häufigste Karzinom dar. (1)

Vergleicht man das Harnblasenkarzinom (Fallzahlen von 2020 in Deutschland) mit anderen Tumorentitäten, so fällt trotz einer höheren Inzidenz des Harnblasenkarzinoms eine geringere Letalität auf. (1)

In Deutschland lag, Schätzungen des Zentrums für Krebsregisterdaten zufolge, die Anzahl der Neuerkrankungen an einem invasiven Harnblasenkarzinom im Jahr 2020 bei 17.130. Nach Geschlechtern aufgeteilt waren dies 4.630 Fälle in der weiblichen und 12.500 in der männlichen Bevölkerung. Zusätzlich wurden etwa 13.680 PatientInnen registriert, welche ein nicht-invasives papilläres Karzinom oder ein Carcinoma in situ (CIS) aufwiesen. Diese Tumorentitäten werden nicht als obligat bösartige Tumoren definiert und wurden somit bei der Datenberechnung des deutschen Krebsregisters nicht berücksichtigt. Erwähnenswert ist jedoch, dass insbesondere das CIS ein hohes Progressions- sowie Rezidivrisiko aufweist und ihm daher perspektivisch ein hoher Stellenwert in der Diagnostik und Therapie zukommen sollte. (1, 2)

Bei einem mittleren Erkrankungsalter von 77 Jahren bei Frauen und 75 Jahren bei Männern zeichnet sich ab, dass es sich bei dieser Tumorentität um eine Neoplasie des älteren Menschen handelt. Die altersstandardisierten Erkrankungsrate zeigen eine deutlich geringere Inzidenz bei Frauen und Männern vor dem 40. Lebensjahr im Gegensatz zu den nahezu exponentiell ansteigenden Raten ab dem 60. Lebensjahr (s. Abbildung 1). (1)

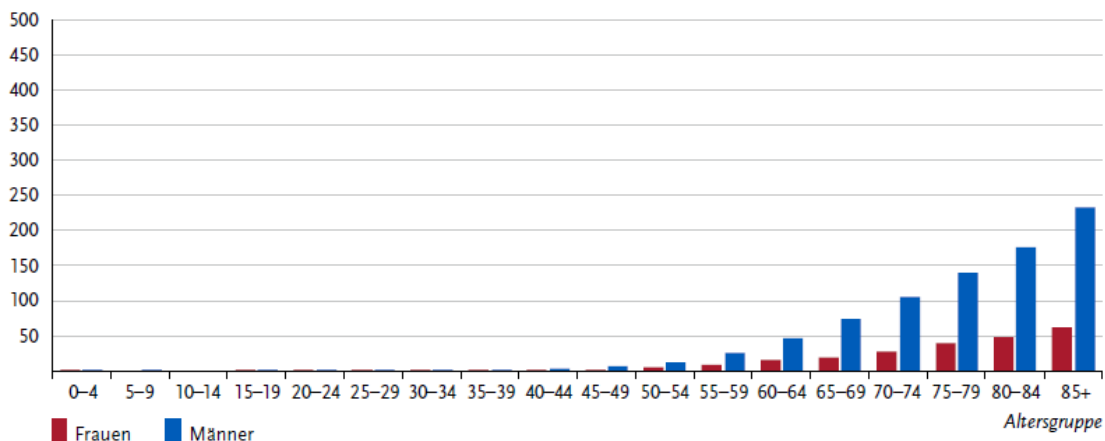


Abbildung 1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, 2019-2020 (1)

In der Altersklasse der 70- bis 74-Jährigen liegen die Raten für Männer bei circa 100 und die Raten für Frauen bei circa 25 pro 100.000 Einwohner und die steigende Tendenz setzt sich in der Altersklasse der 80- bis 84-Jährigen fort. Die altersspezifischen Erkrankungsrate verdoppeln sich in dieser Altersgruppe bei den Männern auf etwa 200 und bei den Frauen auf 50 Erkrankungsfälle pro 100.000 Einwohner. (1)

Seit Ende der 1990er Jahre verzeichnet das Robert-Koch-Institut jedoch einen Rückgang der altersstandardisierten Sterbe- und Neuerkrankungsraten insbesondere für Männer, welches womöglich auf einen verminderten Nikotinabusus sowie eine Reduktion der beruflichen Exposition gegenüber chemischen Substanzen zurückzuführen ist. Die Raten für Frauen bleiben seit den 1990er Jahren nahezu konstant, befinden sich aber wie bereits erwähnt auf einem deutlich niedrigeren Niveau. (1)

1.2 Ätiologie und Risikofaktoren des Harnblasenkarzinoms

Bei der Karzinogenese des Urothelkarzinoms der Harnblase handelt es sich um einen multifaktoriellen, mehrstufigen Prozess. Neben Risikofaktoren wie dem Alter und dem Geschlecht, spielen beispielsweise berufliche und außerberufliche Einflüsse wie die Exposition gegenüber Zigarettenrauch, Chemikalien sowie ionisierender Strahlung eine entscheidende Rolle. Einige der Risikofaktoren werden im Folgenden näher erläutert. (1, 2)

Tabakkonsum

Der Haupt-Risikofaktor in der Karzinogenese des Harnblasenkarzinoms ist der aktive oder passive Tabakkonsum. (3) So assoziierten Alberg et al. in einer Studie ein ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko für Raucher an einem Harnblasenkarzinom zu erkranken. (4) Die S3-Leitlinie für das Harnblasenkarzinom nimmt Bezug auf die Ergebnisse der Gruppe International Agency for Research on Cancer, welche einen positiven Zusammenhang zwischen der Dauer des Rauchens sowie der Anzahl der gerauchten Zigaretten und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms bestätigen konnten. Ein Beenden des Rauchens scheint sich demnach ebenso vorteilhaft auf das Risikoprofil der PatientInnen auszuwirken. (2)

Nach heutigem Erkenntnisstand lässt sich die kanzerogene Wirkung des Zigarettenrauchs auf die Inhaltsstoffe aromatische Kohlenwasserstoffe, aromatische Amine und Aldehyde sowie tabakspezifische Nitrosamine zurückführen. (5)

Gegenüber diesen toxischen und karzinogenen Substanzen durch Zigarettenrauch sind im Körper allen voran Organe mit einer Speicherfunktion, wie beispielsweise die Harnblase, vulnerabel. In Untersuchungen an langjährigen Rauchern konnte eine gesteigerte Zahl an DNA-Addukten im Harnblasenepithel nachgewiesen werden, in deren Folge es zu Störungen der Zellreplikation mit direkter Auswirkung auf verschiedene Gensequenzen kommt. (6)

Chemikalien

Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten eines Harnblasenkarzinoms sind chemische Substanzen aus dem Druckereigewerbe sowie der Farb- und Textilindustrie. Hierbei handelt es sich um aromatische Amine, welche Bestandteil von Azofarbstoffen sind. Aromatische Amine werden unter anderem in der Harnblase enzymatisch aktiviert und bilden anschließend Arylnitrenium-Ionen, welche wiederum mit den Nukleinsäuren der DNS reagieren und damit eine Entartung der Zellen in Gang setzen können. (7, 3)

Da zwischen der Exposition und dem Auftreten eines Karzinoms eine lange Latenzzeit vorliegen kann, ist das Risiko für abstinenten Raucher dennoch erhöht. (1)

Chronische Harnwegsinfektionen

Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen rezidivierenden oder chronischen Infektionen der Harnwege und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms in einigen Tierversuchen bewiesen werden. Grundlegend für diesen Zusammenhang ist der Nachweis von Dimethylnitrosamin im Urin erkrankter PatientInnen. Besiedelnde Bakterien wie *Escherichia coli* oder *Proteus*

mirabilis katalysieren die Reaktion von im Urin enthaltenem Nitrat zu Nitrit, welches sekundär mit verschiedenen Aminen des Harns reagiert. Die dabei entstehenden Nitrosamine, insbesondere das Dimethylnitrosamin, haben ein ausgeprägtes karzinogenes Potential. (7, 8)

Balkannephropathie

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine interstitielle entzündliche Erkrankung der Niere, welche endemisch in einigen Tälern der Donau im Balkan anzutreffen ist. Ursächlich für diese Erkrankung ist die chronische Exposition der Bevölkerung gegenüber mit Samen der Pflanze Osterluzei verunreinigtem Weizenmehl. Das darin enthaltene Toxin Aristolochialsäure führt im Verlauf von 40 bis 60 Jahren nach inapparentem Beginn zu einer interstitiellen Fibrose der Niere mit Tubulusatrophie mit konsekutiver Niereninsuffizienz. Zudem scheint das Toxin die Bildung von DNA-Addukten im Urothel zu begünstigen, in deren Folge es zu einer malignen Entartung des Urothels kommen kann. (9, 10)

Medikamente

Cyclophosphamid als bekanntester Vertreter der Gruppe der alkylierenden Chemotherapeutika gilt als gesichert harnblasenkarzinogen. Seit 1970 werden zunehmend Fälle von Karzinomen unter bzw. nach der Therapie mit Cyclophosphamid registriert, bei denen eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen werden konnte.

Das Risiko eines Harnblasenkarzinoms bei Non-Hodgkin-Lymphom-PatientInnen war in dieser Studie unter der Therapie mit Cyclophosphamid mit einer kumulativen Dosis von mehr als 50g um den Faktor 14,5 gesteigert. Im Gegensatz dazu war das Risiko bei einer kumulativen Dosis von weniger als 20 g lediglich um das 2,4-fache gesteigert. (2)

Ursächlich für die kanzerogene Wirkung von Cyclophosphamid ist nicht dessen alkylierende Wirkung, sondern der Metabolit Acrolein. Dieser chemische Stoff aus der Gruppe der Aldehyde dringt aufgrund seiner Lipophilie in nahezu alle Zellen des Organismus vor. In den ableitenden Harnwegen reizt Acrolein das Urothel, was zu einer hämorrhagischen Zystitis führen kann. Andererseits besitzt Acrolein selbst durch seine chemischen Eigenschaften ein direktes, kanzerogenes Potential.

Zur Reduktion dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung wird in der Therapie mit Cyclophosphamid der Wirkstoff 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA) als Adjuvans eingesetzt um den Stoffwechselmetaboliten Acrolein zu binden. (7, 8)

Strahlentherapie

In der Vergangenheit war die Strahlentherapie im kleinen Becken bei Patientinnen mit gynäkologischen Tumoren verbreitet. Bereits 1985 wurde jedoch durch Boice et al. ein positiver Zusammenhang zwischen einer stattgehabten Bestrahlung und dem sekundären Auftreten strahleninduzierter Karzinome hergestellt. (11, 12) So führt die Bestrahlung im Rahmen der Therapie eines Zervixkarzinoms zu einem durchschnittlich 4-fach erhöhtem Risiko an einem Harnblasenkrebs zu erkranken. Erhielten die Patientinnen jedoch die Bestrahlung bereits vor dem 55. Lebensjahr, führte dieses zu einer Steigerung des Karzinomrisikos um das 16-fache. (13)

1.3 Klinik des Harnblasenkarzinoms

Symptomatisch werden PatientInnen mit einem Harnblasenkarzinom meist durch eine schmerzlose Makro- oder Mikrohämaturie. Diese lässt sich bei 68-97,5% der an einem Harnblasenkarzinom erkrankten PatientInnen nachweisen. Zudem können irritative Symptome der ableitenden Harnwege in Form von Algurie, Dysurie, Pollakisurie und eines imperativen Harndrangs auftreten. Bei männlichen Patienten können des Weiteren rezidivierend auftretende Harnwegsinfekte auf das Vorliegen eines Karzinoms hindeuten.

Unbehandelt und bei fortschreitendem Tumorwachstum kann es zu einer Verlegung des unteren oder oberen Harntrakts mit Ausbildung einer Hydronephrose und Flankenwehmerzen kommen.

Begleitend werden im Verlauf ein möglicher Gewichtsverlust, Nachtschweiß sowie Knochenschmerzen durch ossäre Metastasen verzeichnet. Zudem werden unspezifische Symptome wie abdominale Beschwerden oder eine Obstipation im fortschreitenden Krankheitsverlauf beobachtet. (2, 14)

1.4 Diagnostik des Harnblasenkarzinoms

Zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms stehen invasive und nicht-invasive Verfahren zur Verfügung. Oberstes Ziel ist die Sicherung der Diagnose und die Feststellung des jeweiligen Tumorstadiums, um eine zielgerichtete und stadiengerechte Therapie einleiten zu können.

In der Anamnese sollten zunächst detailliert die Symptome und der bisherige Krankheitsverlauf erfragt werden. Hierbei liegt ein besonderes Augenmerk auf Veränderungen des Miktionsverhaltens wie Dysurie, Pollakisurie, Hämaturie und Schmerzen über der Blase und

den Flanken (siehe Kapitel 1.3 Klinik des Harnblasenkarzinoms). Zudem sollen Erkenntnisse über das Risikoprofil der PatientInnen gewonnen werden. Hierbei zeigt Abbildung 2 jene Risikofaktoren, welche am häufigsten mit dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms vergesellschaftet sind und erfragt werden sollten. (15)

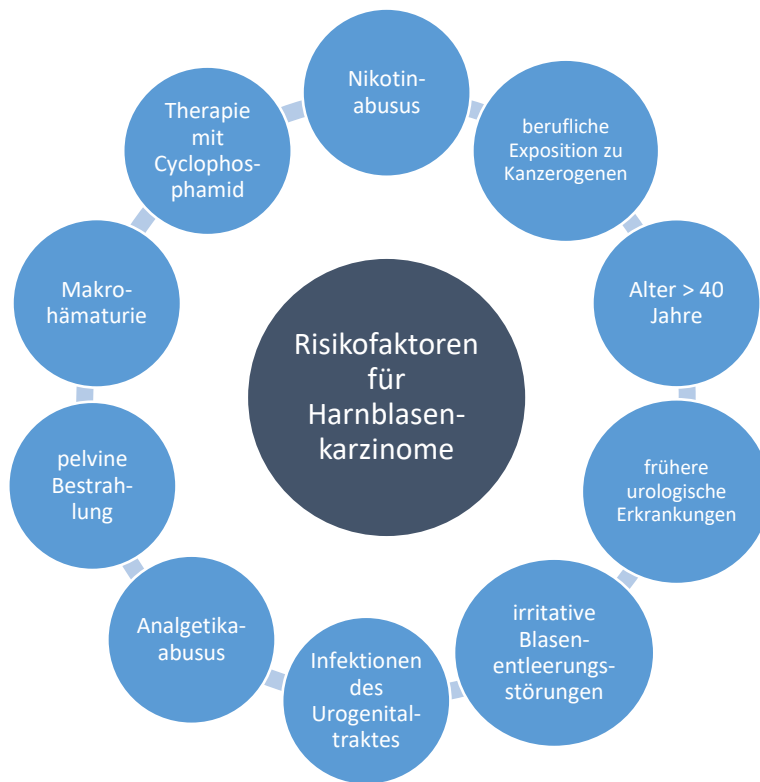


Abbildung 2: Risikofaktoren für bedeutsame Erkrankungen bei Mikrohämaturie

Die Untersuchung des Urins erfolgt sowohl durch das bloße Auge auf sichtbare Auffälligkeiten wie Blutbeimengungen oder eine Trübung, als auch mithilfe von Teststreifen zur Beurteilung des pH-Wertes, der Anwesenheit und Menge von Leukozyten, Proteinbeimischungen, Ketonen, einer Hämaturie, Glucosurie sowie dem Nachweis von Nitrit. (16)

Des Weiteren soll bei Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom eine Urinzytologie angefertigt werden. Bei der zytologischen Untersuchung werden ausgeschiedene Zellen mikroskopisch in Hinblick auf Entrundungen des Zellkerns, Anisokaryose, verdickte Kernmembranen, Veränderungen des Kern-Plasma-Verhältnis zugunsten des Zellkerns sowie eine Hyperchromasie des Zellkerns betrachtet und klassifiziert. (17)

Zur weiteren Diagnostik empfiehlt die S3-Leitlinie die Abdomen-Sonographie, welche eine strahlungsfreie Bildgebung der Nieren und des Harntraktes ermöglicht. Augenmerk liegt hierbei auf der Feststellung differentialdiagnostischer Ursachen einer Makrohämaturie beispielsweise durch das Vorliegen einer Urolithiasis oder Nierenraumforderung sowie

Harnabflussstörungen einhergehend mit einer Hydronephrose durch ein Tumorwachstum im Harntrakt. (2)

Ebenfalls zur Primärdiagnostik zählt die Durchführung einer Weißlicht-Zystoskopie bei PatientInnen mit dem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom. Ihre Sensitivität wird zwischen 6% und 84% und die Spezifität zwischen 43% und 98% angegeben. Die große Streuung ergibt sich aus der Untersucherabhängigkeit dieses Diagnostikums. Erfahrung in der Handhabung und Durchführung, das Erkennen der malignomsuspekten Veränderungen aber auch die Größe oder Konfiguration des Tumors haben Einfluss auf die Genauigkeit der Zystoskopie. Die Detektionsraten können bei kleinen papillären Tumoren und CIS durch die Anwendung einer Fluoreszenz-basierten Zystoskopie gesteigert werden. (2, 18)

Weitere mögliche Untersuchungen sind das Ausscheidungsurogramm, die Computertomographie sowie die Magnetresonanztomographie. Ein Ausscheidungsurogramm ermöglicht die Untersuchung des Harntraktes unter radiologischen Gesichtspunkten. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgt die intravenöse Applikation eines Röntgenkontrastmittels mit anschließenden Röntgenaufnahmen in definierten zeitlichen Intervallen. Sichtbar werden Anomalien durch Kontrastmittelaussparungen oder einen Aufstau. Diese Untersuchung ermöglicht daher die Abklärung in Hinblick auf das Vorliegen weiterer Anomalien insbesondere von Zweitmalignomen.

Die Schnittbildverfahren der Computertomographie sowie der Magnetresonanztomographie kommen vornehmlich im Rahmen der Staging-Diagnostik zur Bestimmung des Tumorstadiums und der daraus folgenden Therapieplanung zum Einsatz. Zum Nachweis oder Ausschluss von Skelettfiliae kann zusätzlich eine Skelettszintigraphie erfolgen. (2)

1.4.1 Diagnostik-Algorithmus des Harnblasenkarzinoms

Ein möglicher Diagnostik-Algorithmus wurde von Hüppe und Wawroschek ausgearbeitet und ist in Abbildung 3 dargestellt. Zum gezielten und sinnvollen Einsatz der Diagnostik bei PatientInnen mit einer Mikrohämaturie erfolgt zunächst die Evaluation des individuellen Risikos für das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms. Mit zunehmendem Risiko oder bei positiven Befunden der Basisdiagnostik bestehend aus einer Urosonographie und Urinzytologie wird das diagnostische Spektrum um eine Bildgebung des oberen Harntrakts und die Zystoskopie erweitert. Bei negativen Befunden erfolgt eine Reevaluation in Form einer Urinuntersuchung inklusive Urinzytologie und Sonographie des Abdomens nach 6 und 12 Monaten. (15)

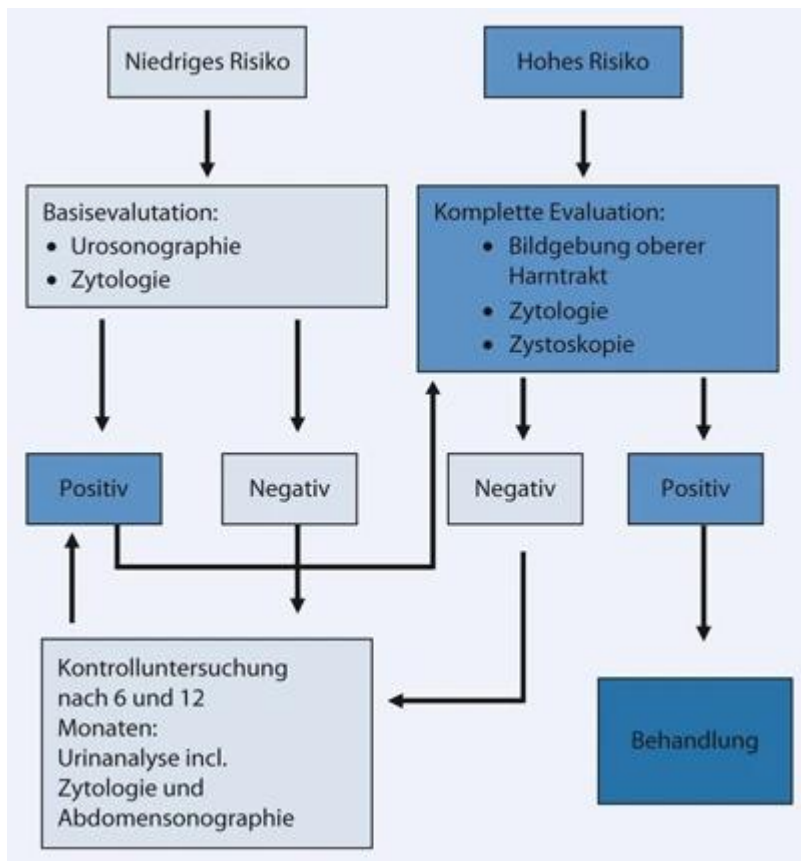


Abbildung 3: Abklärungsalgorithmus der Mikrohämaturie unter Berücksichtigung von Risikofaktoren (15)

1.5 Histologische Einteilung des Harnblasenkarzinoms

80% der diagnostizierten Harnblasenkarzinome sind Urothelkarzinome. Daneben sind Plattenepithelkarzinome mit 10% und Adenokarzinome mit 2% vertreten. Nur ein kleiner Teil der Harnblasenkarzinome wird durch sehr seltene Entitäten wie das Urachuskarzinom, das kleinzellige Karzinom, das neuroendokrine Karzinom und das Sarkom der Harnblase gebildet. (7)

Zum Staging des Harnblasenkarzinoms wird die TNM-Klassifikation herangezogen, welche in Tabelle 1 dargestellt ist. (2) Des Weiteren ist ein Grading des Tumors notwendig, welches im Laufe der Jahre kontinuierlich angepasst wurde und dessen aktuelle Version in Tabelle 2 zu sehen ist. (7) Die Unterscheidung zwischen einem low risk- und einem high risk-Karzinom ersetzte zunehmend die ältere WHO-Klassifikation von 1973, welche eine Einteilung von Grad 1-3 vorsah. (3) Den aktuellen Leitlinien zufolge, soll jedoch bei invasiven Tumoren zusätzlich das dreistufige Gradingssystem G1-G3 sowie die Einteilung nach high-grade und low-grade angegeben werden. (2)

Sowohl die alte als auch die neuesten WHO-Empfehlungen definieren das Papillom als eigenständige Gruppe, welche keines Gradings bedarf. Es handelt sich hierbei um einen vom Urothel ausgehenden, benignen, exophytisch wachsenden epithelialen Tumor.

Einem Grad 1-Tumor entsprechen sowohl die papilläre Neoplasie mit niedrig malignem Potential sowie das low-grade Karzinom. Bei der papillären Neoplasie mit niedrig malignem Potential handelt es sich ebenfalls um einen benignen Tumor, jedoch mit geringen histologisch auffälligen Ausprägungen eines malignen Tumors. Trotz geringen malignen Potentials zeichnet sich diese Form durch ein hohes Rezidivrisiko aus und erfordert eine entsprechende Nachsorge, denn sie kann sich im Laufe der Erkrankung unbehandelt zu invasiv wachsenden Urothelkarzinomen entwickeln. (3, 19)

Low-grade Karzinome sind durch eine gute Differenzierung des Tumorgewebes mit großer Ähnlichkeit zum Ursprungsgewebe, wie beispielsweise einer relativ homogenen Kerngröße, gekennzeichnet. (20) High grade-Karzinome sind gekennzeichnet durch ausgeprägte architektonische sowie zytologische Störungen und entsprechen, verglichen mit der WHO-Empfehlung von 1973, einem Grad 2- sowie Grad 3-Tumor. (7, 20) Meist gehen sie mit einer höheren Progressions- und Mortalitätsrate einher. (3)

Zu dieser Klassifizierung gehört auch das CIS. Bei dieser Sonderform handelt es sich um einen flachen high grade-Tumor innerhalb des oberflächlichen Epithels, welcher zwar eine intakte Basalmembran, aber gleichzeitig auch ausgeprägte Zellatypien und eine aufgehobene Urothelschichtung aufweist. (3)

TNM-Klassifikation des Harnblasenkarzinoms	
Ta	Nicht-muskelinvasives papilläres Karzinom
Tis	Carcinoma in situ (CIS), „flache Neoplasie“ mit intakter Basalmembran
T1	Infiltration durch die Lamina propria bis in das subepitheliale Bindegewebe (Lamina submucosa)
T2	Infiltration der Harnblasenmuskulatur (Muscularis propria) <ul style="list-style-type: none"> • T2a: Infiltration der inneren/oberflächlichen Hälfte der Lamina muscularis • T2b: Infiltration der äußeren/tiefen Hälfte der Lamina muscularis
T3	Infiltration in das perivesikale Fettgewebe <ul style="list-style-type: none"> • T3a: Mikroskopische Infiltration • T3b: Makroskopische Infiltration
T4	Infiltration von Nachbarorganen <ul style="list-style-type: none"> • T4a: Prostata, Samenbläschen, Uterus oder Vagina • T4b: Becken- oder Bauchwand
N1	Solitäre Lymphknotenmetastase: hypogastrisch, obturatorisch, präsakral, im Bereich Arteria iliaca externa
N2	Multiple Lymphknotenmetastasen: hypogastrisch, obturatorisch, präsakral, im Bereich Arteria iliaca externa
N3	Lymphknotenmetastasen entlang der Aa. iliaca communes
M1	Fernmetastasen

Tabelle 1: Einteilung des Urothelkarzinoms der Harnblase nach TNM-Klassifikation (2)

WHO 1973	Malmström 1987	ISUP/WHO 1998	WHO 2004
Papillom	Grad 1	Papillom	Papillom
Grad 1	Grad 2A	PUNLMP Low-grade-Karzinom	PUNLMP Low-grade-Karzinom
Grad 2	Grad 2B	High-grade-Karzinom	High-grade-Karzinom
Grad 3	Grad 3-4	High-grade-Karzinom	High-grade-Karzinom

Tabelle 2: Gegenüberstellung verschiedener Grading-Systeme (7)

1.6 Prognose des Harnblasenkarzinoms

Die Prognose des Harnblasenkarzinoms ist abhängig von zahlreichen Faktoren, welche in multiplen Studien auf ihren Einflussgrad untersucht wurden. Allgemein lässt sich sagen, dass die Prognose weitestgehend abhängig von der Tumorentität, der Tumorgroße und Tiefe der Infiltration, dem Lymphknoten- und Fernmetastasenstatus, dem Differenzierungsgrad und den Proliferationsparametern ist. (19, 21)

1997 stellten Wittekind et al. das Maß der Tumorausbreitung als wichtigsten prognostischen Parameter heraus, da ein positiver Zusammenhang zwischen der Infiltrationstiefe und der Verschlechterung der Prognose des Harnblasenkarzinoms festgestellt werden konnte. Da angenommen werden kann, dass fortgeschrittene Tumorstadien auch häufiger mit Lymphknoten- oder Fernmetastasen einhergehen und auch der Differenzierungsgrad bei muskelinvasiven Tumoren meist schlechter ist, wurden auch diese Faktoren als Prognoseparameter definiert. (19)

2012 wurde in einer Studie von Brimo et al. insbesondere die Invasionstiefe sowie der Tumordurchmesser als relevanter prognostischer Marker herausgestellt. Auch die S3-Leitlinie definiert das lokal fortgeschrittene Tumorstadium ($> pT3$) und/oder einen positiven Lymphknotenbefall ($pN+$) als wichtige Parameter für das Auftreten von Tumorrezidiven. (2, 21)

Sylvester et al. fanden heraus, dass die ein-Jahres-Rezidivwahrscheinlichkeit bei PatientInnen mit einem low grade-Tumor eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms mit 15% deutlich hinter der von high-grade Tumoren mit 61% zurückbleibt. Auch die Progressionswahrscheinlichkeit innerhalb eines Jahres ist bei low-grade Tumoren mit 0,2% sehr gering, wohingegen die Wahrscheinlichkeit bei high-grade Tumoren mit 17% deutlich höher liegt. (22)

In ihrer Studie, welche PatientInnen mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom einschloss, kamen Ghoneim et al. zu dem Schluss, dass die Zystektomie einen entscheidenden Überlebensvorteil bringen kann und eine krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate von 50% bis 60% bietet. Allerdings sollten die verschiedenen Tumorstadien differenziert betrachtet werden, da die Prognose entscheidend von der histopathologischen Ausgangssituation abhängt. So scheint die Prognose eines Tumors, der die Muscularis lediglich oberflächlich infiltriert und keine Lymphknoteninvasion ($pT2a, N0$) aufweist, nach radikaler Zystektomie vergleichbar mit der Prognose eines nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms zu sein. Liegt allerdings eine tiefe Muscularis-Infiltration vor, wirkt sich dieses unabhängig vom Lymphknotenstatus deutlich

auf eine schlechtere Prognose aus. (23) Zudem stellten Martini et al. heraus, dass unbehandelte muskelinvasive Harnblasenkarzinome in 38% der Fälle metastasieren und die PatientInnen in 41% der Fälle innerhalb der ersten sechs Monate nach Diagnosestellung versterben. Die fünf-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit betrug ohne therapeutische Maßnahmen lediglich 5% und 48%, sofern eine Behandlung stattfand. Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 5 Jahren an einem unbehandelten muskelinvasiven Harnblasenkarzinom zu versterben, betrug 86% und konnte durch eine suffiziente Therapie auf 48% gesenkt werden. (16)

Bei PatientInnen mit einem bereits metastasierten Urothelkarzinom, welche eine Polychemotherapie erhalten, konnte bisher ein medianes Gesamtüberleben zwischen 12-16 Monaten erreicht werden. Eine dauerhafte Remission ließ sich allerdings bei lediglich 20% der PatientInnen nachweisen. (2) Seit 2024 wird die Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab beim lokalfortgeschrittenen inoperablen und metastasierten Urothelkarzinom empfohlen. Die EV-302/Keynote-A39-Studie ergab eine Verbesserung des Gesamtüberlebens auf 31,5 Monate bei einem gleichzeitig verlängerten progressionsfreien Intervall vom 12,5 Monaten. (24)

1.7 Urinbasierte Diagnostikverfahren

Aufgrund der Tatsache, dass der Urin in permanentem Kontakt mit dem Urothel steht, eröffnet dies eine Reihe nicht-invasiver Möglichkeiten zur diagnostischen Beurteilung des Harntrakts. Neben der Diagnostik der Nierenfunktion und metabolischer Veränderungen im Organismus, eignet sich so der Urin auch zur Diagnostik von Veränderungen des Urothels. Abschilferung von Zellen, Zellbestandteilen und Substanzen, sowie die Freisetzung von Blut aus Urotheldefekten machen den Urin zum Trägerstoff von Urinmarkern, welche Rückschlüsse über den Zustand des Urothels zulassen. Der Begriff „Marker“ beschreibt spezifische zelluläre Bestandteile oder Substanzen, welche in höherer Konzentration bei Erkrankten als bei gesunden Individuen nachweisbar sind und damit eine Erkrankung anzeigen können. (17)

Urintumormarker sind Marker, welche spezifisch das Vorhandensein eines Harnblasenkarzinoms anzeigen können. Großes Potential kann für den Einsatz von Urintumormarkern in der Frühdiagnostik von Harnblasenkarzinomen bestehen, da diese im Vergleich zu fortgeschrittenen Karzinomen der Harnblase eine bessere Therapierbarkeit und damit eine bessere Prognose aufzeigen. (25)

Die Ansprüche an einen modernen Harnblasentumormarker sind demnach hoch. Er soll bei hoher Sensitivität und Spezifität auch in inapparenten Erkrankungsstadien zuverlässige

Aussagen liefern, Tumorrezidive erkennen und aussagekräftig hinsichtlich der jeweiligen Prognose sein. Zugleich soll die Handhabung einfach, Untersucher-unabhängig sowie die Ergebnisse gut reproduzierbar und eindeutig sein. Vor allem jedoch sollte der Tumormarker kostengünstig in der Anschaffung und der Durchführung sein. (26)

1.7.1 Urinzytologie

Die Urinzytologie ist in Kombination mit der Zystoskopie der aktuelle Goldstandard sowohl der Diagnostik als auch der Nachsorge des Harnblasenkarzinoms. (2) Die Erfahrungen mit dieser Untersuchungsmethode umfassen bereits mehrere Jahrzehnte und positiv hervorzuheben sind insbesondere die geringen Kosten der Urinzytologie, welche im 1,8 fachen Satz für privat versicherte PatientInnen nach der Gebührenordnung für Ärzte 18,26 € betragen. Die gesetzliche Krankenversicherung zahlt je nach Punktwert etwa 5 € für die Urinzytologie. (27, 17)

Jedoch hängt die Aussagekraft der Urinzytologie von einigen Faktoren ab: Der Qualität des Urins, der Verarbeitung des Materials, der Erfahrung des Untersuchenden aber auch der Tumorgroße, -Ausdehnung und -Differenzierung. (2, 17, 28) Dieses spiegelt sich in der Heterogenität der Studienergebnisse der letzten Jahre wider und auch in der S3-Leitlinie wird insbesondere auf die Heterogenität der ermittelten Sensitivitäten hingewiesen. (2) Es zeigte sich jedoch, dass die Detektion von high-grade Tumoren mit deutlicher Abweichung vom Ursprungsgewebe in der Urinzytologie sicherer ist, als die Detektion von besser differenzierten low-grade Tumoren. (17, 29) Zudem haben große, exophytische Tumoren bzw. ausgedehnte CIS allein durch ihre Flächenausdehnung eine größere Zellabschilferung, welche die Wahrscheinlichkeit eines positiven urinzytologischen Befundes ansteigen lässt. Nichtsdestotrotz kann die hohe Spezifität für die Diagnostik von Harnblasenkarzinomen hervorgehoben werden, welche den Rückschluss zulässt, dass eine eindeutig positive Urinzytologie höchst suspekt auf das Vorliegen eines im Harntrakt lokalisierten Urothelkarzinoms ist. (2)

In ihrer Metaanalyse, welche 12 Studien aus den Jahren 2001 bis 2020 inkludiert, berechneten Wang et al. eine Sensitivität von 55% und eine Spezifität von 91%. (30) Xie et al. hingegen, welche 17 Studien bis Februar 2015 verglichen, dokumentierten eine durchschnittliche Sensitivität von 37% und Spezifität von 95%. (31) Van Rhijn et al. führten eine Auswertung von insgesamt 64 Artikeln zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität unter anderem der Urinzytologie durch. Hier zeigten sich ebenfalls überwiegend niedrige Sensitivitäten mit einem Median von 35% und einer medianen Spezifität von 94%. (32) Untersucht man jedoch solitär

die Sensitivität bei entdifferenzierten Urothelkarzinomen, kann eine Sensitivität von bis zu 85-90% erreicht werden. (17)

Zwar gilt die Urinzytologie in Kombination mit der Zystoskopie als Goldstandard zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms bei klinisch bestehendem Verdacht, jedoch wird sie als Screening-Methode aufgrund der unzureichenden Sensitivität nicht empfohlen. (2)

1.7.2 Point-of-care-Testverfahren

Das folgende Kapitel ist eine überarbeitete Fassung des Kapitels „3.1 Point-of-care-Testverfahren“ meiner 2020 der Fakultät VI - Medizin und Gesundheitswissenschaften der Universität Oldenburg vorgelegten großen Forschungsarbeit „Biomarker in der Diagnostik des Urothelkarzinoms der Harnblase. Die Genauigkeit der POC-Tests BTA stat, NMP22 und UBC im Vergleich zum Goldstandard Urinzytologie“

Bei point-of-care(POC)-Testverfahren handelt es sich um patientennahe Labordiagnostik, welche zur Diagnostik verschiedenster Erkrankungen verwendet werden können.

Die Auswertung erfolgt am Ort der Diagnostik „am Krankenbett“ mit dem bloßen Auge oder unter Zuhilfenahme kleiner Geräte zur quantitativen Auslesung bestimmter Tests und erfordert keine Einsendung in ein Labor. Basis der POC-Tests in dem hier vorliegenden Setting sind Schnelltest-Nachweisverfahren auf der Basis von Urinumormarkern.

Hintergrund dieser POC-Testverfahren ist einerseits eine zügige Bereitstellung von Ergebnissen und andererseits die Ermöglichung eines niedrighwelligen Kontakts zu diagnostischen Verfahren für PatientInnen mit Risikofaktoren und/oder spezifischen Symptomen eines Harnblasenkarzinoms. (33) Aus den EAU-Guidelines zur Diagnostik eines Harnblasenkarzinoms geht hervor, dass großes Interesse an den Testverfahren insbesondere auf die niedrige Sensitivität der Urinzytologie in der Diagnostik des nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms zurückzuführen ist. Zwar sei die durchschnittliche Sensitivität der Testverfahren oft höher als die der Urinzytologie, welches jedoch meist mit einer reduzierten Spezifität einhergehe. (34) Bisher hat jedoch keines der hier aufgeführten Testverfahren Einzug in die aktuellen Leitlinien zur Diagnostik des Harnblasenkarzinoms gefunden. (2, 34, 35)

1.7.3 Alere NMP22

Der Alere NMP22 Bladder-Chek ist in Deutschland je nach Anbieter für ca. 40€ frei verkäuflich. 1997 wurde der Test erstmals in den USA unter der Nummer P940035 zugelassen. (36)

Er basiert in seiner Funktion auf einer Immunchromatographie zur Detektion des „nuclear matrix protein“, einem Bestandteil des zellulären Mitoseapparates. (37)

Die nukleäre Matrix stellt einen dynamischen Teil des Nucleus dar. Neben Stützfunktion und Formgebung des Nucleus nimmt das nuclear matrix protein 22 (NMP22) physiologischerweise insbesondere während der Mitose Einfluss auf die Verteilung der Chromatiden auf die Tochterzellen. In Tumorgeweben führt eine gesteigerte Zellteilungs- und Apoptoserate zu einer vermehrten Freisetzung von Matrixproteinen mit unter anderem dem NMP22, welches im Urin nachgewiesen werden kann. (38, 39) Da somit Zellbestandteile, welche bei einer erhöhten Zellteilungs- und Apoptoserate anfallen, nachgewiesen werden, gilt das Testverfahren als unspezifisch. (2)

Im Testfeld des POC-Tests reagieren monoklonale Antikörper mit dem vorhandenen NMP22 im Urin der PatientInnen. Die Komplexbindung mit markierten Antikörpern führt zur Bildung einer sichtbaren Bande, welche das positive Ergebnis anzeigt. Übrige Antikörperkomplexe durchwandern das Testfeld und bilden die Kontrollbande im hinteren Teil der Testkassette. Das Ergebnis kann nach 30 Minuten abgelesen werden. (37)

Bereits 1996 wurde über die Anwendung des Alere NMP22 Bladder-Chek bei PatientInnen mit bekanntem Harnblasenkarzinom berichtet. (40) Seitdem wurden einige Studien zur Anwendung des NMP22-Testverfahrens in der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms publiziert. Laut S3-Leitlinie zeigt sich auch bei diesem Diagnostikum eine hohe Heterogenität (Sensitivität 54-100%, Spezifität 28-90%). Zwar ist dieser POC-Test von der Food and Drug Administration für das Screening auf ein Harnblasenkarzinom zugelassen, jedoch ist auch auf kritische Stellungnahmen zur Anwendung des Testverfahrens hinzuweisen. (2) In ihrer Metaanalyse kamen Wang et al. zu dem Schluss, dass die Anwendung des NMP22-Testverfahrens eine Urinzytologie nicht ersetzen, jedoch gegebenenfalls ergänzen kann. Sie wiesen hierbei auf die bessere Sensitivität des NMP22-Tests verglichen mit der Urinzytologie hin, bemängelten jedoch die schlechtere Spezifität. (30) Bangma et al. resümierten, dass durch die Anwendung von POC-Tests wie dem NMP22 nur wenige PatientInnen mit einem Harnblasenkarzinom detektiert wurden, welche einer Urinzytologie entgangen wären (41) und Pesch et al. kritisierten insbesondere die hohe Anzahl an falsch-positiven Testergebnissen. (42)

Schlussendlich wird in der S3-Leitlinie die Anwendung des NMP22-Testverfahrens zum Screening oder als Diagnostikum bei symptomatischen PatientInnen aktuell nicht empfohlen.
(2)

1.7.4 BTA stat

BTA steht für „Blasentumor-assoziiertes Antigen“ und das Testverfahren detektiert das human complement factor H-related protein (hCFHrp), welches dem humanen Komplementfaktor H ähnelt und somit direkte Auswirkungen auf die Erkennung von pathologischen Zellen durch das Immunsystem hat. Physiologischerweise dient der humane Komplementfaktor H dem Immunsystem bei der Differenzierung zwischen körpereigenen und fremden Zellen, indem es auf der Oberfläche der Zellen exprimiert und erkannt wird. Zellen mit exprimiertem humanen Komplementfaktor H und somit auch Zellen mit exprimiertem hCFHrp hemmen die Bildung des „Membranangriffkomplexes“ durch das Immunsystem und entgehen somit der gezielten Zelllyse. Da die erhöhte Wachstums- und Apoptoserate von Tumorzellen vermehrt zur Freisetzung von hCFHrp führt, lassen sich beim Nachweis des Proteins im Urin Rückschlüsse auf das Vorhandensein eines Tumors ziehen.

Der Test basiert auf einem immunchromatographischen Verfahren. Enthält der in das Reaktionsfeld eingebrachte Urin das Antigen hCFHrp, bildet sich zusammen mit den beigemischten goldmarkierten Antikörpern ein Antigen-Konjugat-Komplex. Im Verlauf durchfließen die gelösten Komplexe weitere auf der Membran fixierte Antikörper und bilden eine sichtbare Bande, indem sie Bindungen mit den fixierten Antikörpern im Patientenfeld eingehen. Übrige hCFHrp-Komplexe wandern weiter und bilden im nächsten Reaktionsfeld die Kontrolllinie. (43)

Bereits 1997 wurde eine Studie publiziert, in der der BTA stat-Test bei PatientInnen mit bekanntem Harnblasenkarzinom angewendet wurde. Von 220 Erkrankten wurden 147 (67%) erfolgreich mit Hilfe des BTA stat-Tests als solche detektiert und die Sensitivität war somit höher als die der Urinzytologie (23%). (44) Im Jahr 2014 erschien eine Meta-Analyse von Guo et al., welche sich mit dem Vergleich des BTA stat-Testverfahrens mit der Urinzytologie zur Diagnostik von PatientInnen mit einem Harnblasenkarzinom befasste. Auch hier wurde die hohe Sensitivität (67%) verglichen mit der Urinzytologie (43%) beschrieben, jedoch gab es Einbußen in der Spezifität (BTA stat 75%, Urinzytologie 97%). (45) In den USA ist das BTA stat-Testverfahren bereits als Ergänzung zur Zystoskopie in der Diagnostik des

Harnblasenkarzinoms zugelassen. (2) BTA stat ist in Deutschland für 72,50€ zu erwerben. (46)
In den USA ist er unter der Zulassungsnummer K974845 geführt. (47)

1.7.5 UBC

Der Urinary Bladder Carcinoma (UBC) Test ist aktuell in zwei Ausführungen erhältlich. Einerseits als quantitativer und andererseits als qualitativer Test. Der UBC rapid Test wird über die Firma Concile für 18€ pro Stück verkauft. (48)

Beiden Verfahren liegt der Nachweis der Zytokeratin (CK)-Fragmente 8 und 18 zugrunde. (49)
Bei Zytokeratinen handelt es sich um Bestandteile der extrazellulären Matrix, welche maßgeblich an der Stabilität sowie der Form von Zellen beteiligt ist. Im Rahmen von Neoplasien kommt es zur vermehrten oder verminderten Exprimierung von Zytokeratinen im Gewebe. So können bei Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms in Biopsien und Urinuntersuchungen die Zytokeratine 8, 18, 19 und 20 vermehrt nachgewiesen werden. (39)

Neben Neoplasien haben jedoch auch entzündliche Prozesse Einfluss auf den Zellumsatz und die Freisetzung von Zytokeratinen. Daher muss vor der Bewertung des UBC-Tests eine Entzündung im Urogenitaltrakt ausgeschlossen werden, um die Anzahl der falsch-positiven Ergebnisse zu reduzieren. (49)

In einer Studie von Hofmann et al. wurde 2003 ein Zusammenhang zwischen dem Nachweis von CK-18 im Knochenmark und dem Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms gezeigt. Die Anzahl CK-18-positiver Knochenmarksbefunde war bei PatientInnen mit Harnblasenkarzinom im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht. Zusätzlich wurde ein Zusammenhang zwischen CK-18-positiven Befunden und einer gesteigerten Tumorprogressionsrate im Verlauf nachgewiesen. (50)

UBC rapid und UBC rapid visual sind immunochromatographische Lateral-Flow-Tests, bei denen der Urin verschiedene Reagenzzonen durchfließt. Goldmarkierte Antikörper bilden einen Komplex mit im Urin enthaltenen Zytokeratinen, welcher zum ersten Testfeld wandert. In diesem Reaktionsfeld findet die Bindung an einen weiteren Antikörper und damit die Ausbildung einer farblich sichtbaren Linie statt. Überschüssige Zytokeratin-Antikörper-Komplexe wandern weiter bis in das zweite Reaktionsfeld und binden dort an einen weiteren Antikörper. Der letzte Komplex zeigt als Kontrolllinie die erfolgreiche Testung an. Die Auslesung erfolgt je nach Test qualitativ (UBC rapid visual) optisch durch den Anwender oder quantitativ (UBC rapid) mit Hilfe eines Auslesegerätes. (49)

Bereits 1999 wurde eine Studie publiziert, welche die Anwendung des UBC rapid visual untersuchte und 2014 folgte die erste Studie zur Anwendung des quantitativen UBC rapid-Testverfahrens zur Detektion von PatientInnen mit einem Harnblasenkarzinom. (51, 52) Ritter et al. verglichen in ihrer prospektiven Studie sowohl das qualitative als auch das quantitative Testverfahren unter anderem mit der Urinzytologie. Sofern wie in unserer Studie jede vorhandene Testbande, unabhängig von ihrer Farbintensität, als ein positives Testergebnis gewertet wird, zeigte sich eine Sensitivität von 67,2 % und eine Spezifität von 57,7 % für den UBC Rapid Visual. Für den UBC rapid-Test wurde ein Cut-off Wert von 12,3 µg/l (area under the curve 0,68) festgelegt, woraus sich eine Sensitivität von 60,7% und eine Spezifität von 70,1% zeigte. Für die Zytologie wurde eine vergleichsweise geringe Sensitivität von nur 51,7% bei gleichzeitig höherer Spezifität vermerkt (78,1%). (52)

2. Fragestellung

Die Zystoskopie ist derzeit diagnostischer Goldstandard in der Detektion und Verlaufskontrolle des Harnblasenkarzinoms. Jedoch ist sie im direkten Vergleich mit einem höheren Ressourcen-Aufwand sowie aufgrund ihrer Invasivität mit mehr Risiken und einer größeren Belastung der PatientInnen verbunden. Zudem ist die Sensitivität abhängig von verschiedenen Faktoren wie beispielsweise den Fertigkeiten und der Erfahrung des Untersuchers sowie der Differenzierung und der Größe des Tumors. So werden leider auch mit dieser Untersuchung nicht alle Tumoren stets sicher erkannt. (2)

Die Urinzytologie als nicht-invasive Ergänzung der Zystoskopie gilt als hoch spezifisches Diagnostikum der Primär- und Rezidivdiagnostik von high-grade Karzinomen. Sie ist jedoch in der Detektion von gut- und mittelgradig differenzierten sowie nicht-invasiven Harnblasenkarzinomen limitiert. Durch eine negative Urinzytologie lässt sich ein high-grade Karzinom mit großer Sicherheit ausschließen, ein low-grade Karzinom hingegen nicht. Bei dennoch bestehendem Tumorverdacht wird daher gegebenenfalls die Durchführung einer Zystoskopie notwendig. (2)

Gesucht wird daher ein Diagnostikum zum Ersatz der invasiven Zystoskopie mit adäquater Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität der alleinigen Urinzytologie reicht nicht aus, um die invasive Diagnostik gänzlich zu ersetzen. Auch die derzeit auf dem Markt befindlichen Urintumormarker konnten bei solitärem Einsatz in Hinblick auf ihre Genauigkeit bisher ebenfalls nicht überzeugen und sind daher als Ersatz für die invasive Harnblasendiagnostik ebenso nicht geeignet. (2)

Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich der bereits auf dem Markt befindlichen POC-Tests Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid, UBC rapid visual sowie der Urinzytologie in Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität. Insbesondere sollte untersucht werden, ob durch eine gezielte Kombination der verschiedenen Testverfahren eine signifikante Steigerung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden konnte, um möglicherweise zukünftig die invasive Diagnostik ersetzen zu können.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser prospektiven monozentrischen Studie wurden im Zeitraum von September 2019 bis September 2021 in der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg 108 Spontanurinproben von PatientInnen mit histologisch gesichertem Harnblasenkarzinom mithilfe urinzytologischer Diagnostik und der POC- Tests Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid und UBC rapid visual untersucht.

Der überwiegende Anteil der PatientInnen dieser Studie stellte sich zur stationären Aufnahme in der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg zur Durchführung einer transurethralen Resektion der Harnblase oder radikalen Zystektomie vor. Ein kleinerer Anteil der PatientInnen suchte die Klinik zur primären Abklärung eines Harnblasenkarzinomverdachts bei bestehenden Symptomen wie einer Hämaturie oder dysurischen Beschwerden ambulant auf. Die Probengewinnung erfolgte in beiden Fällen vor Beginn der invasiven Diagnostik beziehungsweise der Therapie. In diesem Patientenkollektiv wurde die Zystoskopie mit anschließend histopathologischer Aufarbeitung der Präparate als Goldstandard festgelegt.

Sechs weitere PatientInnen wurden nach Erhalt der histopathologischen Ergebnisse aus dieser Studie ausgeschlossen, da sich für diese Studie nicht-relevante Tumorentitäten oder Metastasen anderer Tumorentitäten nachweisen ließen.

Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe aus 61 PatientInnen der Universitätsklinik Oldenburg ohne Harnblasenkarzinom rekrutiert. Um Verzerrungen durch unterschiedliche Altersprävalenz zu minimieren, wurden die ProbandInnen in der Kontrollgruppe vergleichbar zu den PatientInnen nach ihrem Alter gematcht. In der Kontrollgruppe wurde die Urinzytologie als Goldstandard festgelegt, da eine zystoskopische Beurteilung der Harnblase mit Biopsieentnahme bei nicht bestehendem Karzinomverdacht eine nicht notwendige Intervention

darstellt und somit zugunsten der nicht-invasiven urinzytologischen Beurteilung verworfen wurde.

3.2 Ausschlusskriterien

Der Ausschluss aus der Studie erfolgte bei Bestehen einer Schwangerschaft, Vorliegen von Infektionen des Urogenitaltrakts, einer bestehenden Urolithiasis, stattgehabten Operationen, bestehender Katheterisierung (Dauerkatheter oder suprapubischer Katheter) und Manipulationen im Sinne einer Zystoskopie oder Katheterisierung des Urogenitaltrakts in den letzten 14 Tagen vor Urinabgabe. Eine bereits erfolgte intravesikale Chemotherapie, andere Tumorerkrankungen des Harntraktes sowie eine bestehende Makrohämaturie waren ebenso Kontraindikationen für die Teilnahme an dieser Studie.

Ferner erfolgte ein Ausschluss bei einem Lebensalter unter 45 Jahren.

3.3 Untersuchungen

Nach erfolgter Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Studienteilnahme durch die PatientInnen sowie ProbandInnen erfolgte die Abgabe von Mittelstrahlurin in ein steriles Kunststoffgefäß. Anschließend wurden die bereits erläuterten Testverfahren angewendet und ausgewertet.

Zusätzlich wurde das in der Zystoskopie gewonnene Gewebe zur pathologischen Untersuchung in das klinikeigene Institut für Pathologie weitergeleitet. Dort wurde zu jedem Präparat das TNM-Stadium sowie das Tumor-Grading ermittelt, welches nach G1 bis G3 sowie high- und low-grade differenziert wurde.

Urinstatus

Bei diesem Basisdiagnostikum handelt es sich neben der optischen Beurteilung des Urins um Teststreifen zur semiquantitativen Analyse des Urins. (53) In dieser Studie wurde der Teststreifen Combur 10 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) verwendet. Dazu wurde der Teststreifen für eine Sekunde in die frische Urinprobe eingetaucht und nach einer Reaktionszeit von 1-2 Minuten visuell anhand der auf der Verpackung aufgedruckten Legende abgelesen.

Untersucht wurden der pH-Wert und der Leukozyten-, Nitrit-, Protein-, Glukose-, Keton-, Urobilinogen-, Bilirubin- sowie Hämoglobingehalt der verwendeten Urinprobe.

Hintergrund der Testung des Urinstatus ist einerseits ein Systemüberblick des jeweiligen Patienten, andererseits das Erkennen von den zuvor aufgeführten Ausschlusskriterien für die Studie. Beispielsweise erfolgte der Ausschluss aus dieser Studie bei positivem Nachweis von Leukozyten sowie Nitrit im Urin und somit hochgradigem Verdacht auf eine vorliegende Infektion der Harnwege.

Urinzytologie

Der Urin für die Urinzytologie wurde in Form eines Spontanurins gewonnen und anschließend mittels Thiomersal, einem quecksilberhaltigen Salz, fixiert. Anschließend wurde die Probe an die klinikeigene Pathologie zur Zentrifugation, Färbung und Fixierung auf Objektträgern gesendet. Zur Färbung wurde die HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Färbung) eingesetzt. Diese Färbemethode wird in der Pathologie als Routinefärbung für histologische und zytologische Präparate eingesetzt. Das Hämatoxylin färbt saure Zellbestandteile wie z.B. Zellkerne blau, wohingegen das Eosin basische Zellbestandteile wie das Zytoplasma rot färbt. (17)

Die eigentliche Betrachtung und Begutachtung der Präparate erfolgte anonymisiert unter dem Mikroskop mit einer Vergrößerung von 400x bei einem 10mm Okular und 40mm Objektiv durch einen erfahrenen Mitarbeiter der Universitätsklinik für Urologie anhand des seit 2016 etablierten Paris-Systems. Dieses standardisierte Klassifikationssystem dient der zielgerichteten Befundung von Urinzytologien, insbesondere von high-grade Neoplasien anhand von diagnostischen Kriterien wie die Kern-Plasma-Relation, Veränderungen der Kernmembran, Hyperchromasie, Vergrößerung der Chromatinstruktur, Polymorphie der Zellkerne sowie Veränderungen der Nukleolen. (17)

Die Einteilung nach dem Paris-System erfolgt anhand einer Einteilung in 7 Gruppen (54):

- Nicht-diagnostisch
- Negativ für hochgradiges Urothelkarzinom
- Atypische urotheliale Zellen
- Urotheliale Neoplasie von niedriger Malignität
- Verdächtig auf hochgradiges Urothelkarzinom
- Hochgradiges Urothelkarzinom
- Andere Malignome (z. B. Adenokarzinome, Plattenepithelkarzinome, metastatische Tumoren)

NMP22

Die Testung des Urins mit Hilfe des POC-Tests NMP22 erfolgt mit dem Einbringen von vier Tropfen unverdünnten Urins in das mit „S“ gekennzeichnete Testfeld der Testkassette. Die Ergebnis-Ablesung erfolgt nach einer Reaktionszeit von 30 Minuten. Ein positives Ergebnis besteht bei Vorliegen einer Kontroll- und einer Testbande in den gekennzeichneten Abschnitten „C“ für control und „T“ für test. Das Ergebnis wird als ungültig deklariert, sofern lediglich eine Bande im Bereich „T“, nicht jedoch im Bereich „C“ sichtbar wurde. Auch wenn keine Bande sichtbar wird oder die Konfiguration der Banden unsauber erscheint, wird der Test als ungültig erachtet. (37)

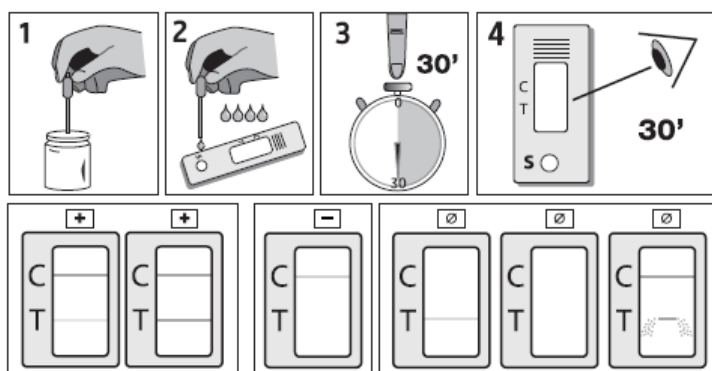


Abbildung 4: Handlungs- und Interpretationsanweisung NMP22 (37)

BTA stat

Zur Testung mit BTA stat werden drei Tropfen unverdünnten Urins in das mit „S“ markierte Testfeld eingebracht. Die Auslesung erfolgt nach fünf Minuten und ist als positiv zu werten, wenn sowohl im Kontrollfenster („✓“) als auch im Patientenfenster („P“) jeweils eine Linie sichtbar wird. Ungültige Ergebnisse liegen vor, sofern lediglich eine Bande im Bereich „P“ zu verorten ist oder bei gänzlichem Fehlen der Banden. (43)

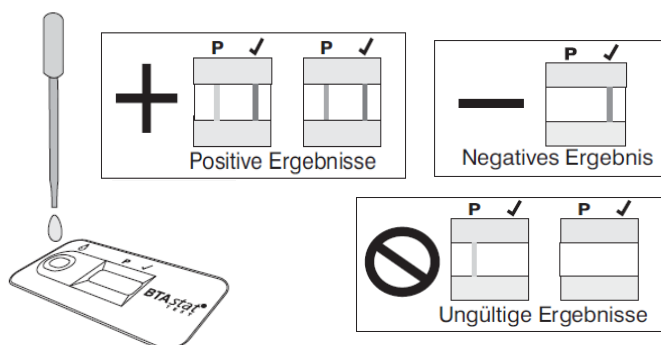


Abbildung 5: Handlungs- und Interpretationsanweisung BTA stat (43)

UBC rapid visual

Nach der Verdünnung des Urins mithilfe des mitgelieferten Materials erfolgt die Einbringung der Versuchslösung in das markierte Probenfenster „S“. Die Auslesung erfolgt visuell nach zehn Minuten. Bei Vorhandensein von zwei vollständig sichtbaren roten Linien bei „T“ und „C“ ist der Test als positiv zu werten. (49)

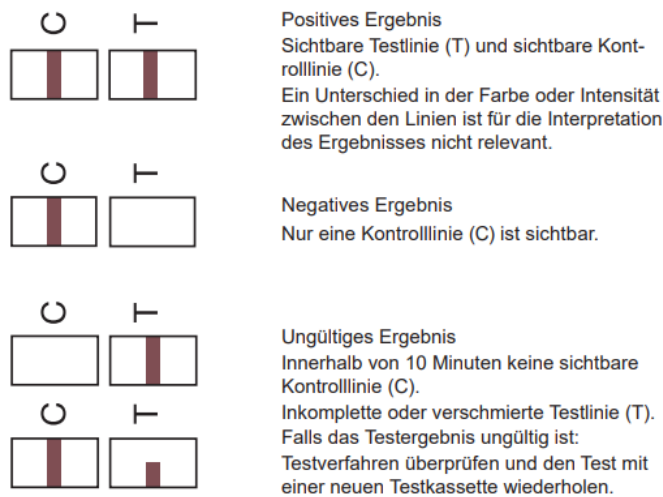


Abbildung 6: Interpretationsanweisung UBC visual (49)

UBC rapid

Nach der Verdünnung des Urins mithilfe des mitgelieferten Materials erfolgt die Einbringung der Versuchslösung in das markierte Probenfenster „S“. Die Auslesung erfolgt mit Hilfe des Gerätes concile® Ω100 nach zehn Minuten Reaktionszeit. Die Interpretation der quantitativen Auslesung durch das Messgerät erfolgt gemäß der Tabelle 3. (49)

Konzentration	Interpretation
< 10 µg/l	Negativ
10-30 µg/l	Graubereich
> 30 µg/l	Positiv

Tabelle 3: Interpretationsanweisung UBC rapid (49)

3.4 Datenerfassung

Die Datenerfassung dieser Studie erfolgte im Programm Excel der Firma Microsoft. Die Datenbank umfasste folgende Daten: Teilnehmer-Nummer der Studie, Geschlecht, Alter, Urinstatus, Harnblasenkarzinom (nicht) nachgewiesen, histopathologisches TNM-Stadium, histopathologisches Grading und Einteilung nach high- und low-grade, Ergebnisse der Testverfahren Urinzytologie, Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid und UBC rapid visual sowie Risikofaktoren (Nikotinabusus und chemische Exposition).

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Ausarbeitung der Ergebnisse erfolgte nach Abschluss der Datenerfassung und Kompletierung der Datensätze. Hierzu wurde die erstellte Datenbank in das Statistikprogramm SPSS Statistics Version 27 der Firma IBM importiert und ausgewertet.

Zur Beurteilung der Genauigkeit der POC-Tests NMP22, BTA stat, UBC rapid und UBC rapid visual wurde die Sensitivität, Spezifität, der positiv prädiktive Wert (PPV) sowie der negativ prädiktive Wert (NPV) für die in dieser Studie herangezogenen Patienten- und Probandenkollektive berechnet. Die Parameter Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV werden im Folgenden näher erläutert. (26)

Die Sensitivität eines Tests beschreibt den Anteil an PatientInnen mit einem positiven Testergebnis, bei denen auch tatsächlich ein Harnblasenkarzinom besteht.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl der richtig positiven Tests}}{\text{Anzahl der Tumorpatienten}}$$

Die Spezifität bezeichnet den Anteil der ProbandInnen der Kontrollgruppe, bei denen kein Harnblasenkarzinom besteht und die Testergebnisse negativ ausfallen.

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl der richtig Negativen}}{\text{Anzahl der tumorfreien Patienten}}$$

Der PPV beschreibt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Harnblasenkarzinoms, wenn das Ergebnis des Testverfahrens positiv ausfällt.

$$\text{PPV} = \frac{\text{Anzahl der richtig Positiven}}{\text{Anzahl der richtig Positiven} + \text{Anzahl der falsch Positiven}}$$

Der NPV beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass der Proband bei Vorliegen eines negativen Testergebnisses tatsächlich auch gesund ist.

$$NPV = \frac{\text{Anzahl der richtig Negativen}}{\text{Anzahl der richtig Negativen} + \text{Anzahl der falsch Negativen}}$$

95%-Konfidenzintervalle (KI) wurden mit Hilfe eines Wald-Intervalls mit dem Programm Excel bestimmt.

Für die Auswertung des UBC rapid wurde zudem eine receiver operating characteristic (ROC)-curve erstellt, mit der sich die Vorhersagegenauigkeit eines Testverfahrens bestimmen lässt. Hierfür wird die area under the curve (AUC) beurteilt. Wird ein Wert von 0,5 ermittelt und bildet die AUC somit eine Diagonale ab, liegt die Vorhersagegenauigkeit des Testverfahrens bei 50% und entspricht somit dem Zufall. Bei einem Wert von 1 hingegen ist die Vorhersagegenauigkeit des Testverfahrens maximal.

3.6 Ethik und Datenschutz

Das Ethikvotum ist unter dem Aktenzeichen 2018.118 bei der medizinischen Ethikkommission Oldenburg einzusehen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

In die Studiengruppe wurden 108 PatientInnen eingeschlossen, deren durchschnittliches Alter bei 72,5 Jahren lag. Das männliche Kollektiv umfasste 87 Patienten im Alter von 50 bis 94 Jahren und das weibliche Kollektiv 21 Patientinnen im Alter von 52 und 100 Jahren.

Die Kontrollgruppe umfasste ProbandInnen im Alter von 45 bis 95 Jahren mit einem Durchschnittsalter von ca. 70 Jahren, welches mit dem erkrankten Patientenkollektiv vergleichbar ist. Im männlichen Kollektiv waren 55 Probanden im Alter von 45 bis 88 Jahren und im weiblichen Kollektiv sechs Studienteilnehmerinnen im Alter von 62 bis 95 Jahren vertreten (s. Tabelle 4 und Abbildung 7).

Alter in Jahren	Patientengruppe	Kontrollgruppe
45 – 49	0	4 (6.6)
50 – 59	12 (11.1)	6 (9.8)
60 – 69	29 (26.9)	14 (23.0)
70 – 79	39 (36.1)	26 (42.6)
80 – 89	23 (21.3)	10 (16.4)
90 – 99	4 (3.7)	1 (1.6)
100	1 (0.9)	0

Tabelle 4: Altersverteilung in der Patienten- und Kontrollgruppe in absoluten Zahlen, in Klammern in Prozent

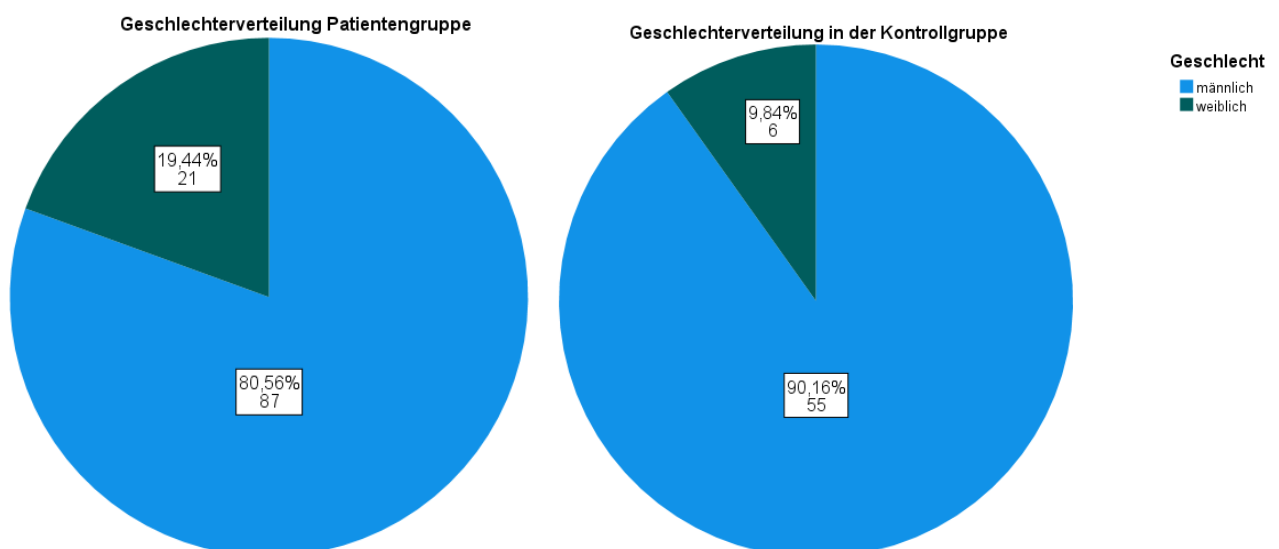


Abbildung 7: Geschlechterverteilung in der Patienten- und Kontrollgruppe

Bei der Analyse der histopathologisch gesicherten Tumorstadien innerhalb der Studienkohorte zeigte sich, dass der überwiegende Anteil der PatientInnen (55,56 %) ein nicht-invasives papilläres Urothelkarzinom im Stadium Ta aufwies. In 17,59% der Fälle wurde ein Stadium T1 diagnostiziert, während 11,11% der PatientInnen ein muskelinvasives Karzinom im Stadium T2 zeigten. Lediglich 0,93% wiesen ein fortgeschrittenes Tumorstadium T3 auf. Demgegenüber konnte ein CIS in 14,81% der Fälle nachgewiesen werden. (s. Abbildung 8).

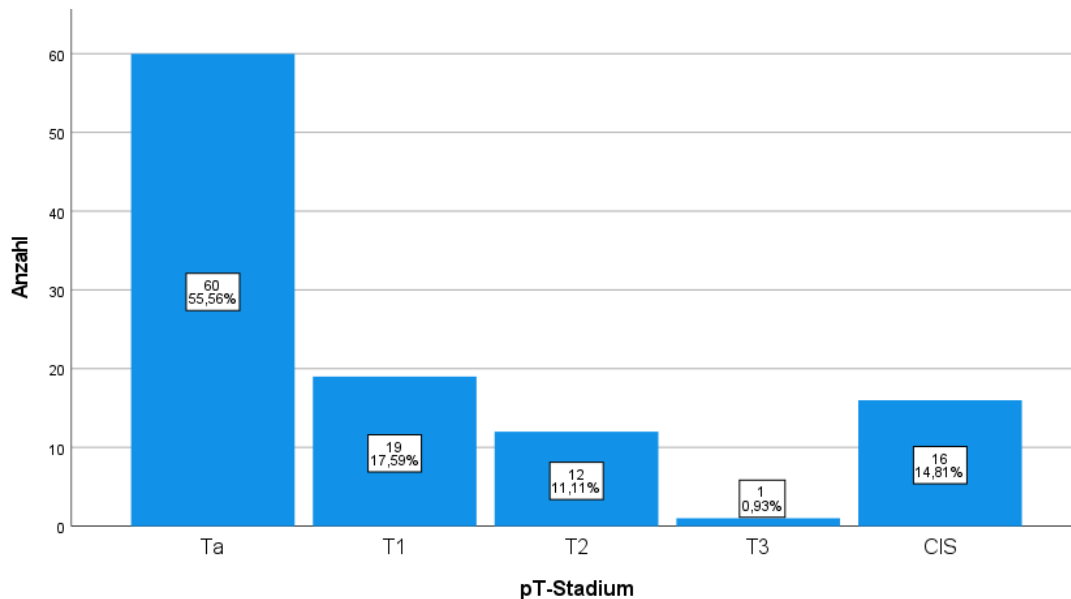


Abbildung 8: pT-Stadium der Patientengruppe

Eine G1-Situation bestand bei 11,11% der Studiengruppe und bei 34,26% der PatientInnen wurden G2-Tumoren festgestellt. Der überwiegende Anteil erhielt jedoch die Diagnose eines G3-Tumors (54,63%) (s. Abbildung 9).

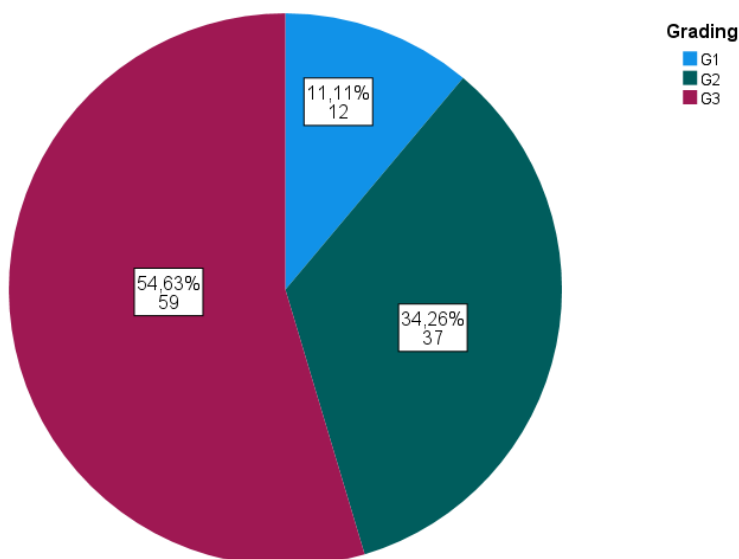


Abbildung 9: Grading-Verteilung in der Patientengruppe

Die Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Tumoren nach der Einteilung in high- und low-grade. Bei 44,44% wurde ein low-grade und bei 55,56% ein high-grade Tumor festgestellt. (s. Abbildung 10)

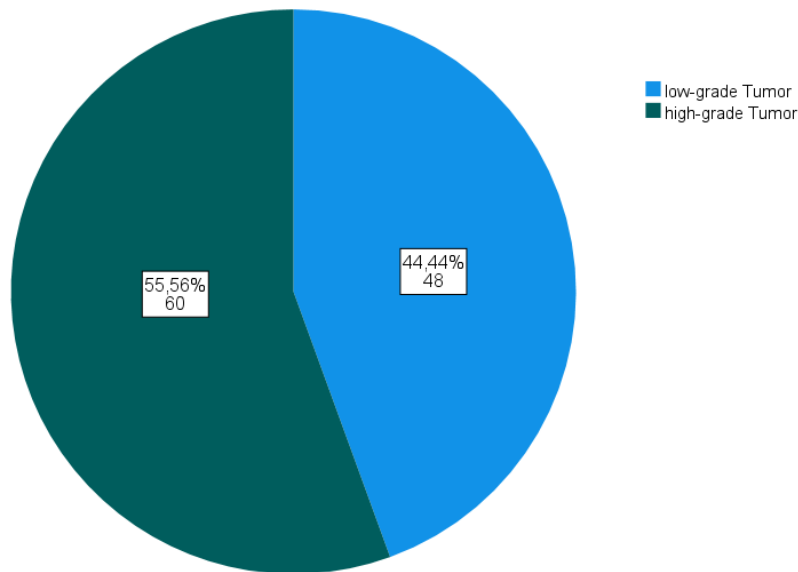


Abbildung 10: Verteilung der low-grade und high-grade Tumoren in der Patientengruppe

4.2 Urinzytologie

Zur Beurteilung dieses Testverfahrens wurden die durch den Untersucher erhobenen Ergebnisse eingeteilt in „negative Zytologie“ sowie „positive Zytologie“.

Bei sechs Urinzytologien konnte das Vorliegen eines Tumors zwar nicht sicher bestätigt werden, jedoch präsentierte sich das Präparat beispielsweise durch das Vorhandensein von einzelnen suspekten Zellen auffällig. Diese Zytologien wurden daher ebenso als positiv gewertet, da das Ergebnis einer weiteren Abklärung bedarf. Auch zwei unklare Befunde wurden in dieser Studie als positiv bewertet, da sie bei Vorliegen von Symptomen eines Harnblasenkarzinoms eine weitere Diagnostik nach sich ziehen würden.

Eine der Proben war aufgrund einer vorzeitig eingetretenen Lyse nicht auswertbar. Bei dieser Probe wurde anschließend in der histopathologischen Untersuchung das Vorliegen eines Tumors nachgewiesen.

Zudem konnte bei vier ProbandInnen der Kontrollgruppe das Vorliegen von Tumorzellen nicht sicher ausgeschlossen werden. Bei fehlenden Symptomen sowie bekannter Schwäche der Urinzytologie wurde jedoch zum Vermeiden einer Übertherapie auf eine weitere Diagnostik verzichtet. Diese PatientInnen wurden daher weiterhin als Tumor-frei deklariert.

Die Urinzytologie erreichte für die allgemeine Tumordetektion eine Sensitivität von 52,8% (95% KI [45.3,60.3]) und eine Spezifität von 93,4% (95% KI [89.7,97.1]). Der positiv prädiktive Wert betrug 93,4% und der negativ prädiktive Wert 53,3% (s. Tabelle 5).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie	positiv	Anzahl	57	4	61
		% von Zytologie positiv/negativ	93,4%	6,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	52,8%	6,6%	36,1%
	negativ	Anzahl	50	57	107
		% von Zytologie positiv/negativ	46,7%	53,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	46,3%	93,4%	63,3%
	nicht auswertbar	Anzahl	1	0	1
		% von Zytologie positiv/negativ	100,0%	0,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	0,9%	0,0%	0,6%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von Zytologie positiv/negativ	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 5: Vierfelder-Tafel Zytologie

Die differenzierte Auswertung ergab eine Sensitivität für die Gruppe der low-grade Tumoren von 35,4% und in der Gruppe der high-grade Tumoren von 66,7% (s. Tabelle 6).

			low grade-Tumor	high grade-Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie	positiv	Anzahl	17	40	4	61
		% von Zytologie positiv/negativ	27,9%	65,6%	6,6%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	35,4%	66,7%	6,6%	36,1%
	negativ	Anzahl	31	19	57	107
		% von Zytologie positiv/negativ	29,0%	17,8%	53,3%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	64,6%	31,7%	93,4%	63,3%
	nicht auswertbar	Anzahl	0	1	0	1
		% von Zytologie positiv/negativ	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	0,0%	1,7%	0,0%	0,6%
Gesamt	Anzahl	48	60	61	169	
	% von Zytologie positiv/negativ	28,4%	35,5%	36,1%	100,0%	
	% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 6: Vierfelder-Tafel Zytologie, differenziert nach low-grade und high-grade Tumoren

Differenziert nach dem Grading G1-G3, wurde die höchste Sensitivität im Bereich der G3-Tumoren erreicht (66,1%) und auch der PPV war bei diesem Grading am höchsten (63,9%). Die Spezifität betrug 93,4% und der NPV 53,3% (s. Tabelle 7).

			G1	G2	G3	kein Tumor	Gesamt
Zytologie	positiv	Anzahl	4	14	39	4	61
		% von Zytologie	6,6%	23,0%	63,9%	6,6%	100,0%
		% vom Grading	33,3%	37,8%	66,1%	6,6%	36,1%
	negativ	Anzahl	8	23	19	57	107
		% von Zytologie	7,5%	21,5%	17,8%	53,3%	100,0%
		% vom Grading	66,7%	62,2%	32,2%	93,4%	63,3%
	nicht auswertbar	Anzahl	0	0	1	0	1
		% von Zytologie	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% vom Grading	0,0%	0,0%	1,7%	0,0%	0,6%
Gesamt	Anzahl	12	37	59	61	169	
	% von Zytologie	7,1%	21,9%	34,9%	36,1%	100,0%	
	% vom Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 7: Vierfelder-Tafel Zytologie, differenziert nach Tumor-Grading (G1-G3)

Für PatientInnen mit einem Ta-Stadium zeigte sich eine Sensitivität von 43,3%. Eine höhere Sensitivität konnte für T1-Tumoren (57,9%), T2-Tumoren (75,0%) sowie das CIS (68,8%) festgestellt werden. Der einzige Patient mit einem T3-Stadium wurde mit Hilfe der Urinzytologie nicht korrekt identifiziert. Bei den PatientInnen mit einem Ta-Tumorstadium zeigte sich der höchste PPV (42,6%) (s. Tabelle 8).

			Ta	T1	T2	T3	CIS	kein Tumor	Gesamt
Zytologie	positiv	Anzahl	26	11	9	0	11	4	61
		% von Zytologie positiv/negativ	42,6%	18,0%	14,8%	0,0%	18,0%	6,6%	100,0%
		% von T-Stadium	43,3%	57,9%	75,0%	0,0%	68,8%	6,6%	36,1%
	negativ	Anzahl	34	7	3	1	5	57	107
		% von Zytologie positiv/negativ	31,8%	6,5%	2,8%	0,9%	4,7%	53,3%	100,0%
		% von T-Stadium	56,7%	36,8%	25,0%	100,0%	31,3%	93,4%	63,3%
	nicht auswertbar	Anzahl	0	1	0	0	0	0	1
		% von Zytologie positiv/negativ	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
		% von T-Stadium	0,0%	5,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%
Gesamt	Anzahl	60	19	12	1	16	61	169	
	% von Zytologie positiv/negativ	35,5%	11,2%	7,1%	0,6%	9,5%	36,1%	100,0%	
	% von T-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 8: Vierfelder-Tafel Zytologie, differenziert nach T-Stadium

4.3 Alere NMP22

Der Urintumormarker Alere NMP22 erbrachte eine Sensitivität von 18,5% (95% KI [12.6,24.4]) und eine Spezifität von 96,7% (95% KI [94.0,99.4]). Der PPV betrug 90,9% und der NPV 40,1% (s. Tabelle 9).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
ALERE NMP22	positiv	Anzahl	20	2	22
		% von NMP22 positiv/negativ	90,9%	9,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	18,5%	3,3%	13,0%
	negativ	Anzahl	88	59	147
		% von NMP22 positiv/negativ	59,9%	40,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	81,5%	96,7%	87,0%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von NMP22 positiv/negativ	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 9: Vierfelder-Tafel Alere NMP22

Auch hier erfolgte eine weitere gesonderte Betrachtung der Sensitivitäten für low-grade und high-grade Tumoren. Die Sensitivität für low-grade Tumoren betrug 6,3% und für high-grade Tumoren 28,3% (s. Tabelle 10).

			low grade-Tumor	high grade-Tumor	kein Tumor	Gesamt
ALERE NMP22	positiv	Anzahl	3	17	2	22
		% von ALERE NMP22 positiv/negativ	13,6%	77,3%	9,1%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	6,3%	28,3%	3,3%	13,0%
	negativ	Anzahl	45	43	59	147
		% von ALERE NMP22 positiv/negativ	30,6%	29,3%	40,1%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	93,8%	71,7%	96,7%	87,0%
Gesamt	Anzahl	48	60	61	169	
	% von ALERE NMP22 positiv/negativ	28,4%	35,5%	36,1%	100,0%	
	% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 10: Vierfelder-Tafel Alere NMP22, differenziert nach low-grade und high-grade Tumoren

Differenziert nach dem Grading G1 bis G3 zeigte sich für das G1-Stadium eine Sensitivität von 8,3% und für G2 von 8,1%. Beim G3-Tumor ließ sich eine höhere Sensitivität von 27,1% verzeichnen. Der positiv prädiktive Wert (PPV) zeigte eine Zunahme in Abhängigkeit vom

Tumor-Grading und erreichte bei niedrigdifferenzierten Tumoren (G3) einen Maximalwert von 72,7%. (s. Tabelle 11).

			G1	G2	G3	kein Tumor	Gesamt
ALERE NMP22	positiv	Anzahl	1	3	16	2	22
		% von NMP22 positiv/negativ	4,5%	13,6%	72,7%	9,1%	100,0%
		% vom Grading	8,3%	8,1%	27,1%	3,3%	13,0%
	negativ	Anzahl	11	34	43	59	147
		% von NMP22 positiv/negativ	7,5%	23,1%	29,3%	40,1%	100,0%
		% vom Grading	91,7%	91,9%	72,9%	96,7%	87,0%
Gesamt	Anzahl	12	37	59	61	169	
	% von NMP22 positiv/negativ	7,1%	21,9%	34,9%	36,1%	100,0%	
	% vom Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 11: Vierfelder-Tafel Alere NMP22, differenziert nach Tumor-Grading (G1-G3)

In der Analyse differenziert nach dem Tumorstadium ergab sich für das Ta- Stadium eine Sensitivität von 10% bei einer Anzahl von 6 korrekt-positiven Ergebnissen. Die Sensitivität für das Tumorstadium T1 betrug 15,8% und für T2 66,7%. Der einzige Patient mit einem T3-Stadium wurde mittels Alere NMP22 nicht korrekt identifiziert. Für das CIS ergab sich eine Sensitivität von 18,8%, da von 16 histopathologisch nachgewiesenen CIS drei als solche mittels des Urinmarkers diagnostiziert wurden. (s. Tabelle 12).

			Ta	T1	T2	T3	CIS	kein Tumor	Gesamt
ALERE NMP22	positiv	Anzahl	6	3	8	0	3	2	22
		% von ALERE NMP22 positiv/negativ	27,3%	13,6%	36,4%	0,0%	13,6%	9,1%	100,0%
		% vom T-Stadium	10,0%	15,8%	66,7%	0,0%	18,8%	3,3%	13,0%
	negativ	Anzahl	54	16	4	1	13	59	147
		% von ALERE NMP22 positiv/negativ	36,7%	10,9%	2,7%	0,7%	8,8%	40,1%	100,0%
		% vom T-Stadium	90,0%	84,2%	33,3%	100,0%	81,3%	96,7%	87,0%
Gesamt	Anzahl	60	19	12	1	16	61	169	
	% von ALERE NMP22 positiv/negativ	35,5%	11,2%	7,1%	0,6%	9,5%	36,1%	100,0%	
	% vom T-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 12: Vierfelder-Tafel Alere NMP22, differenziert nach T-Stadium

4.4 BTA stat

Die Sensitivität des BTA stat Tests erreichte eine Sensitivität von 68,5% (95% KI [61.5,75.5]) bei einer Spezifität von 80,3% (95% KI [74.3,86.3]). Der PPV betrug 86%, während der NPV bei 59% lag (s. Tabelle 13).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
BTA stat	positiv	Anzahl	74	12	86
		% von BTA stat positiv/negativ	86,0%	14,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	68,5%	19,7%	50,9%
	negativ	Anzahl	34	49	83
		% von BTA stat positiv/negativ	41,0%	59,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	31,5%	80,3%	49,1%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von BTA stat positiv/negativ	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 13: Vierfelder-Tafel BTA stat

Unterteilt nach dem Tumor-Grading ergab sich eine Sensitivität von 50 % für low-grade Tumoren sowie 83,3 % für high-grade Tumoren. Auch der PPV zeigte sich beim high-grade Tumor im Vergleich zum low-grade Tumor deutlich höher (58,1% im Vergleich zu 27,9%) (s. Tabelle 14).

			low grade-Tumor	high grade-Tumor	kein Tumor	Gesamt
BTA stat	positiv	Anzahl	24	50	12	86
		% von BTA stat positiv/negativ	27,9%	58,1%	14,0%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	50,0%	83,3%	19,7%	50,9%
	negativ	Anzahl	24	10	49	83
		% von BTA stat positiv/negativ	28,9%	12,0%	59,0%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	50,0%	16,7%	80,3%	49,1%
Gesamt	Anzahl	48	60	61	169	
	% von BTA stat positiv/negativ	28,4%	35,5%	36,1%	100,0%	
	% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 14: Vierfelder-Tafel BTA stat, differenziert nach low-grade und high-grade Tumoren

Auch in der differenzierten Betrachtung nach Tumor-Grading zeigt sich eine deutlich gesteigerte Sensitivität sowie ein erhöhter PPV im Stadium G3. Die Sensitivität beträgt im G3-Stadium 86,4%, während sie im G1-Stadium 16,7% erreicht. Entsprechend liegt der PPV bei niedrigdifferenzierten Tumoren (G3) bei 59,3%, wohingegen er bei hochdifferenzierten Tumoren (G1) 2,3% beträgt (s. Tabelle 15).

			G1	G2	G3	kein Tumor	Gesamt
BTA stat	positiv	Anzahl	2	21	51	12	86
		% von BTA stat positiv/negativ	2,3%	24,4%	59,3%	14,0%	100,0%
		% vom Grading	16,7%	56,8%	86,4%	19,7%	50,9%
	negativ	Anzahl	10	16	8	49	83
		% von BTA stat positiv/negativ	12,0%	19,3%	9,6%	59,0%	100,0%
		% vom Grading	83,3%	43,2%	13,6%	80,3%	49,1%
Gesamt	Anzahl	12	37	59	61	169	
	% von BTA stat positiv/negativ	7,1%	21,9%	34,9%	36,1%	100,0%	
	% vom Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 15: Vierfelder-Tafel BTA stat, differenziert nach Tumor-Grading (G1-G3)

Differenziert nach dem Tumorstadium ergaben sich folgende Ergebnisse: Die höchste Sensitivität ließ sich beim T2-Stadium verzeichnen. In dieser Gruppe wurden 11 von 12 erkrankten PatientInnen mit Hilfe des BTA stat als solche identifiziert, sodass in dieser Gruppe eine Sensitivität von 91,7% erreicht wurde. Auch für das CIS zeigte sich eine Sensitivität von 87,5%. Der höchste PPV ließ sich in der Gruppe der Ta-Tumoren verzeichnen (39,5%) (s. Tabelle 16).

			Ta	T1	T2	T3	CIS	kein Tumor	Gesamt
BTA stat	positiv	Anzahl	34	15	11	0	14	12	86
		% von BTA stat positiv/negativ	39,5%	17,4%	12,8%	0,0%	16,3%	14,0%	100,0%
		% vom T-Stadium	56,7%	78,9%	91,7%	0,0%	87,5%	19,7%	50,9%
	negativ	Anzahl	26	4	1	1	2	49	83
		% von BTA stat positiv/negativ	31,3%	4,8%	1,2%	1,2%	2,4%	59,0%	100,0%
		% vom T-Stadium	43,3%	21,1%	8,3%	100,0%	12,5%	80,3%	49,1%
Gesamt	Anzahl	60	19	12	1	16	61	169	
	% von BTA stat positiv/negativ	35,5%	11,2%	7,1%	0,6%	9,5%	36,1%	100,0%	
	% vom T-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 16: Vierfelder-Tafel BTA stat, differenziert nach T-Stadium

4.5 UBC rapid visual

Das Testverfahren UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 25% (95% KI [18.5,31.5]) bei einer Spezifität von 95,1% (95% KI [91.8,98.4]). Der PPV betrug hingegen 90% und der NPV 41,7% (s. Tabelle 17).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid visual	positiv	Anzahl	27	3	30
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	90,0%	10,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	25,0%	4,9%	17,8%
	negativ	Anzahl	81	58	139
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	58,3%	41,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	75,0%	95,1%	82,2%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von UBC rapid visual positiv/negativ	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 17: Vierfelder-Tafel UBC rapid visual

Für low-grade Tumoren ergab sich eine Sensitivität von 12,5% und für high-grade Tumoren eine Sensitivität von 35,0%. Auch der PPV zeigte sich für high-grade Tumoren mit 70% deutlich höher als für low-grade Tumoren (20%) (s. Tabelle 18).

			low grade-Tumor	high grade-Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid visual	positiv	Anzahl	6	21	3	30
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	20,0%	70,0%	10,0%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	12,5%	35,0%	4,9%	17,8%
	negativ	Anzahl	42	39	58	139
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	30,2%	28,1%	41,7%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	87,5%	65,0%	95,1%	82,2%
	Gesamt	Anzahl	48	60	61	169
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	28,4%	35,5%	36,1%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 18: Vierfelder-Tafel UBC rapid visual, differenziert nach low-grade und high-grade Tumoren

Differenziert nach G1-G3 Grading, fällt auch hier eine höhere Sensitivität sowie PPV im Bereich der G3-Tumoren auf. So beträgt die Sensitivität beim G3-Tumor 35,6%, während sie beim G1-Tumor nur 16,7% aufweist. Der PPV liegt beim G3-Tumor bei 70% und bei G1 bei 6,7% (s. Tabelle 19).

			G1	G2	G3	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid visual	positiv	Anzahl	2	4	21	3	30
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	6,7%	13,3%	70,0%	10,0%	100,0%
		% vom Grading	16,7%	10,8%	35,6%	4,9%	17,8%
	negativ	Anzahl	10	33	38	58	139
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	7,2%	23,7%	27,3%	41,7%	100,0%
		% vom Grading	83,3%	89,2%	64,4%	95,1%	82,2%
Gesamt	Anzahl	12	37	59	61	169	
	% von UBC rapid visual positiv/negativ	7,1%	21,9%	34,9%	36,1%	100,0%	
	% vom Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 19: Vierfelder-Tafel UBC rapid visual, differenziert nach Tumor-Grading (G1-G3)

Bei der differenzierten Analyse nach Tumorstadium zeigte sich die höchste Sensitivität in den fortgeschritteneren Stadien, mit einem Spitzenwert von 66,7% im Stadium T2. Der höchste PPV hingegen wurde im frühen Tumorstadium Ta beobachtet und lag bei 36,7% (s. Tabelle 20).

			Ta	T1	T2	T3	CIS	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid visual	positiv	Anzahl	11	5	8	0	3	3	30
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	36,7%	16,7%	26,7%	0,0%	10,0%	10,0%	100,0%
		% vom T-Stadium	18,3%	26,3%	66,7%	0,0%	18,8%	4,9%	17,8%
	negativ	Anzahl	49	14	4	1	13	58	139
		% von UBC rapid visual positiv/negativ	35,3%	10,1%	2,9%	0,7%	9,4%	41,7%	100,0%
		% vom T-Stadium	81,7%	73,7%	33,3%	100%	81,3%	95,1%	82,2%
Gesamt	Anzahl	60	19	12	1	16	61	169	
	% von UBC rapid visual positiv/negativ	35,5%	11,2%	7,1%	0,6%	9,5%	36,1%	100,0%	
	% vom T-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 20: Vierfelder-Tafel UBC rapid visual, differenziert nach T-Stadium

4.6 UBC rapid

Die Auswertung des UBC rapid-Tests erfolgte mit dem Concile 100 Reader. Die Einteilung der Messwerte erfolgte nach Herstellerangaben in die Gruppen negativ (bei einer Konzentration unter 10 µg/ml), leicht erhöht beziehungsweise Graubereich (bei einer Konzentration zwischen 10 und 30 µg/ml) und positiv (bei einer Konzentration über 30 µg/ml).

Der höchste in dieser Messreihe gemessene Wert betrug 300 µg/ml und die kleinste gemessene Konzentration betrug <5 µg/ml. Die Ergebnisse wurden in einer Vierfelder-Tafel dargestellt (s. Tabelle 21).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid	positiv	Anzahl	32	6	38
		% von UBC rapid	84,2%	15,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	29,6%	9,8%	22,5%
	Graubereich	Anzahl	38	13	51
		% von UBC rapid	74,5%	25,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	35,2%	21,3%	30,2%
	negativ	Anzahl	38	42	80
		% von UBC rapid	47,5%	52,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	35,2%	68,9%	47,3%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von UBC rapid	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 21: Vierfelder-Tafel UBC rapid

Unter der Annahme, dass ein suspekter Befund bei einer Konzentration im Graubereich von 10 bis 30 µg/ml einem positiven Ergebnis entspricht, ergab sich eine Sensitivität von 64,8% und eine Spezifität von 68,9%. Der PPV betrug 78,7% und der NPV 52,5% (s. Tabelle 22).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid	positiv + Graubereich	Anzahl	70	19	89
		% von UBC rapid	78,7%	21,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	64,8%	31,1%	52,7%
	negativ	Anzahl	38	42	80
		% von UBC rapid	47,5%	52,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	35,2%	68,9%	47,3%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von UBC rapid	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 22: Vierfelder-Tafel UBC rapid, Annahme: Graubereich entspricht positivem Ergebnis

Wertet man den Graubereich jedoch als negatives Testergebnis, zeigte sich eine Sensitivität von 29,6% bei einer Spezifität von 90,2%. Es ließ sich zudem ein PPV von 84,2% sowie ein NPV von 42% verzeichnen (s. Tabelle 23).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid	positiv	Anzahl	32	6	38
		% von UBC rapid	84,2%	15,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	29,6%	9,8%	22,5%
	negativ + Graubereich	Anzahl	76	55	131
		% von UBC rapid	58,0%	42,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	70,4%	90,2%	77,5%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von UBC rapid	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 23: Vierfelder-Tafel UBC rapid, Annahme: Graubereich entspricht negativem Ergebnis

Bei der differenzierten Betrachtung der Testparameter in Abhängigkeit vom Tumor-Grading zeigt sich, dass der diagnostische Graubereich vergleichbare Ergebnisse für low-grade und high-grade Tumoren liefert. Die Sensitivität lag bei low-grade Tumoren bei 35,4% und bei high-grade Tumoren bei 35,0%. Auch der PPV unterschied sich nur geringfügig zwischen beiden Gruppen (33,3% vs. 41,2%). Für eindeutig positive Befunde betrug die Sensitivität bei high-grade Tumoren 40,0% und der PPV lag bei 63,2% (s. Tabelle 24).

			low grade-Tumor	high grade-Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC Rapid	positiv	Anzahl	8	24	6	38
		% von UBC Rapid	21,1%	63,2%	15,8%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	16,7%	40,0%	9,8%	22,5%
	Graubereich	Anzahl	17	21	13	51
		% von UBC Rapid	33,3%	41,2%	25,5%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	35,4%	35,0%	21,3%	30,2%
	negativ	Anzahl	23	15	42	80
		% von UBC Rapid	28,7%	18,8%	52,5%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	47,9%	25,0%	68,9%	47,3%
	Gesamt	Anzahl	48	60	61	169
		% von UBC Rapid	28,4%	35,5%	36,1%	100,0%
		% von low grade-, high grade- oder kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 24: Vierfelder-Tafel UBC rapid, differenziert nach low-grade und high-grade Tumor

Differenziert nach dem Grading G1 bis G3 fällt auf, dass der Graubereich auch hier vergleichbare Sensitivitäten für die Subgruppen zeigt und sich keine eindeutige Stärke des Graubereichs herausarbeiten lässt (s. Tabelle 25 sowie 26).

			G1	G2	G3	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid	positiv	Anzahl	2	6	24	6	38
		% von UBC rapid	5,3%	15,8%	63,2%	15,8%	100,0%
		% vom Grading	16,7%	16,2%	40,7%	9,8%	22,5%
	Graubereich	Anzahl	4	13	21	13	51
		% von UBC rapid	7,8%	25,5%	41,2%	25,5%	100,0%
		% vom Grading	33,3%	35,1%	35,6%	21,3%	30,2%
	negativ	Anzahl	6	18	14	42	80
		% von UBC rapid	7,5%	22,5%	17,5%	52,5%	100,0%
		% vom Grading	50,0%	48,6%	23,7%	68,9%	47,3%
Gesamt	Anzahl	12	37	59	61	169	
	% von UBC rapid	7,1%	21,9%	34,9%	36,1%	100,0%	
	% vom Grading	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 25: Vierfelder-Tafel UBC rapid, differenziert nach Tumor-Grading (G1-G3)

			Ta	T1	T2	T3	CIS	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid	positiv	Anzahl	12	4	9	0	7	6	38
		% von UBC rapid	31,6%	10,5%	23,7%	0,0%	18,4%	15,8%	100,0%
		% vom T-Stadium	20,0%	21,1%	75,0%	0,0%	43,8%	9,8%	22,5%
	Graubereich	Anzahl	22	8	2	0	6	13	51
		% von UBC rapid	43,1%	15,7%	3,9%	0,0%	11,8%	25,5%	100,0%
		% vom T-Stadium	36,7%	42,1%	16,7%	0,0%	37,5%	21,3%	30,2%
	negativ	Anzahl	26	7	1	1	3	42	80
		% von UBC rapid	32,5%	8,8%	1,3%	1,3%	3,8%	52,5%	100,0%
		% vom T-Stadium	43,3%	36,8%	8,3%	100,0%	18,8%	68,9%	47,3%
Gesamt	Anzahl	60	19	12	1	16	61	169	
	% von UBC rapid	35,5%	11,2%	7,1%	0,6%	9,5%	36,1%	100,0%	
	% vom T-Stadium	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 26: Vierfelder-Tafel UBC rapid, differenziert nach T-Stadium

Um zu beurteilen, ob ein direkter Zusammenhang zwischen der Konzentrations-Höhe und dem Nachweis eines Harnblasenkarzinoms besteht, wurde eine ROC-Kurve erstellt. Es zeigte sich ein Abstand zur Diagonalen mit einer AUC von 0,703, welches auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentration und dem Vorliegen eines Tumors hinweist (s. Abb. 10).

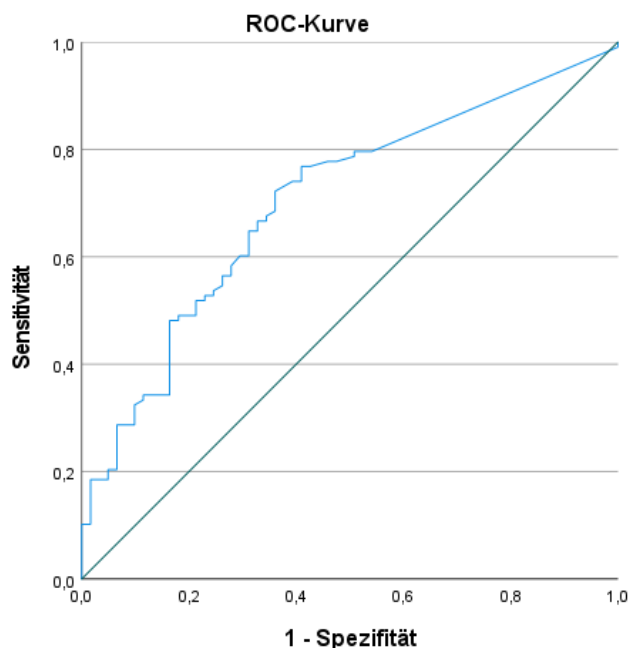


Abbildung 11: ROC-Kurve für UBC rapid, AUC 0,703

Wird anstelle einer Konzentration von mindestens 10 µg/ml bzw. größer als 30 µg/ml ein Cut-off Wert für ein potenziell suspektes Ergebnis von größer als 5 µg/ml gewählt, ergeben sich folgende Ergebnisse:

Es wird eine Sensitivität von 79,6% (95% KI [73.5,85.7]) bei Einbußen in der Spezifität von 45,9% (95% KI [38.4,53.4]) erzielt. Der PPV beträgt nun 72,3% und der NPV 56% (s. Tabelle 27).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid	> 5 µg/ml	Anzahl	86	33	119
		% von UBC rapid	72,3%	27,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	79,6%	54,1%	70,4%
	0-5 µg/ml	Anzahl	22	28	50
		% von UBC rapid	44,0%	56,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	20,4%	45,9%	29,6%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	
	% von UBC rapid	63,9%	36,1%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabelle 27: Vierfelder-Tafel UBC rapid, Cut-off Wert > 5 µg/ml

Für alle weiteren Berechnungen wurde daher der durch uns festgelegte Cut-off Wert von 5 µg/ml verwendet.

4.7 Vergleich der einzelnen Testverfahren

Die Ergebnisse der einzelnen Testverfahren wurden in Tabelle 28 zusammengefasst.

	Urinzytologie	Alere NMP22	BTA stat	UBC rapid visual	UBC rapid
Sensitivität	52.8 (95% KI [45.3,60.3])	18.5 (95% KI [12.6,24.4])	68.5 (95% KI [61.5,75.5])	25 (95% KI [18.5,31.5])	79.6 (95% KI [73.5,85.7])
Spezifität	93.4 (95% KI [89.7,97.1])	96.7 (95% KI [94.0,99.4])	80.3 (95% KI [74.3,86.3])	95.1 (95% KI [91.8,98.4])	45.9 (95% KI [38.4,53.4])
PPV	93.4	90.9	86	90	72.3
NPV	53.3	40.1	59	41.7	56

Tabelle 28: Vergleich der einzelnen Testverfahren in %

4.8 Kombination verschiedener Testverfahren

Für jegliche Berechnungen, welche die Urinzytologie implizieren, wurde die Probe, welche aufgrund einer bereits eingetretenen Lyse nicht auswertbar war, ausgeschlossen. Dieses führt bei den betroffenen Berechnungen zu einer leicht reduzierten Studienteilnehmer-Anzahl von 168 anstelle von 169.

Für Berechnungen, welche das UBC rapid-Testkit einbeziehen, gehen wir auf Grundlage unserer zuvor geschilderten Ausführungen zur Optimierung der Sensitivität von einem Cut-off Wert von $> 5 \mu\text{g/ml}$ als positives Ergebnis aus.

Die Sensitivität wurde unter der Voraussetzung berechnet, dass mindestens eines der Testverfahren ein positives Ergebnis bringt. Bei der Berechnung der Spezifität wurde daher zugrunde gelegt, dass ein negatives Ergebnis nur dann vorliegt, wenn keiner der Tests positiv ist.

4.8.1 Kombination zweier Testverfahren

Urinzytologie und Alere NMP22

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22 ergab eine Sensitivität von 57,9% (95% KI [50.5,65.3]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 91,8% (95% KI [87.7,95.9]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis

aufwiesen, ergab sich ein PPV von 93,8%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 55,4% (s. Tabelle 29).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22	zwei positiv	Anzahl	15	1	16
		% von Testverfahren	93,8%	6,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	14,0%	1,6%	9,5%
	einer positiv	Anzahl	47	4	51
		% von Testverfahren	92,2%	7,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	43,9%	6,6%	30,4%
	keiner positiv	Anzahl	45	56	101
		% von Testverfahren	44,6%	55,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	42,1%	91,8%	60,1%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 29: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie und Alere NMP22

Urinzytologie und BTA stat

Die Kombination der Urinzytologie mit dem BTA stat zeigte eine Sensitivität von 78,5% (95% KI [72.3,84.7]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 77% (95% KI [70.7,83.3]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 95,8%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 67,1% (s. Tabelle 30).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + BTAstat	zwei positiv	Anzahl	46	2	48
		% von Testverfahren	95,8%	4,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	43,0%	3,3%	28,6%
	einer positiv	Anzahl	38	12	50
		% von Testverfahren	76,0%	24,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	35,5%	19,7%	29,8%
	keiner positiv	Anzahl	23	47	70
		% von Testverfahren	32,9%	67,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	21,5%	77,0%	41,7%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 30: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie und BTA stat

Urinzytologie und UBC rapid visual

Die Kombination der Urinzytologie mit dem UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 58% (95% KI [50.6,65.4]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 90,2% (95% KI [85.7,94.7]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 95,7%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 55% (s. Tabelle 31).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + UBC rapid visual	zwei positiv	Anzahl	22	1	23
		% von Testverfahren	95,7%	4,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	20,6%	1,6%	13,7%
	einer positiv	Anzahl	40	5	45
		% von Testverfahren	88,9%	11,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	37,4%	8,2%	26,8%
	keiner positiv	Anzahl	45	55	100
		% von Testverfahren	45,0%	55,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	42,1%	90,2%	59,5%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 31: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie und UBC rapid visual

Urinzytologie und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 84,1% (95% KI [78.6,89.6]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 45,9% (95% KI [38.4,53.4]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 92,9%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 62,2% (s. Tabelle 32).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + UBC rapid	zwei positiv	Anzahl	52	4	56
		% von Testverfahren	92,9%	7,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	48,6%	6,6%	33,3%
	einer positiv	Anzahl	38	29	67
		% von Testverfahren	56,7%	43,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	35,5%	47,5%	39,9%
	keiner positiv	Anzahl	17	28	45
		% von Testverfahren	37,8%	62,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	15,9%	45,9%	26,8%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 32: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie und UBC rapid

Alere NMP22 und BTA stat

Die Kombination des Alere NMP22 mit dem BTA stat zeigte eine Sensitivität von 69,5% (95% KI [62.6,76.4]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 80,3% (95% KI [74.3,86.3]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 90,5%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 59,8% (s. Tabelle 33).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
NMP22 + BTAstat	zwei positiv	Anzahl	19	2	21
		% von Testverfahren	90,5%	9,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	17,6%	3,3%	12,4%
	einer positiv	Anzahl	56	10	66
		% von Testverfahren	84,8%	15,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	51,9%	16,4%	39,1%
	keiner positiv	Anzahl	33	49	82
		% von Testverfahren	40,2%	59,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	30,6%	80,3%	48,5%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	

Tabelle 33: Vierfeldertafel, Kombination Alere NMP22 und BTA stat

Alere NMP22 und UBC rapid visual

Die Kombination des Alere NMP22 mit dem UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 31,4% (95% KI [24.4,38.4]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 93,4% (95% KI [89.7,97.1]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 92,9%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 43,5% (s. Tabelle 34).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
NMP22 + UBC rapid visual	zwei positiv	Anzahl	13	1	14
		% von Testverfahren	92,9%	7,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	12,0%	1,6%	8,3%
	einer positiv	Anzahl	21	3	24
		% von Testverfahren	87,5%	12,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	19,4%	4,9%	14,2%
	keiner positiv	Anzahl	74	57	131
		% von Testverfahren	56,5%	43,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	68,5%	93,4%	77,5%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	

Tabelle 34: Vierfeldertafel, Kombination Alere NMP22 und UBC rapid visual

Alere NMP22 und UBC rapid

Die Kombination des Alere NMP22 mit dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 80,6% (95% KI [74.6,86.6]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 45,9% (95% KI [38.4,53.4]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 90,5%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 57,1% (s. Tabelle 35).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
NMP22 + UBC rapid	zwei positiv	Anzahl	19	2	21
		% von Testverfahren	90,5%	9,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	17,6%	3,3%	12,4%
	einer positiv	Anzahl	68	31	99
		% von Testverfahren	68,7%	31,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	63,0%	50,8%	58,6%
	keiner positiv	Anzahl	21	28	49
		% von Testverfahren	42,9%	57,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	19,4%	45,9%	29,0%
Gesamt		Anzahl	108	61	169

Tabelle 35: Vierfeldertafel, Kombination Alere NMP22 und UBC rapid

BTA stat und UBC rapid visual

Die Kombination des BTA stat mit dem UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 71,3% (95% KI [64.5,78.1]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 78,7% (95% KI [72.5,84.9]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 92,3%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 60,8% (s. Tabelle 36).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
BTA stat + UBC rapid visual	zwei positiv	Anzahl	24	2	26
		% von Testverfahren	92,3%	7,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	22,2%	3,3%	15,4%
	einer positiv	Anzahl	53	11	64
		% von Testverfahren	82,8%	17,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	49,1%	18,0%	37,9%
	keiner positiv	Anzahl	31	48	79
		% von Testverfahren	39,2%	60,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	28,7%	78,7%	46,7%
Gesamt		Anzahl	108	61	169

Tabelle 36: Vierfeldertafel, Kombination BTA stat und UBC rapid visual

BTA stat und UBC rapid

Die Kombination des BTA stat mit dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 87% (95% KI [81.9,92.1]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 86,8%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 65% (s. Tabelle 37).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
BTA stat + UBC rapid	zwei positiv	Anzahl	66	10	76
		% von Testverfahren	86,8%	13,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	61,1%	16,4%	45,0%
	einer positiv	Anzahl	28	25	53
		% von Testverfahren	52,8%	47,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	25,9%	41,0%	31,4%
	keiner positiv	Anzahl	14	26	40
		% von Testverfahren	35,0%	65,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	13,0%	42,6%	23,7%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	

Tabelle 37: Vierfeldertafel, Kombination BTA stat und UBC rapid

UBC rapid visual und UBC rapid

Die Kombination UBC rapid visual mit dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 79,6% (95% KI [73.5,85.7]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 45,9% (95% KI [38.4,53.4]). Wenn beide Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 90%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 56% (s. Tabelle 38).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
UBC rapid visual + UBC rapid	zwei positiv	Anzahl	27	3	30
		% von Testverfahren	90,0%	10,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	25,0%	4,9%	17,8%
	einer positiv	Anzahl	59	30	89
		% von Testverfahren	66,3%	33,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	54,6%	49,2%	52,7%
	keiner positiv	Anzahl	22	28	50
		% von Testverfahren	44,0%	56,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	20,4%	45,9%	29,6%
Gesamt	Anzahl	108	61	169	

Tabelle 38: Vierfeldertafel, Kombination UBC rapid visual und UBC rapid

4.8.2 Kombination von drei Testverfahren

Urinzytologie, Alere NMP22 und BTA stat

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22 und dem BTA stat zeigte eine Sensitivität von 78,5% (95% KI [72.3,84.7]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 77% (95% KI [70.7,83.3]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 93,3%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 67,1% (s. Tabelle 39).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22 + BTA stat	drei positiv	Anzahl	14	1	15
		% von Testverfahren	93,3%	6,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	13,1%	1,6%	8,9%
	zwei positiv	Anzahl	38	2	40
		% von Testverfahren	95,0%	5,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	35,5%	3,3%	23,8%
	einer positiv	Anzahl	32	11	43
		% von Testverfahren	74,4%	25,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	29,9%	18,0%	25,6%
	keiner positiv	Anzahl	23	47	70
		% von Testverfahren	32,9%	67,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	21,5%	77,0%	41,7%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 39: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, Alere NMP22 und BTA stat

Urinzytologie, Alere NMP22 und UBC rapid visual

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22 und dem UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 61,7% (95% KI [54.4,69.0]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 90,2% (95% KI [85.7,94.7]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 100%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 57,3% (s. Tabelle 40).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22 + UBC rapid visual	drei positiv	Anzahl	12	0	12
		% von Testverfahren	100,0%	0,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	11,2%	0,0%	7,1%
	zwei positiv	Anzahl	14	3	17
		% von Testverfahren	82,4%	17,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	13,1%	4,9%	10,1%
	einer positiv	Anzahl	40	3	43
		% von Testverfahren	93,0%	7,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	37,4%	4,9%	25,6%
	keiner positiv	Anzahl	41	55	96
		% von Testverfahren	42,7%	57,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	38,3%	90,2%	57,1%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 40: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, Alere NMP22 und UBC rapid visual

Urinzytologie, Alere NMP22 und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22 und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 85% (95% KI [79.6,90.4]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 45,9% (95% KI [38.4,53.4]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 93,8%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 63,6% (s. Tabelle 41).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22 + UBC rapid	drei positiv	Anzahl	15	1	16
		% von Testverfahren	93,8%	6,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	14,0%	1,6%	9,5%
	zwei positiv	Anzahl	41	4	45
		% von Testverfahren	91,1%	8,9%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	38,3%	6,6%	26,8%
	einer positiv	Anzahl	35	28	63
		% von Testverfahren	55,6%	44,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	32,7%	45,9%	37,5%
	keiner positiv	Anzahl	16	28	44
		% von Testverfahren	36,4%	63,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	15,0%	45,9%	26,2%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 41: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, Alere NMP22 und UBC rapid

Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid visual

Die Kombination der Urinzytologie mit dem BTA stat und dem UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 78,5% (95% KI [72.3,84.7]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 75,4% (95% KI [68.9,81.9]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 95%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 66,7% (s. Tabelle 42).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + BTA stat + UBC rapid visual	drei positiv	Anzahl	19	1	20
		% von Testverfahren	95,0%	5,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	17,8%	1,6%	11,9%
	zwei positiv	Anzahl	35	2	37
		% von Testverfahren	94,6%	5,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	32,7%	3,3%	22,0%
	einer positiv	Anzahl	30	12	42
		% von Testverfahren	71,4%	28,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	28,0%	19,7%	25,0%
	keiner positiv	Anzahl	23	46	69
		% von Testverfahren	33,3%	66,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	21,5%	75,4%	41,1%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 42: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid visual

Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem BTA stat und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 88,8% (95% KI [84.0,93.6]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 95,6%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 68,4% (s. Tabelle 43).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + BTA stat + UBC rapid	drei positiv	Anzahl	43	2	45
		% von Testverfahren	95,6%	4,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	40,2%	3,3%	26,8%
	zwei positiv	Anzahl	34	10	44
		% von Testverfahren	77,3%	22,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	31,8%	16,4%	26,2%
	einer positiv	Anzahl	18	23	41
		% von Testverfahren	43,9%	56,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	16,8%	37,7%	24,4%
	keiner positiv	Anzahl	12	26	38
		% von Testverfahren	31,6%	68,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	11,2%	42,6%	22,6%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 43: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid

Urinzytologie, UBC rapid visual und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem UBC rapid visual und UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 84,1% (95% KI [78.6,89.6]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 45,9% (95% KI [38.4,53.4]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 95,7%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 62,2 % (s. Tabelle 44).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + UBC rapid visual + UBC rapid	drei positiv	Anzahl	22	1	23
		% von Testverfahren	95,7%	4,3%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	20,6%	1,6%	13,7%
	zwei positiv	Anzahl	35	5	40
		% von Testverfahren	87,5%	12,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	32,7%	8,2%	23,8%
	einer positiv	Anzahl	33	27	60
		% von Testverfahren	55,0%	45,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	30,8%	44,3%	35,7%
	keiner positiv	Anzahl	17	28	45
		% von Testverfahren	37,8%	62,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	15,9%	45,9%	26,8%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 44: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, UBC rapid visual und UBC rapid

Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid visual

Die Kombination des Alere NMP22 mit dem BTA stat und dem UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 71,3% (95% KI [64.5,78.1]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 78,7% (95% KI [72.5,84.9]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 92,3%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 60,8% (s. Tabelle 45).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
NMP22 + BTA stat + UBC rapid visual	drei positiv	Anzahl	12	1	13
		% von Testverfahren	92,3%	7,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	11,1%	1,6%	7,7%
	zwei positiv	Anzahl	20	2	22
		% von Testverfahren	90,9%	9,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	18,5%	3,3%	13,0%
	einer positiv	Anzahl	45	10	55
		% von Testverfahren	81,8%	18,2%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	41,7%	16,4%	32,5%
	keiner positiv	Anzahl	31	48	79
		% von Testverfahren	39,2%	60,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	28,7%	78,7%	46,7%
Gesamt		Anzahl	108	61	169

Tabelle 45: Vierfeldertafel, Kombination Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid visual

Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid

Die Kombination des Alere NMP22 mit dem BTA stat und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 87,1% (95% KI [82.0,92.2]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 90,0%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 65% (s. Tabelle 46).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
NMP22 + BTA stat + UBC rapid	drei positiv	Anzahl	18	2	20
		% von Testverfahren	90,0%	10,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	16,7%	3,3%	11,8%
	zwei positiv	Anzahl	50	8	58
		% von Testverfahren	86,2%	13,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	46,3%	13,1%	34,3%
	einer positiv	Anzahl	26	25	51
		% von Testverfahren	51,0%	49,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	24,1%	41,0%	30,2%
	keiner positiv	Anzahl	14	26	40
		% von Testverfahren	35,0%	65,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	13,0%	42,6%	23,7%
Gesamt		Anzahl	108	61	169

Tabelle 46: Vierfeldertafel, Kombination Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid

BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

Die Kombination des BTA stat mit dem UBC rapid visual und UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 87% (95% KI [81.9,92.1]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 92,3%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 65% (s. Tabelle 47).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
BTA stat + UBC rapid visual + UBC rapid	drei positiv	Anzahl	24	2	26
		% von Testverfahren	92,3%	7,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	22,2%	3,3%	15,4%
	zwei positiv	Anzahl	45	9	54
		% von Testverfahren	83,3%	16,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	41,7%	14,8%	32,0%
	einer positiv	Anzahl	25	24	49
		% von Testverfahren	51,0%	49,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	23,1%	39,3%	29,0%
	keiner positiv	Anzahl	14	26	40
		% von Testverfahren	35,0%	65,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	13,0%	42,6%	23,7%
Gesamt		Anzahl	108	61	169

Tabelle 47: Vierfeldertafel, Kombination BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

4.8.3 Kombination von vier Testverfahren

Urinzytologie, Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid visual

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22, dem BTA stat und dem UBC rapid visual zeigte eine Sensitivität von 78,5% (95% KI [72.3,84.7]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 75,4% (95% KI [68.9,81.9]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 100%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 66,7% (s. Tabelle 48).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22 + BTA stat + UBC rapid visual	vier positiv	Anzahl	11	0	11
		% von Testverfahren	100,0%	0,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	10,3%	0,0%	6,5%
	drei positiv	Anzahl	13	3	16
		% von Testverfahren	81,3%	18,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	12,1%	4,9%	9,5%
	zwei positiv	Anzahl	34	0	34
		% von Testverfahren	100,0%	0,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	31,8%	0,0%	20,2%
	einer positiv	Anzahl	26	12	38
		% von Testverfahren	68,4%	31,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	24,3%	19,7%	22,6%
	keiner positiv	Anzahl	23	46	69
% von Testverfahren		33,3%	66,7%	100,0%	
% von Tumor/kein Tumor		21,5%	75,4%	41,1%	
Gesamt	Anzahl	107	61	168	

Tabelle 48: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid visual

Urinzytologie, Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22, dem BTA stat und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 88,8% (95% KI [84.0,93.6]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 93,3%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 68,4% (s. Tabelle 49).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22 + BTA stat + UBC rapid	vier positiv	Anzahl	14	1	15
		% von Testverfahren	93,3%	6,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	13,1%	1,6%	8,9%
	drei positiv	Anzahl	34	2	36
		% von Testverfahren	94,4%	5,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	31,8%	3,3%	21,4%
	zwei positiv	Anzahl	30	9	39
		% von Testverfahren	76,9%	23,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	28,0%	14,8%	23,2%
	einer positiv	Anzahl	17	23	40
		% von Testverfahren	42,5%	57,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	15,9%	37,7%	23,8%
keiner positiv	Anzahl	12	26	38	
	% von Testverfahren	31,6%	68,4%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	11,2%	42,6%	22,6%	
Gesamt	Anzahl	107	61	168	

Tabelle 49: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, Alere NMP22, BTA stat und UBC rapid

Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

Die Kombination des Alere NMP22 mit dem BTA stat, dem UBC rapid visual und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 87% (95% KI [81.9,92.1]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 92,3%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 65% (s. Tabelle 50).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
NMP22 + BTA stat + UBC rapid visual + UBC rapid	vier positiv	Anzahl	12	1	13
		% von Testverfahren	92,3%	7,7%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	11,1%	1,6%	7,7%
	drei positiv	Anzahl	19	2	21
		% von Testverfahren	90,5%	9,5%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	17,6%	3,3%	12,4%
	zwei positiv	Anzahl	39	8	47
		% von Testverfahren	83,0%	17,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	36,1%	13,1%	27,8%
	einer positiv	Anzahl	24	24	48
		% von Testverfahren	50,0%	50,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	22,2%	39,3%	28,4%
	keiner positiv	Anzahl	14	26	40
% von Testverfahren		35,0%	65,0%	100,0%	
% von Tumor/kein Tumor		13,0%	42,6%	23,7%	
Gesamt		Anzahl	108	61	169

Tabelle 50: Vierfeldertafel, Kombination Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

Urinzytologie, BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem BTA stat, dem UBC rapid visual und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 88,8% (95% KI [84.0,93.6]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 95%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 68,4% (s. Tabelle 51).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + BTA stat + UBC rapid visual + UBC rapid	vier positiv	Anzahl	19	1	20
		% von Testverfahren	95,0%	5,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	17,8%	1,6%	11,9%
	drei positiv	Anzahl	32	2	34
		% von Testverfahren	94,1%	5,9%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	29,9%	3,3%	20,2%
	zwei positiv	Anzahl	26	10	36
		% von Testverfahren	72,2%	27,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	24,3%	16,4%	21,4%
	einer positiv	Anzahl	18	22	40
		% von Testverfahren	45,0%	55,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	16,8%	36,1%	23,8%
	keiner positiv	Anzahl	12	26	38
% von Testverfahren		31,6%	68,4%	100,0%	
% von Tumor/kein Tumor		11,2%	42,6%	22,6%	
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 51: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

Urinzytologie, Alere NMP22, UBC rapid visual und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22, dem UBC rapid visual und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 85,1% (95% KI [79.7,90.5]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 45,9% (95% KI [38.4,53.4]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 100%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 63,6% (s. Tabelle 52).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22 + UBC rapid visual + UBC rapid	vier positiv	Anzahl	12	0	12
		% von Testverfahren	100,0%	0,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	11,2%	0,0%	7,1%
	drei positiv	Anzahl	14	3	17
		% von Testverfahren	82,4%	17,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	13,1%	4,9%	10,1%
	zwei positiv	Anzahl	34	3	37
		% von Testverfahren	91,9%	8,1%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	31,8%	4,9%	22,0%
	einer positiv	Anzahl	31	27	58
		% von Testverfahren	53,4%	46,6%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	29,0%	44,3%	34,5%
keiner positiv	Anzahl	16	28	44	
	% von Testverfahren	36,4%	63,6%	100,0%	
	% von Tumor/kein Tumor	15,0%	45,9%	26,2%	
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 52: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, Alere NMP22, UBC rapid visual und UBC rapid

4.8.4 Kombination aller Testverfahren

Urinzytologie, Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

Die Kombination der Urinzytologie mit dem Alere NMP22, dem BTA stat, dem UBC rapid visual und dem UBC rapid zeigte eine Sensitivität von 88,7% (95% KI [83.9,93.5]), wenn mindestens einer der Tests ein positives Ergebnis erbrachte. Die Spezifität lag bei 42,6% (95% KI [35.1,50.1]). Wenn alle Testverfahren ein positives Ergebnis aufwiesen, zeigte sich ein PPV von 100%. Der NPV lag bei dieser Kombination bei 68,4% (s. Tabelle 53).

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
Zytologie + NMP22 + BTA stat + UBC rapid visual + UBC rapid	fünf positiv	Anzahl	11	0	11
		% von Testverfahren	100,0%	0,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	10,3%	0,0%	6,5%
	vier positiv	Anzahl	13	3	16
		% von Testverfahren	81,3%	18,8%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	12,1%	4,9%	9,5%
	drei positiv	Anzahl	30	0	30
		% von Testverfahren	100,0%	0,0%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	28,0%	0,0%	17,9%
	zwei positiv	Anzahl	24	10	34
		% von Testverfahren	70,6%	29,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	22,4%	16,4%	20,2%
	einer positiv	Anzahl	17	22	39
		% von Testverfahren	43,6%	56,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	15,9%	36,1%	23,2%
	keiner positiv	Anzahl	12	26	38
		% von Testverfahren	31,6%	68,4%	100,0%
		% von Tumor/kein Tumor	11,2%	42,6%	22,6%
Gesamt		Anzahl	107	61	168

Tabelle 53: Vierfeldertafel, Kombination Urinzytologie, Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid visual und UBC rapid

4.9 Tabellarischer Vergleich der Test-Kombinationen

Kombination von zwei Testverfahren

In Tabelle 54 und 55 wurden die Sensitivität, Spezifität, der PPV sowie NPV der möglichen Kombinationen aus jeweils zwei Testverfahren einander gegenübergestellt. Auffallend ist insbesondere die Sensitivität, welche durch die Kombination der beiden Testverfahren BTA stat und UBC rapid erreicht wird (87%). Hingegen lag die Spezifität bei diesen beiden Verfahren bei 42,6%.

Andersherum ließ sich die höchste Spezifität durch die Kombination von Alere NMP22 und UBC rapid visual erreichen (93,4%). Jedoch fällt die Sensitivität in diesem Fall deutlich niedriger aus (31,4%). Der PPV ist bei den aufgeführten Kombinationsmöglichkeiten vergleichbar hoch und auch der NPV bewegt sich in einer Range von 43,5% und 67,1%.

	Zytologie NMP22	Zytologie BTA stat	Zytologie UBC r. v.	Zytologie UBC r.	NMP22 BTA stat
Sensitivität	57,9 (95% KI [50.5,65.3])	78,5 (95% KI [72.3,84.7])	58 (95% KI [50.6,65.4])	84,1 (95% KI [78.6,89.6])	69,5 (95% KI [62.6,76.4])
Spezifität	91,8 (95% KI [87.7,95.9])	77 (95% KI [70.7,83.3])	90,2 (95% KI [85.7,94.7])	45,9 (95% KI [38.4,53.4])	80,3 (95% KI [74.3,86.3])
PPV	93,8	95,8	95,7	92,9	90,5
NPV	55,4	67,1	55	62,2	59,8

Tabelle 54: Ergebnisse Kombination von je zwei Testverfahren in % (Teil 1), UBC r.v. (UBC rapid visual), UBC r. (UBC rapid)

	NMP22 UBC r. v.	NMP22 UBC r.	BTA stat UBC r. v.	BTA stat UBC r.	UBC r. v. UBC r.
Sensitivität	31,4 (95% KI [24.4,38.4])	80,6 (95% KI [74.6,86.6])	71,3 (95% KI [64.5,78.1])	87 (95% KI [81.9,92.1])	79,6 (95% KI [73.5,85.7])
Spezifität	93,4 (95% KI [89.7,97.1])	45,9 (95% KI [38.4,53.4])	78,7 (95% KI [72.5,84.9])	42,6 (95% KI [35.1,50.1])	45,9 (95% KI [38.4,53.4])
PPV	92,9	90,5	92,3	86,8	90
NPV	43,5	57,1	60,8	65	56

Tabelle 55: Ergebnisse Kombination von je zwei Testverfahren in % (Teil 2), UBC r.v. (UBC rapid visual), UBC r. (UBC rapid)

Kombination von drei Testverfahren

In Tabelle 56 und 57 wurden die Sensitivität, Spezifität, der PPV sowie NPV der möglichen Kombinationen aus jeweils drei Testverfahren einander gegenübergestellt. Auch hier fällt auf, dass die Kombinationen, welche sowohl das Testverfahren BTA stat als auch UBC rapid enthalten die höchsten Sensitivitäten aufweisen. Insbesondere die Kombination mit der Urinzytologie scheint einen weiteren Vorteil zu erbringen. So zeigte sich hier eine Sensitivität von 88,8% bei unveränderter Spezifität von 42,6%.

Die höchste Spezifität zeigte sich bei der Kombination aus Zytologie, Alere NMP22 und dem UBC rapid visual (90,2%) bei gleichzeitig niedriger Sensitivität (61,7%). Hier ist insbesondere der PPV von 100% hervorzuheben, welcher bei einem positiven Testergebnis mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms schließen lässt.

	Zytologie NMP22 BTA stat	Zytologie NMP22 UBC r. v.	Zytologie NMP22 UBC r.	Zytologie BTA stat UBC r. v.	Zytologie BTA stat UBC r.
Sensitivität	78,5 (95% KI [72.3,84.7])	61,7 (95% KI [54.4,69.0])	85 (95% KI [79.6,90.4])	78,5 (95% KI [72.3,84.7])	88,8 (95% KI [84.0,93.6])
Spezifität	77 (95% KI [70.7,83.3])	90,2 (95% KI [85.7,94.7])	45,9 (95% KI [38.4,53.4])	75,4 (95% KI [68.9,81.9])	42,6 (95% KI [35.1,50.1])
PPV	93,3	100	93,8	95	95,6
NPV	67,1	57,3	63,6	66,7	68,4

Tabelle 56: Ergebnisse Kombination von je drei Testverfahren in % (Teil 1), UBC r.v. (UBC rapid visual), UBC r. (UBC rapid)

	Zytologie UBC r. v. UBC r.	NMP22 BTA stat UBC r. v.	NMP22 BTA stat UBC r.	BTA stat UBC r. v. UBC r.
Sensitivität	84,1 (95% KI [78.6,89.6])	71,3 (95% KI [64.5,78.1])	87,1 (95% KI [82.0,92.2])	87 (95% KI [81.9,92.1])
Spezifität	45,9 (95% KI [38.4,53.4])	78,7 (95% KI [72.5,84.9])	42,6 (95% KI [35.1,50.1])	42,6 (95% KI [35.1,50.1])
PPV	95,7	92,3	90	92,3
NPV	62,2	60,8	65	65

Tabelle 57: Ergebnisse Kombination von je drei Testverfahren in % (Teil 2), UBC r.v. (UBC rapid visual), UBC r. (UBC rapid)

Kombination von vier Testverfahren

In Tabelle 58 wurden die Sensitivität, Spezifität, der PPV sowie NPV der möglichen Kombinationen aus jeweils vier Testverfahren einander gegenübergestellt. Zuvor wurde bereits erwähnt, dass die Kombination aus der Zytologie, dem BTA stat und dem UBC rapid mit der höchsten Sensitivität einherging. Es lässt sich aber auch erkennen, dass die weitere Hinzunahme vom Testkit Alere NMP22 oder UBC rapid visual keinen entscheidenden Vorteil erbringt.

	Zytologie NMP22 BTA stat UBC r. v.	Zytologie NMP22 BTA stat UBC r.	NMP22 BTA stat UBC r. v. UBC r.	Zytologie BTA stat UBC r. v. UBC r.	Zytologie NMP22 UBC r. v. UBC r.
Sensitivität	78,5 (95% KI [72.3,84.7])	88,8 (95% KI [84.0,93.6])	87 (95% KI [81.9,92.1])	88,8 (95% KI [84.0,93.6])	85,1 (95% KI [79.9,90.5])
Spezifität	75,4 (95% KI [68.9,81.9])	42,6 (95% KI [35.1,50.1])	42,6 (95% KI [35.1,50.1])	42,6 (95% KI [35.1,50.1])	45,9 (95% KI [38.4,53.4])
PPV	100	93,3	92,3	95	100
NPV	66,7	68,4	65	68,4	63,6

Tabelle 58: Ergebnisse Kombination von je vier Testverfahren in %, UBC r.v. (UBC rapid visual), UBC r. (UBC rapid)

Kombination aller Testverfahren

In Tabelle 59 wurden die Sensitivität, Spezifität, der PPV sowie NPV der möglichen Kombinationen aus allen Testverfahren aufgezeichnet. Im Vergleich zu der Kombination aus der Urinzytologie, dem BTA stat und dem UBC rapid zeigt sich auch bei der kombinierten Anwendung aller hier aufgeführten Testverfahren kein entscheidender Vorteil.

	Zytologie NMP22 BTA stat UBC r. v. UBC r.
Sensitivität	88,7 (95% KI [83.9,93.5])
Spezifität	42,6 (95% KI [35.1,50.1])
PPV	100
NPV	68,4

Tabelle 59: Ergebnisse Kombination aller Testverfahren in %, UBC r.v. (UBC rapid visual), UBC r. (UBC rapid)

4.10 Weiterführende Ergebnisse

4.10.1 Untersuchung der falsch-negativen PatientInnen

Durch die Kombination der Testverfahren BTA stat und UBC rapid wurden 94 von 108 erkrankten PatientInnen korrekt als solche identifiziert. 14 der PatientInnen wurden durch die Kombination der beiden POC-Tests nicht korrekt als erkrankt identifiziert. In Tabelle 60, 61 und 62 sind die Tumormerkmale dieser falsch-negativen PatientInnen aufgeführt.

T-Stadium		
	Häufigkeit	Prozent
Ta	12	85,7
T1	1	7,1
T3	1	7,1
Gesamt	14	100,0

Tabelle 60: T-Stadium der falsch-negativen PatientInnen nach Anwendung von BTA stat und UBC rapid

Tumor-Grading		
	Häufigkeit	Prozent
G1	6	42,9
G2	8	57,1
Gesamt	14	100,0

Tabelle 61: Tumor-Grading der falsch-negativen PatientInnen nach Anwendung von BTA stat und UBC rapid

low grade- bzw. high grade-Tumor		
	Häufigkeit	Prozent
low grade	13	92,9
high grade	1	7,1
Gesamt	14	100,0

Tabelle 62: low-grade und high-grade Klassifizierung der falsch-negativen PatientInnen nach Anwendung von BTA stat und UBC rapid

4.10.2 Einfluss von Risikofaktoren auf die Testverfahren BTA stat und UBC rapid

Vor dem Hintergrund, dass die ProbandInnen verschiedene Risikofaktoren wie Exposition gegenüber Zigarettenrauch oder chemischen Substanzen vorzuweisen hatten, stellt sich die Frage, ob eine differenzierte Analyse nach Risikoprofilen innerhalb des Kollektivs zu einer verbesserten diagnostischen Aussagekraft der Testverfahren führen kann. Hierfür war zunächst wichtig festzustellen, ob in dem hier zu Grunde liegenden Kollektiv ein signifikanter

Zusammenhang zwischen der Schadstoff-Exposition und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms besteht.

Hierfür wurde der Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet, welcher auf eine signifikante Korrelation zwischen der Schadstoff-Exposition und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms in unserem Kollektiv hinweist (s. Tabelle 63).

			Risikofaktoren (Nikotinabusus , chemische Exposition)	Tumor / keinTumor
Spearman-Rho	Risikofaktoren (Nikotinabusus, chemische Exposition)	Korrelationskoeffizient	1,000	,403**
		Sig. (2-seitig)	.	<,001
		N	169	169
	Tumor / keinTumor	Korrelationskoeffizient	,403**	1,000
		Sig. (2-seitig)	<,001	.
		N	169	169

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 63: Spearman-Korrelationskoeffizient für die Schadstoff-Exposition als Risikofaktor und dem Harnblasenkarzinom

Da ein signifikanter Zusammenhang bestand, prüften wir weiterhin, ob auch eine signifikante Korrelation zwischen der Risikokonstellation und einem positiven Testergebnis bei der Kombination der Testverfahren BTA stat und UBC rapid vorliegt (s. Tabelle 64).

			Risikofaktoren (Nikotinabusus , chemische Exposition)	BTA stat + UBC rapid
Spearman-Rho	Risikofaktoren (Nikotinabusus, chemische Exposition)	Korrelationskoeffizient	1,000	,269**
		Sig. (2-seitig)	.	<,001
		N	169	169
	BTA stat + UBC rapid	Korrelationskoeffizient	,269**	1,000
		Sig. (2-seitig)	<,001	.
		N	169	169

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Tabelle 64: Spearman-Korrelationskoeffizient für die Schadstoff-Exposition als Risikofaktor und dem Testergebnis von BTA stat in Kombination mit UBC rapid

Auch hier zeigte sich eine positive, wenn auch weniger deutliche Korrelation zwischen der Risikoexposition und einem positiven Testergebnis.

Unter der Voraussetzung, dass die Kombination der beiden Testverfahren nur bei PatientInnen mit mindestens einer stattgehabten Schadstoff-Exposition (Nikotinabusus

und/oder chemische Exposition) angewendet wird, erhält man die in Tabelle 65 dargestellten Ergebnisse für die Testverfahren BTA stat und UBC rapid.

			Tumor	kein Tumor	Gesamt
BTA stat + UBC rapid	zwei positiv	Anzahl	49	5	54
		% von Testverfahren	90,7%	9,3%	100,0%
		% von Tumor / keinTumor	61,3%	25,0%	54,0%
	einer positiv	Anzahl	24	7	31
		% von Testverfahren	77,4%	22,6%	100,0%
		% von Tumor / keinTumor	30,0%	35,0%	31,0%
	keiner positiv	Anzahl	7	8	15
		% von Testverfahren	46,7%	53,3%	100,0%
		% von Tumor / keinTumor	8,8%	40,0%	15,0%
Gesamt	Anzahl	80	20	100	

Tabelle 65: Vierfeldertafel, Anwendung BTA stat und UBC rapid bei PatientInnen mit Nikotinabusus und/oder chemischer Exposition

Wird die kombinierte Anwendung beider Testverfahren auf PatientInnen mit mindestens einem bekannten Risikofaktor beschränkt, ergibt sich eine Sensitivität von 91,3% bei einer Spezifität von 40,0%. Der positiv prädiktive Wert liegt bei 90,7% und der negativ prädiktive Wert bei 53,3%.

5. Diskussion

In der Diagnostik des Harnblasenkarzinoms ist die Urinzytologie mit anschließender Zystoskopie der derzeitige Goldstandard. Aufgrund der Invasivität der Zystoskopie und den damit verbundenen Schmerzen, dem apparativen und personellen Aufwand sowie den damit verbundenen Kosten, ist das Interesse an alternativen, gegebenenfalls günstigeren, nicht-invasiven und für die Primärdiagnostik geeigneten Testverfahren ungebrochen.

Idealerweise sollte es sich bei dieser Alternative um ein objektives Verfahren handeln, welches eine hohe Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität bietet und damit bereits in der Primärdiagnostik symptomatischer PatientInnen eingesetzt werden kann, um eine zügige zielgerichtete Therapie gewährleisten zu können. Ein solches Diagnostikum gibt es jedoch derzeit auf der Basis eines Urinumormarkers nicht.

Seit 20 Jahren befinden sich die POC-Tests Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid visual sowie UBC rapid auf dem Markt. Bisher hat jedoch keines dieser Testverfahren den Goldstandard Urinzytologie ersetzt oder Einzug in die Leitlinien gehalten. (2) In der Literatur präsentiert sich die alleinige Urinzytologie den auf dem Markt befindlichen POC-Testverfahren zur Bestimmung der Urinumormarker hinsichtlich der Sensitivität häufig unterlegen, jedoch zu Gunsten der Spezifität. (26, 32) Dennoch erscheinen die höheren Kosten für die POC-Testverfahren aus gesundheitsökonomischer Sicht nicht gerechtfertigt. Allerdings ist anzumerken, dass die Genauigkeit der Urinzytologie als subjektives Verfahren von der Erfahrung des Untersuchers abhängt und ein hohes Maß an Erfahrung die Sensitivität der Urinzytologie erhöht. (55) Vergleichend lässt sich die Abhängigkeit der Detektionsrate von Mammakarzinomen bei der Auswertung von Mammographien heranziehen, welche in spezialisierten Mammographiezentren gesteigert werden kann. (56)

In dieser Studie erreichte die Urinzytologie eine Sensitivität von 52,8% (95% KI [45.3, 60.3]) und eine Spezifität von 93,4% (95% KI [89.6,97.1]). Verglichen mit der zeitgleich initiierten multizentrischen Studie von Ecke et al., welche 2023 ihre Ergebnisse präsentierten, erzielten wir vergleichbare Ergebnisse (Sensitivität von 55.8% und Spezifität von 83.7%). (57) Differenziert nach dem Tumor-Grading, liegt die Schwäche der Urinzytologie in der Detektion von low-grade Karzinomen. (33) Und auch unsere Studie konnte diesen Sachverhalt deutlich zeigen. Im Gegensatz dazu zeigte die Urinzytologie bei high-grade Tumoren eine deutlich bessere Sensitivität von 66,1% bei zugleich hoher Spezifität von 93,4% im Gesamtkollektiv.

Bisher gibt es zum Einsatz von Screeninguntersuchungen bei symptomlosen PatientInnen keine klaren Handlungsempfehlungen. (2) Grund hierfür ist die geringe Sensitivität und Spezifität der zur Verfügung stehenden nicht-invasiven Diagnostika, zu denen auch der Nachweis von Urinumormarkern zählt. Falsch-positive Befunde führen zu weiterer, teils invasiver Diagnostik und lösen neben der Belastung der PatientInnen nicht unerhebliche Kosten aus. (3) Angesichts der niedrigen Prävalenz des Harnblasenkarzinoms in der Allgemeinbevölkerung erscheint ein Screening zudem allenfalls in definierten Risikogruppen sinnvoll.

Risikokollektive sollten hierfür präzise definiert werden, beispielsweise als „Arbeitende in der chemischen Industrie mit nachgewiesener Exposition gegenüber aromatischen Aminen“. Ein Nikotinkonsum als alleiniger Risikofaktor zur Initiierung eines Screenings, würde womöglich aufgrund der Größe und Heterogenität des Patientenkollektivs im Gegensatz zur niedrigen Prävalenz des Harnblasenkarzinoms in der Gesamtbevölkerung zu hohen falsch-positiven Raten führen. (41)

Die Nachsorge von PatientInnen nach Resektion eines Harnblasenkarzinoms bietet ein weiteres Einsatzgebiet für POC-testgebundene Urinumormarker. Die Anzahl invasiver Zystoskopien im Rahmen der Nachsorge könnte durch den Einsatz eines geeigneten Markers gesenkt werden, jedoch empfiehlt die S3-Leitlinie diesen Einsatz aufgrund der bisher nicht überzeugenden Datenlage nicht. (13) Raitanen et al. sahen in der Anwendung von BTA stat großes Potential zur Tumornachsorge, da der POC-Test im Vergleich zur Urinzytologie bessere Ergebnisse erzielte. (58)

Bewertung der einzelnen Testverfahren:

Die alleinige Urinzytologie zeigte in dieser Studie eine Sensitivität von 52,8%, sodass nur etwa die Hälfte der tatsächlich an einem Harnblasenkarzinom Erkrankten richtig als solche identifiziert wurden. Zwar erhielten gesunde ProbandInnen in 93,4% der Fälle tatsächlich auch ein negatives Ergebnis, dennoch lässt ein negatives Testergebnis keine verlässliche Aussage über den Gesundheitsstatus der PatientInnen zu (NPV 53,3%). Ist die Urinzytologie jedoch positiv, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit tatsächlich ein Urothelkarzinom vor (PPV 93,4%). So lässt sich folgern, dass die Urinzytologie sich nicht alleine zum Tumorausschluss eignet, bei einem positiven Ergebnis jedoch eine weitere Diagnostik nach sich ziehen sollte. Es zeigte sich insbesondere, dass high-grade Tumoren mit deutlich höherer Wahrscheinlichkeit detektiert werden als low-grade Tumoren (66,7% vs. 35,4%). Dieser Zusammenhang wurde bereits 1979

von Rübben et al. beschrieben, die eine höhere Sensitivität bei G3-Tumoren (96%) im Vergleich zu G1-Tumoren (78%) nachweisen konnten. (29) Auch Ecke et al. beschrieben in ihrer Studie vergleichbare Werte für high-grade Tumoren (Sensitivität von 67%) im Vergleich zu low-grade Tumoren (Sensitivität von 32,6%). (57)

Die Auswertung der Ergebnisse des POC-Tests Alere NMP22 erbrachte die geringste Sensitivität unter den hier angewendeten Testverfahren. So wurden nur 18,5% der Erkrankten tatsächlich als solche erkannt. Das Testverfahren zeigte zwar eine bessere, aber dennoch unzureichende Sensitivität im Bereich der high-grade Tumoren (28,3%). Darüber hinaus stellten sich Schwächen insbesondere bei niedrigen Tumorstadien sowie dem CIS heraus. In ihrem systematischen Review stellten Heard et al. bereits die Divergenz der Studien-Ergebnisse dar. So reichte die Sensitivität des Alere NMP22 zur Diagnostik bei PatientInnen mit suspekten Symptomen von 20,5% bis 100% bei einer mittleren Spezifität von 61,2%. (59) Auch Ecke et al. führten in ihrer 2023 veröffentlichten Publikation Ergebnisse von bereits veröffentlichten Studien auf, bei denen sich die Sensitivität zwischen 12,9% und 85% bewegte. (57) Hingegen ist die durch uns ermittelte Spezifität verglichen mit den bisherigen Literaturergebnissen vergleichsweise hoch. Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen Sachverhalt wäre, dass PatientInnen mit einer Hämaturie oder einer vorangegangenen Manipulation der Harnwege aus dieser Studie ausgeschlossen wurden. Da zwischen dem Vorliegen einer Hämaturie und einem positiven Testergebnis jedoch eine positive Korrelation besteht, kann dies zu einer vergleichsweise niedrigen Sensitivität und hohen Spezifität in dieser Studie geführt haben. (37) Weist der Test ein positives Ergebnis auf, so liegt aufgrund des hohen PPV (90,9%) mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein Urothelkarzinom vor. Zwar erhalten gesunde PatientInnen zu 96,7% auch ein negatives Testergebnis, andererseits lässt ein negatives Ergebnis keinerlei Rückschlüsse auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms zu (NPV 40,1%). Unsere Studie zeigte, dass das Testverfahren erkrankte PatientInnen nicht zuverlässig als solche erkennt. Die alleinige Anwendung dieses Tests kann somit zwar bei der Identifizierung von Erkrankten helfen, jedoch bietet der Test insofern keine Sicherheit, da er einen Großteil der Erkrankten nicht als solche identifiziert.

Die Auswertung des Testverfahrens BTA stat zeigte dagegen eine Sensitivität von 68,5%, welches nach dem POC-Test UBC rapid die zweitbeste Sensitivität der hier angewendeten Testverfahren ist. Dieses deckt sich mit den Daten der bisherigen Literatur, in denen bereits die hohe Sensitivität des Diagnostikums hervorgehoben wurde (Sarosdy et al. sowie Guo et al 67%). (44, 45) Somit eignet sich der BTA stat besser als die Urinzytologie, der Alere NMP22

sowie der UBC rapid visual, um an einem Harnblasenkarzinom erkrankte PatientInnen zu detektieren. Insbesondere aggressive Tumoren werden relativ zuverlässig detektiert (Sensitivität high-grade Tumor 83,3%) und zusätzlich zeigte sich eine Stärke in der Detektion von CIS (Sensitivität 87,5%). Aber auch niedrige Tumorstadien wie der Ta-Tumor wurden immerhin mit einer Sensitivität von 56,7% detektiert. Diese Ergebnisse decken sich auch mit den aktuelleren Ergebnissen der Studie von Ecke et. al, welche eine höhere Sensitivität des Testverfahrens BTA stat verglichen mit der Urinzytologie feststellen konnten. (57) Die hohe Sensitivität geht jedoch mit einer Einbuße der allgemeinen Spezifität einher (80,3%), sodass falsch-positive Ergebnisse bei gesunden ProbandInnen wahrscheinlicher sind, was wiederum zu einer Überdiagnostik führen kann. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Glas et al. im Jahre 2003, welche in ihrer 42 Studien umfassenden Metaanalyse eine Sensitivität von 70% sowie eine Spezifität von 75% beschrieben. (60) Zudem zeigte sich auch ein zu den anderen Testverfahren vergleichbar niedriger PPV (86%), bei gleichzeitig höherem NPV (59%). Dieser Test detektierte somit verglichen mit den anderen Testverfahren Erkrankte zuverlässiger, ging jedoch auch häufiger mit falsch-positiven Ergebnissen einher. Wie auch bei den anderen Testverfahren lassen sich daher aus einem negativen Testergebnis keine zuverlässigen Rückschlüsse ziehen.

Mit Hilfe des UBC rapid visual ließen sich Erkrankte mit nur einer geringen Sensitivität von 25% detektieren. Das Testverfahren zeigte zwar ebenso wie der Alere NMP22 eine bessere Sensitivität im Bereich der high-grade Tumoren (35%), welche insgesamt jedoch als unzureichend bewertet werden muss. Insbesondere bestehen Schwächen bei der Detektion von Ta-Tumoren sowie dem CIS. Die 2024 erschienene Studie von Ecke et al. zeigte ebenfalls den beschriebenen Sachverhalt, dass low-grade Tumoren durch den UBC rapid visual noch seltener detektiert wurden als high-grade Tumoren (32% vs. 50%). (61) Weist der Test ein positives Ergebnis auf, so liegt aufgrund des hohen PPV (90%) mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein Harnblasenkarzinom vor. Zwar erhalten gesunde PatientInnen zu 95,1% auch ein negatives Testergebnis, andererseits lässt ein negatives Ergebnis keinerlei Rückschlüsse auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms zu (NPV 41,7%). Die Ergebnisse sind vergleichbar mit denen des Alere NMP22, da auch dieses Testverfahren einen Großteil der Erkrankten nicht als solche identifizierte.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse des UBC rapid wurde der Graubereich des quantitativen Testverfahrens zunächst gesondert bewertet. Wurde der Graubereich als positives Ergebnis gewertet, ließ sich die Sensitivität des Testverfahrens von 29,6% auf 64,8% deutlich steigern.

Nichtsdestotrotz konnte weder bei einem Cut-off Wert von mindestens 10 µg/ml, als auch bei einem Cut-off Wert von größer als 30 µg/ml eine gute Sensitivität erreicht werden. Um an einem Harnblasenkarzinom erkrankte PatientInnen herauszufiltern, sollte jedoch eine weitaus höhere Sensitivität erzielt werden, um diese einer Zystoskopie und weiterführender Diagnostik zuführen zu können. Dabei sollten möglichst wenige PatientInnen falsch-negativ klassifiziert werden. Zunächst wurde daher geprüft, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der Konzentration und dem Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms bestand, was bereits in einer vorangegangenen Studie von Ritter et al. untersucht und bestätigt wurde. (52) Bei der Betrachtung der Koordinaten der ROC-Kurve lässt sich zwar ein Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen Konzentration sowie dem Vorliegen eines Tumors vermuten (AUC 0,703), jedoch scheint der Cut-off Wert nicht optimal gewählt zu sein. Unsere Berechnungen wiesen in unserem Patientenkollektiv auf einen optimalen Cut-off Wert von > 5 µg/ml hin. Durch die Anpassung des Cut-off Wertes von ursprünglich mindestens 10 µg/ml bzw. größer als 30 µg/ml auf größer als 5 µg/ml konnte die Sensitivität des Testverfahrens auf 79,6% verbessert werden und liefert somit die beste Sensitivität der hier untersuchten Testverfahren. Deutliche Einbußen bestanden jedoch bei der Spezifität (45,9%) und auch der PPV überzeugte mit 72,3% verglichen mit den anderen Testverfahren nicht. In einer Studie von Ritter et al. wurde ein Cut-off Wert von 12,3 µg/ml festgelegt, jedoch konnte so nur eine Sensitivität von 60,7% erreicht werden. Die Spezifität betrug 70,1% und der PPV nur 46,8%. (52) Insgesamt ist aus unserer Sicht eine höhere Sensitivität durch Wahl des niedrigeren Cut-off Wertes zu favorisieren.

Keines der untersuchten POC-Testverfahren war in der Lage, die diagnostische Aussagekraft der Urinzytologie als derzeitigen Goldstandard zu ersetzen. Es lassen sich aus den Ergebnissen dieser Studie aber zwei für die Diagnostik relevante Testverfahren ableiten. Die Urinzytologie wies in unserer Studie eine mittlere Sensitivität auf und zeichnete sich insbesondere durch eine hohe Spezifität sowie einen hohen positiv-prädiktiven Wert aus. Der BTA stat-Test hingegen erreichte eine höhere Sensitivität, jedoch mit Einbußen im Bereich der Spezifität.

Ein wesentlicher Vorteil der Urinzytologie im Vergleich zu BTA stat liegt zudem in der Möglichkeit, zusätzliche mikroskopische Informationen zu erhalten.

Unter gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten erweist sich die Urinzytologie darüber hinaus als vorteilhaft, da sie im Vergleich zu den POC-Testverfahren mit deutlich geringeren Kosten verbunden ist.

Auch wenn der NMP22-Test von der FDA als Screening-Methode zugelassen ist, wird er aufgrund der unzureichenden Sensitivität und Spezifität in der aktuellen S3-Leitlinie nicht empfohlen. (2) Dennoch wird der Test regulär als Selbstzahler-Leistung angeboten, was bei einem nicht unerheblichen Anteil an Gesunden ohne klinischen Verdacht zu einer Überdiagnostik führt. Diese Überdiagnostik geht nicht nur mit einer erheblichen psychosozialen Belastung, sondern auch mit körperlichen Beschwerden einher. Den undifferenzierten Einsatz dieses Testverfahrens sehen wir daher äußerst kritisch.

Auswertung der Kombination der Testverfahren:

Ist das primäre Ziel die Detektion von PatientInnen mit einem Harnblasenkarzinom, dann sollten eine möglichst hohe Sensitivität und ein hoher PPV erreicht werden. Zu erwarten war, dass sowohl die Sensitivität als auch der PPV mit zunehmender Anzahl der kombinierten Testverfahren ansteigen. Die Kombination aller fünf Testverfahren ist aber aufgrund der damit verbundenen Kosten aus gesundheitsökonomischer Sicht nicht sinnvoll.

Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Verwendung von ALERE NMP22 und UBC rapid visual keinen zusätzlichen Nutzen in der Kombination mit anderen Testverfahren bieten. Durch die Kombination aus Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid konnten mit einer Sensitivität von 88,8%, einer Spezifität von 42,6%, einem PPV von 95,6% sowie einem NPV von 68,4% ähnliche Ergebnisse wie bei der Kombination aller Testverfahren erzielt werden.

Hervorzuheben ist zudem die Test-Kombination aus Urinzytologie, UBC rapid und Alere NMP22, welche einen PPV von 100% erzielte. Prinzipiell ermöglicht diese Kombination eine Einsparung der Zystoskopie zugunsten einer direkten operativen Intervention. Zudem kann sie dabei helfen, kritisch eingestellte PatientInnen besser zu beraten.

Auch wenn die Ergebnisse dieser Studie folgern lassen, dass die zusätzliche Anwendung der Urinzytologie zu der Testkombination aus BTA stat und UBC rapid keine wesentliche Verbesserung der Sensitivität bringt, so sind die Zusatzinformationen der Zytologie als mikroskopische Untersuchung, wie die Erythrozytenmorphologie, Leukozyturie oder einem direkten Erregernachweis essentielle Erkenntnisse. Da die Qualität der zytologischen Ergebnisse jedoch stark vom Untersucher abhängt, kann die Befundung der Urinzytologie durch erfahrene Anwender aber auch zu deutlich besseren Ergebnissen führen. (17)

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Babjuk et al., welche durch die Kombination der Urinzytologie und des BTA stat-Testverfahrens keine signifikant besseren Ergebnisse erzielen konnten, als mit der alleinigen Durchführung des BTA stat-Tests. (62) Bei der Kombination der beiden Testverfahren BTA stat sowie UBC rapid wurden in unserer Studie 94 von insgesamt 108 TumorpatientInnen korrekt als solche identifiziert, da mindestens eine der beiden Untersuchungen ein positives Ergebnis erbrachte. Vor dem Hintergrund der geringen Kosten der Urinzytologie und in der Zusammenschau der oben genannten Vorteile, favorisieren wir daher die Dreifachkombination aus Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid. (27) Auch Ritter et al. kamen in ihrer Studie bereits zu dem Schluss, dass eine Kombination der Testverfahren UBC rapid sowie der Urinzytologie sinnvoll erscheint. (52)

Gesonderte Betrachtung verlangen die Tumormerkmale der 14 PatientInnen, welche die vielversprechende Testkombination aus BTA stat und UBC rapid nicht als Erkrankte identifizierte. 13 PatientInnen hatten einen low-grade Tumor und 12 der Tumoren wurden histologisch im Ta-Stadium klassifiziert. Daraus lässt sich schließen, dass die Schwäche der Testkombination vor allem bei weniger fortgeschrittenen Tumoren liegt. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den fortgeschrittenen Tumoren eine äußerst hohe Detektionsrate.

Zehn ProbandInnen wurden falsch-positiv detektiert, da beide Testverfahren fälschlicherweise positiv ausfielen. Bei acht der zehn StudienteilnehmerInnen konnte mittels anschließender Urinzytologie kein Nachweis von Tumorzellen erfolgen und nur bei zwei der zehn ProbandInnen zeigte sich mittels Urinzytologie ein potentiell suspektes Ergebnis. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bei zehn dieser PatientInnen klinisch kein Tumorverdacht bestand, könnte die Ergänzung der beiden Testverfahren BTA stat und UBC rapid um eine Urinzytologie bei positivem Ergebnis trotz klinischer Beschwerdefreiheit ebenso sinnvoll sein, bevor eine invasive Diagnostik eingeleitet wird.

Zusätzlich zu den Ergebnissen der Testverfahren BTA stat und UBC rapid ist aus unserer Sicht die Ergänzung um eine Risikostratifizierung auf Basis der anamnestischen Risikofaktoren sinnvoll. Diese Studie zeigte eine positive Korrelation zwischen einer Exposition gegenüber Zigarettenrauch sowie chemischen Substanzen und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms. Wendeten wir die beiden Testverfahren BTA stat und UBC rapid lediglich bei PatientInnen mit mindestens einem Risikofaktor wie Nikotinabusus und/oder chemischer Exposition an, so erreichten wir eine Sensitivität von 91,3%, eine Spezifität von 40%, einen PPV von 90,7% und

einen NPV von 53,3%. Das Auftreten von mindestens einem Risikofaktor im Patientenkollektiv führte zu einer leichten Verbesserung der Sensitivität der Testverfahren.

6. Schlussfolgerung

Durch die Kombination aus Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid konnten in dieser Studie die besten Ergebnisse erzielt werden (Sensitivität 88,8%, Spezifität 42,6%, PPV 95,6% sowie NPV 68,4%). Eine zusätzliche Kombination mit den Testverfahren NMP22 und UBC rapid visual erbrachte keinen Mehrwert. Wir bestätigten eine positive Korrelation zwischen einer Exposition gegenüber Zigarettenrauch sowie chemischen Substanzen und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms, sodass eine vorherige Risikostratifizierung aus unserer Sicht sinnvoll ist (Sensitivität 91,3%, Spezifität 40%, PPV 90,7%, NPV 53,3%). Die Kombination aus Urinzytologie, UBC Rapid und Alere NMP22 zeigte einen PPV von 100%. Prinzipiell kann diese Kombination somit eine Einsparung der Zystoskopie zugunsten einer direkten operativen Intervention ermöglichen. Das beste solitäre Testverfahren der hier untersuchten POC-Tests war UBC rapid mit einem durch uns ermittelten optimalen Cut-off Wert von 5µg/ml (Sensitivität 79,6%). NMP22 erbrachte in dieser Studie die schwächsten Ergebnisse (Sensitivität von 18,5%).

7. Stärken und Limitationen

Dieses ist die erste Studie, welche die verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten verschiedener POC-Tests sowie der Urinzytologie umfangreich untersucht. Zuvor durchgeführte Studien hinsichtlich der Genauigkeit von Urinumormarkern untersuchten dagegen meist nur die einzelnen Testverfahren oder lediglich ein Testverfahren in Kombination mit der Urinzytologie.

Allerdings handelt es sich bei dieser Studie um eine monozentrische Studie, sodass die Ergebnisse gegebenenfalls nicht orts- und populationsübergreifend anzuwenden sind und in multizentrischen Studien reevaluiert werden sollten.

Die Ergebnisse der Urinzytologie basieren in dieser Studie auf der Expertise eines Untersuchers. Im Vergleich zu anderen Zentren können die Ergebnisse daher abweichen. Dieser

Sachverhalt unterstreicht die Problematik der subjektiven Testverfahren, welche auch durch die Durchführung multizentrischer Studien nie gänzlich minimiert werden kann.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass unser Patientenkollektiv sowohl aus symptomatischen, als auch asymptomatischen PatientInnen bestand. Diese Studie eignet sich daher nicht zur Analyse der Testverfahren als Screening-Werkzeug. Liegt der Fokus auf einem Screening eines Harnblasenkarzinoms in der Bevölkerung, muss der Fokus auf den asymptomatischen StudienteilnehmerInnen liegen, was für eine statistische Auswertung zudem auch deutlich größere Patientenkollektive erforderlich macht.

Wenn die Detektion eines Harnblasenkarzinom-Rezidivs das Ziel ist, sollten PatientInnen in die Studie eingeschlossen werden, welche bereits ein histologisch gesichertes Harnblasenkarzinom in der Krankengeschichte aufweisen.

Eine Limitation unserer Studie besteht zudem darin, dass keine Nachverfolgung der symptomlosen PatientInnen stattgefunden hat, welche ein positives Testergebnis bekamen, da diese möglicherweise ein zystoskopisch oder histologisch nicht erkanntes Karzinom aufwiesen.

8. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich der bereits auf dem Markt befindlichen POC-Tests Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid, UBC rapid visual sowie dem Goldstandard Urinzytologie im Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob durch eine gezielte Kombination der verschiedenen Testverfahren eine signifikante Steigerung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden konnte, um gegebenenfalls die invasive Diagnostik zu ersetzen.

Die Studie wurde als prospektive, monozentrische Studie konzipiert und schloss 108 Urinproben von PatientInnen der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg ein. In der Studiengruppe befanden sich PatientInnen mit gesichertem oder hochgradigem Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom. Die Kontrollgruppe bestand aus 61 PatientInnen der Universitätsklinik für Urologie am Klinikum Oldenburg, welche nicht an einem Urothelkarzinom erkrankt waren. Die Urine aller StudienteilnehmerInnen wurden mittels Urinstatus, Urinzytologie sowie der POC-Tests NMP22, BTA stat, UBC rapid und UBC rapid visual getestet und ausgewertet.

NMP22 erbrachte in dieser Studie die schwächsten Ergebnisse. 18,5% der Erkrankten wurden tatsächlich richtig als solche detektiert. Ein negatives Ergebnis schließt ein Harnblasenkarzinom bei einem NPV von 40,1% auch nur unzureichend aus. Insbesondere zeigte dieses Testverfahren deutliche Schwächen bei der Detektion von low-grade Karzinomen und dem CIS.

UBC rapid visual erreichte eine Sensitivität von 25%. Das heißt, ein Großteil der Erkrankten wurde nicht als solche identifiziert. Wies der Test ein positives Ergebnis auf, so lag aufgrund des hohen PPV (90%) mit hoher Wahrscheinlichkeit auch ein Harnblasenkarzinom vor. Zwar erhielten gesunde PatientInnen zu 95,1% auch ein negatives Testergebnis, andererseits ließ ein negatives Ergebnis keine Rückschlüsse auf das Vorliegen eines Harnblasenkarzinoms zu (NPV 41,7%). Bei der Anwendung des Testverfahrens UBC rapid konnte festgestellt werden, dass eine Anpassung des Cut-off Wertes auf 5 µg/ml zu einer deutlichen Verbesserung der Sensitivität auf 79,6% führte. Hierbei handelte es sich in unserer Studie um die beste Sensitivität, die ein Testverfahren alleine erzielte. Hinsichtlich der Spezifität (45,9%) und des PPV (72,3%) überzeugte UBC rapid verglichen mit den anderen Testverfahren hingegen nicht.

Vielversprechende Ergebnisse erzielte der Test BTA stat. Mit einer Sensitivität von 68,5% schnitt er deutlich besser ab als die Urinzytologie, der Alere NMP22 oder UBC rapid visual. Insbesondere fortgeschrittene Tumoren werden relativ zuverlässig detektiert (Sensitivität high-grade Tumor 83,3%) und zusätzlich zeigte sich eine Stärke in der Detektion von CIS (Sensitivität 87,5%). Aber auch niedrige Tumorstadien wie das Ta-Stadium wurden immerhin mit einer Sensitivität von 56,7% detektiert. Ein Nachteil dieses Testverfahrens ist die vergleichsweise niedrige Spezifität von 80%, was zu einer erhöhten Rate an falsch-positiven Ergebnissen führt. Dies kann in der praktischen Anwendung möglicherweise zur Verunsicherung bei den PatientInnen beitragen und zu einer Überdiagnostik führen. Zudem ist das Testverfahren BTA stat im direkten Vergleich deutlich teurer als die Urinzytologie.

Die Urinzytologie ergab eine Sensitivität von 52,8% und eine Spezifität von 93,4%. High-grade Tumoren wurden mit einer größeren Genauigkeit detektiert als low-grade Tumoren. Aufgrund des hohen PPV sollte bei einem positiven Ergebnis in jedem Fall eine weitere Diagnostik erfolgen. Ein Vorteil im Vergleich zum BTA stat ist die hohe Spezifität, wodurch die falsch-positive Rate deutlich geringer ausfällt. Wichtigstes Alleinstellungsmerkmal der Urinzytologie sind neben den geringen Kosten die wertvollen Zusatzbefunde wie die

Erythrozytenmorphologie, der Nachweis einer Leukozyturie oder ein direkter Erregernachweis, welche durch die POC-Tests nicht abgebildet werden.

Hervorzuheben ist die Test-Kombination aus Urinzytologie, UBC rapid und Alere NMP22, welche einen PPV von 100% erzielte. Prinzipiell ermöglicht diese Kombination eine Einsparung der Zystoskopie zugunsten einer direkten operativen Intervention. Zudem kann sie dabei helfen, kritisch eingestellte PatientInnen besser zu beraten.

Durch die Kombination der Testverfahren Urinzytologie, BTA stat und UBC rapid konnten vergleichbare Werte für Sensitivität (88,8%), Spezifität (42,6%), PPV (95,6%) sowie NPV (68,4%) verglichen mit der Kombination aller fünf Testverfahren erreicht werden. Eine zusätzliche Kombination mit den Testverfahren Alere NMP22 sowie UBC rapid visual erbrachte demnach keinen diagnostischen Mehrwert. Die Einsparung der Urinzytologie zugunsten der alleinigen Kombination aus BTA stat und UBC rapid führte zu nahezu vergleichbaren Ergebnissen: Sensitivität (87%), Spezifität (42,6%), PPV (86,8%) sowie NPV (65%), weshalb rein statistisch auf die Urinzytologie verzichtet werden könnte. Dennoch lässt sich der Verzicht auf die zytologischen Nebenfunde im Urin nicht rechtfertigen. Die Schwäche der in dieser Studie favorisierten Test-Kombination aus BTA stat und UBC rapid liegt im Bereich der low-grade Tumoren und Ta-Stadien. Bei allen 14 der durch die beiden POC-Tests nicht detektierten PatientInnen lag ein low-grade Tumor oder ein Ta-Tumorstadium vor.

Die bereits hohe Sensitivität der Kombination aus BTA stat und UBC rapid lässt sich durch eine vorherige Risikostratifizierung zusätzlich steigern. Wir konnten eine positive Korrelation zwischen einer Exposition gegenüber Zigarettenrauch sowie chemischen Substanzen und dem Auftreten eines Harnblasenkarzinoms bestätigen. Wenn die Tests BTA stat und UBC rapid nur bei PatientInnen angewendet werden, die mindestens einen dieser Risikofaktoren – etwa Nikotinabusus oder Exposition gegenüber Chemikalien – aufweisen, erreichten wir eine Sensitivität von 91,3%, eine Spezifität von 40%, einen PPV von 90,7% und einen NPV von 53,3%. Dennoch sind die erhobenen Werte dieser Kombination aufgrund der niedrigen Spezifität für den klinischen Einsatz nicht ausreichend.

8.1 Summary

The aim of the present study was to compare the point-of-care (POC) tests Alere NMP22, BTA stat, UBC rapid, and UBC rapid visual, which are already commercially available, with the gold standard of urine cytology in terms of their sensitivity and specificity. In addition, the study sought to evaluate whether a targeted combination of different test methods could significantly improve sensitivity and specificity, potentially replacing invasive diagnostic procedures.

This was a prospective, single-center study including 108 urine samples from patients treated at the Department of Urology, University Hospital Oldenburg. The study group comprised patients with confirmed or highly suspected bladder cancer. The control group consisted of 61 patients at the same department who did not have urothelial carcinoma. All urine samples were analyzed using standard urinalysis, urine cytology, and the POC tests NMP22, BTA stat, UBC rapid, and UBC rapid visual.

NMP22 showed the weakest performance in this study. Only 18.5% of affected patients were correctly identified. With a negative predictive value (NPV) of 40.1%, a negative test result was insufficient to rule out the presence of bladder cancer. This test method demonstrated particular limitations in detecting low-grade carcinomas and carcinoma in situ (CIS).

UBC rapid visual achieved a sensitivity of 25%, meaning that the majority of affected individuals were not identified as such. However, in cases of a positive test result, the high positive predictive value (PPV) of 90% indicated a high likelihood of an underlying bladder carcinoma. Although 95.1% of healthy individuals received a negative result, the NPV of 41.7% implied that a negative test result could not reliably exclude the disease.

For UBC rapid, it was observed that adjusting the cut-off value to 5 µg/ml led to a significant improvement in sensitivity, reaching 79.6%, which was the highest sensitivity achieved by any single test in this study. However, with a specificity of 45.9% and a PPV of 72.3%, UBC rapid was less convincing compared to other tests in these aspects.

BTA stat yielded promising results. With a sensitivity of 68.5%, it clearly outperformed urine cytology, Alere NMP22, and UBC rapid visual. Advanced tumors were reliably detected (sensitivity for high-grade tumors: 83.3%), and the test also demonstrated strong performance in detecting CIS (sensitivity: 87.5%). Even early-stage tumors such as Ta-tumors were detected with a sensitivity of 56.7%. However, the main disadvantage of this method is its comparatively low specificity of 80%, which may lead to an increased rate of false-positives. In clinical

practice, this could contribute to patient anxiety and overdiagnosis. Additionally, BTA stat is significantly more expensive than urine cytology.

Urine cytology achieved a sensitivity of 52.8% and a specificity of 93.4%. High-grade tumors were detected with greater accuracy than low-grade tumors. Due to its high PPV, any positive result should always be followed by further diagnostic evaluation. Compared to BTA stat, its high specificity is a clear advantage, resulting in a lower false-positive rate. Other key advantages of urine cytology include its low cost and the valuable ancillary findings it can provide—such as erythrocyte morphology, detection of leukocyturia, or direct evidence of pathogens—which are not covered by POC tests.

Particularly noteworthy was the test combination of urine cytology, UBC rapid, and Alere NMP22, which achieved a PPV of 100%. In principle, this combination may allow cystoscopy to be omitted in favor of direct surgical intervention. It can also support clinical decision-making and counseling in patients who are hesitant about undergoing invasive procedures.

A combination of urine cytology, BTA stat, and UBC rapid yielded results comparable to those of combining all five tests: sensitivity 88.8%, specificity 42.6%, PPV 95.6%, and NPV 68.4%. Adding Alere NMP22 and UBC rapid visual to this combination did not provide any diagnostic benefit. Omitting urine cytology and using only BTA stat and UBC rapid resulted in nearly equivalent values: sensitivity 87%, specificity 42.6%, PPV 86.8%, and NPV 65%. Statistically, urine cytology could thus be excluded. However, the omission of cytological ancillary findings cannot be justified.

The main limitation of the preferred combination of BTA stat and UBC rapid was its reduced diagnostic performance in detecting low-grade tumors and Ta-stages. All 14 patients who were not detected by these two POC tests had either low-grade tumors or tumors in the Ta-stage.

The already high sensitivity of the BTA stat and UBC rapid combination could be further improved by prior risk stratification. We confirmed a positive correlation between exposure to cigarette smoke and chemical substances and the occurrence of bladder carcinoma. When the two tests were applied exclusively to patients with at least one of these risk factors (e.g. tobacco use or occupational exposure to chemicals), the combination achieved a sensitivity of 91.3%, specificity of 40%, PPV of 90.7%, and NPV of 53.3%. Nonetheless, due to the still low specificity, these values are not sufficient for clinical implementation.

9. Abkürzungsverzeichnis

Folgende Abkürzungen werden in diesem Manuskript verwendet:

CIS	Carcinoma in situ
POC	point-of-care
NMP22	nuclear matrix protein 22
BTA	Blasentumor-assoziiertes Antigen
hCFHrp	human complement factor H-related protein
UBC	Urinary Bladder Carcinoma
CK	Zytokeratin
PPV	positiv prädiktiver Wert
NPV	negativ prädiktiver Wert
KI	Konfidenzintervall
ROC	receiver operating characteristic
AUC	area under the curve

10. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2019/2020; 14. Aufl.; 2023. doi: 10.25646/11357.
2. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Harnblasenkarzinom; 2020; Version 2.0, AWMF-Registernummer: 032/038OL.
3. Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. *Abeloff's Clinical Oncology*. 6. Aufl. Elsevier; 2020.
4. Alberg AJ, Kouzis A, Genkinger JM et al. A prospective cohort study of bladder cancer risk in relation to active cigarette smoking and household exposure to secondhand cigarette smoke. *Am J Epidemiol*; 2007; 165(6):660–6. doi: 10.1093/aje/kwk047.
5. Thielmann H, Pötschke-Langer M. Erhöhte Gesundheitsgefährdung durch Zusatzstoffe in Tabakerzeugnissen – Konsequenzen für die Produktregulation. Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg; 2005.
6. Cuzick J, Routledge MN, Jenkins D, Garner RC. DNA adducts in different tissues of smokers and non-smokers. *Int J Cancer*; 1990; 45(4):673–8. doi: 10.1002/ijc.2910450417.
7. Lehmann J, Retz M, Stöckle M. *Blasenkarzinom: Neue Perspektiven in Diagnostik und Behandlung*. Heidelberg: Springer Medizin-Verl.; 2005.
8. Kälble T. Ätiopathologie, Risikofaktoren, Umwelteinflüsse und Epidemiologie des Harnblasenkarzinoms. *Urologe A*; 2001; (40):447–50.
9. Arlt VM, Stiborová M, vom Brocke J et al. Aristolochic acid mutagenesis: molecular clues to the aetiology of Balkan endemic nephropathy-associated urothelial cancer. *Carcinogenesis*; 2007; 28(11):2253–61. doi: 10.1093/carcin/bgm082.
10. Stiborová M, Arlt VM, Schmeiser HH. Balkan endemic nephropathy: an update on its aetiology. *Arch Toxicol*; 2016; 90(11):2595–615. doi: 10.1007/s00204-016-1819-3.
11. Arai T, Nakano T, Fukuhisa K et al. Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer*; 1991; 67(2):398–405. doi: 10.1002/1097-0142(19910115)67:2<398::AID-CNCR2820670214>3.0.CO;2-A.
12. Boice JD, Day NE, Andersen A et al. Second Cancers Following Radiation Treatment for Cervical Cancer. An International Collaboration Among Cancer Registries. *Journal of Urology*; 1985; 134(6):1307. doi: 10.1016/S0022-5347(17)47726-3.
13. Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA et al. Radiation Dose and Second Cancer Risk in Patients Treated for Cancer of the Cervix. *Radiation Research*; 1988; (116).
14. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*; 2005; 66(6 Suppl 1):4–34. doi: 10.1016/j.urology.2005.07.062.
15. Hüppe P, Wawroschek F. Methodik und aktueller Stellenwert der Mikrohämaturiediagnostik. *Urologe A*; 2011; 50(3):287–91. doi: 10.1007/s00120-010-2409-2.

16. Michel MS, Thüroff JW, Janetschek G, Wirth M. Die Urologie: Urothelkarzinom der Harnblase: Diagnostik. Springer Berlin Heidelberg; 2016; 711–19.
17. Rathert P, Roth S. Urinzytologie: Praxis und Atlas. 4. Aufl. Springer Berlin Heidelberg; 2007.
18. Filbeck T, Pichlmeier U, Knuechel R, Wieland WF, Roessler W. Do patients profit from 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence diagnosis in transurethral resection of bladder carcinoma? *Urology*; 2002; (6):1025–8.
19. Wittekind C, Nenning H. Pathologie und Prognosefaktoren des Harnblasenkarzinoms. *Onkologie*; 1997; (3):227–35.
20. Raspollini MR, Comperat EM, Lopez-Beltran A et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. *Pathologica*; 2022; 115(1):32–40. doi: 10.32074/1591-951X-838.
21. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N et al. Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Human Pathology*; 2013; 44(1):95–102. doi: 10.1016/j.humpath.2012.04.020.
22. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*; 2006; 49(3):466-5; discussion 475-7. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031.
23. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol*; 2008; 180(1):121–7. doi: 10.1016/j.juro.2008.03.024.
24. Powles T, Valderrama BP, Gupta S et al. A study to learn how well enfortumab vedotin (EV) with pembrolizumab works and how safe it is in people with advanced urothelial cancer: a plain language summary of the EV-302/KEYNOTE-A39 study. *Future Oncol*; 2025; 21(7):749–64. doi: 10.1080/14796694.2024.2415192.
25. Goodison S, Rosser CJ, Urquidi V. Bladder cancer detection and monitoring: assessment of urine- and blood-based marker tests. *Mol Diagn Ther*; 2013; 17(2):71–84. doi: 10.1007/s40291-013-0023-x.
26. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*; 2005; (66):35–63. doi: 10.1016/j.urology.2005.08.064.
27. IGeL-Monitor. Urinalysen zur Früherkennung von Harnblasenkrebs. Essen: Medizinischer Dienst Bund; 2025. URL: <https://www.igel-monitor.de/igel-a-z/igel/show/urinalysen-zur-frueherkennung-von-harnblasenkrebs.html>.
28. Rathert P, Roth S. Urinzytologie: Praxis und Atlas. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1991.

29. Rübber H, Bubbenzer J, Bökenkamp K, Lutzeyer W, Rathert P. Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology. *Urological Research*; 1979; (7):83–91.
30. Wang J, Zhao X, Jiang XL, Lu D, Yuan Q, Li J. Diagnostic performance of nuclear matrix protein 22 and urine cytology for bladder cancer: A meta-analysis. *Diagn Cytopathol*; 2022; 50(6):300–12. doi: 10.1002/dc.24954.
31. Xie Q, Huang Z, Zhu Z et al. Diagnostic Value of Urine Cytology in Bladder Cancer. A Meta-Analysis. *Anal Quant Cytopathol Histopathol*; 2016; 38(1):38–44.
32. van Rhijn BWG, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine Markers for Bladder Cancer Surveillance: A Systematic Review. *Eur Urol*; 2005; 47(6):736–48. doi: 10.1016/j.eururo.2005.03.014.
33. Larkins MC, Thombare A. Point-of-Care Testing; 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592387/>.
34. Gontero (Chair) P, Birtle A, Compérat E et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS), chapter: diagnosis. European Association of Urology; 2025. URL: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer/chapter/diagnosis>.
35. Holzbeierlein JM, Bixler BR, Buckley DI et al. Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline: 2024 Amendment. *J Urol*; 2024; 211(4):533–8. doi: 10.1097/JU.0000000000003846.
36. U.S. Food & Drug Administration. Premarket Approval (PMA): NMP22 BladderChek Test; 2025. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpma/pma.cfm?id=P940035>.
37. Abbott. NMP22 Bladderchek: Gebrauchsanweisung; 2021.
38. Barton Grossmann H, Messing E, Soloway M et al. Detection of Bladder Cancer Using a Point-of-Care Proteomic Assay. *Journal of the American Medical Association*; 2015; 293(7):810–6.
39. Ecke TH. Tumormarker beim Blasentumor: Aussichten für den klinischen Alltag / Tumor markers for bladder cancer: outlook for routine use. *Laboratoriums Medizin*; 2010; 34(2):77–86. doi: 10.1515/jlm.2010.021.
40. Soloway MS, Briggman V, Carpinito GA et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol*; 1996; 156(2 Pt 1):363–7. doi: 10.1097/00005392-199608000-00008.
41. Bangma CH, Loeb S, Busstra M et al. Outcomes of a bladder cancer screening program using home hematuria testing and molecular markers. *Eur Urol*; 2013; 64(1):41–7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.02.036.
42. Pesch B, Taeger D, Johnen G et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health*; 2014; 87(7):715–24. doi: 10.1007/s00420-013-0916-3.

43. Polymedco, Inc. BTA stat: Gebrauchsanweisung; 2012.
44. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat Test. *Urology*; 1997; 50(3):349–53. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00292-6.
45. Guo A, Wang X, Gao L, Shi J, Sun C, Wan Z. Bladder tumour antigen (BTA stat) test compared to the urine cytology in the diagnosis of bladder cancer: A meta-analysis. *Can Urol Assoc J*; 2014; 8(5-6):E347-52. doi: 10.5489/cuaj.1668.
46. HITADO GmbH. BTA stat Produktseite. URL: <https://www.hitado.de/btastat/hi-308-37050602>.
47. U.S. Food & Drug Administration. Premarket Notification BTA stat; 1997. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPMN/pmn.cfm?ID=k974845>.
48. Concile GmbH. Produktwebsite CancerCheck UBC rapid. URL: <https://www.concile.de/products/ubc-rapid>.
49. IDL Biotech. UBC rapid: Gebrauchsanweisung; 2016.
50. Hofmann T, Riesenberger R, Buchner A, Zimmermann W, Hofstetter A, Oberneder R. Disseminated tumor cells in bone marrow of patients with transitional cell carcinoma: immunocytochemical detection and correlation with established prognostic indicators. *Journal of Urology*; 2003; 169(4):1303–7. doi: 10.1097/01.ju.0000054917.31718.cd.
51. Sánchez-Carbayo M, Herrero E, Megías J, Mira A, Soria F. Initial evaluation of the new urinary bladder cancer rapid test in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*; 1999; 54(4):656–61. doi: 10.1016/s0090-4295(99)00195-8.
52. Ritter R, Hennenlotter J, Kühs U et al. Evaluation of a new quantitative point-of-care test platform for urine-based detection of bladder cancer. *Urol Oncol*; 2014; 32(3):337–44. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.09.024.
53. Gressner AM, Arndt T. *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2019. (Springer Reference Medizin).
54. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: the quest to develop a standardized terminology. *J Am Soc Cytopathol*; 2016; 5(3):177–88. doi: 10.1016/j.jasc.2016.04.005.
55. Strittmatter F, Buchner A, Karl A et al. Individual learning curve reduces the clinical value of urinary cytology. *Clin Genitourin Cancer*; 2011; 9(1):22–6. doi: 10.1016/j.clgc.2011.05.007.
56. Bokhof B, Khil L, Urbschat I et al. Zeitliche Entwicklung der Programmsensitivität des deutschen Mammographie-Screening-Programms in Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 2018; 61(12):1517–27. doi: 10.1007/s00103-018-2843-7.

57. Ecke TH, Meisl CJ, Schlomm T et al. BTA stat®, NMP22® BladderChek®, UBC® Rapid Test, and CancerCheck® UBC® rapid VISUAL as urinary marker for bladder cancer: Final results of a German multicenter study. *Urol Oncol*; 2023; 41(12):484.e17-484.e26. doi: 10.1016/j.urolonc.2023.06.013.
58. Raitanen MP, Marttila T, Kaasinen E, Rintala E, Aine R, Tammela TL. Sensitivity of human complement factor H related protein (BTA stat) test and voided urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. *Journal of Urology*; 2000; 163(6):1689–92.
59. Heard JR, Mitra AP. Noninvasive Tests for Bladder Cancer Detection and Surveillance: A Systematic Review of Commercially Available Assays. *Bladder Cancer*; 2024; 10(1):71–81. doi: 10.3233/BLC-230096.
60. Glas AS, Roos D, Deutekom M, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Kurth KH. Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review. *J Urol*; 2003; 169(6):1975–82. doi: 10.1097/01.ju.0000067461.30468.6d.
61. Ecke TH, Meisl CJ, Schlomm T et al. Performance of urinary markers in patients with suspicious cystoscopy during follow-up of recurrent non-muscle invasive bladder cancer: BTA stat®, NMP22® BladderChek®, UBC® Rapid Test, CancerCheck® UBC® rapid VISUAL, and uromonitor® in comparison to cytology. *Urology*; 2024. doi: 10.1016/j.urology.2024.11.056.
62. Babjuk M, Kostírová M, Mudra K et al. Qualitative and quantitative detection of urinary human complement factor H-related protein (BTA stat and BTA TRAK) and fragments of cytokeratins 8, 18 (UBC rapid and UBC IRMA) as markers for transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Ur ol*; 2002; 41(1):34–9. doi: 10.1016/s0302-2838(01)00015-x.

11. Danksagung

Zahlreiche Personen haben mich bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt. Für diese vielfältige und wertvolle Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Friedhelm Wawroschek, Direktor der Universitätsklinik für Urologie der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg. Er hat die Entstehung dieser Arbeit durch seine wissenschaftliche Weitsicht, konstruktive Kritik und die stetige Bereitschaft zum Austausch maßgeblich geprägt. Seine engagierte Beteiligung an der Konzeption dieser Studie sowie seine hilfsbereite und verlässliche Betreuung waren von unschätzbarem Wert.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Alexander Winter, geschäftsführender Oberarzt der Universitätsklinik für Urologie sowie stellvertretender Leiter und Koordinator des Prostatakarzinomzentrums der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, für die intensive Begleitung dieser Arbeit. Ich bin dankbar für seine Unterstützung bei der Planung der Studie, die vielen fachlichen Impulse und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Ehefrau, die mich während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Dissertation nicht nur mit unerschütterlicher Motivation und Geduld begleitet hat, sondern auch durch ihre mehrfachen, aufmerksamen Durchsichten und ihren wertvollen Input entscheidend zum Gelingen beigetragen hat. Ihre Unterstützung war weit mehr als selbstverständlich – sie war essenziell.

Ebenso danke ich meinen Eltern und meiner Familie, deren liebevolle Fürsorge, ständige Ermutigung und tatkräftige Hilfe mir nicht nur das Medizinstudium, sondern auch die Anfertigung dieser Dissertation ermöglicht haben.

12. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre, dass ich die der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel “Biomarker in der Diagnostik des Urothelkarzinoms der Harnblase. Die Genauigkeit der POC-Tests BTA stat, NMP22, UBC rapid und UBC rapid visual im Vergleich zum Standard Urinzytologie“ in der Universitätsklinik für Urologie, Klinikum Oldenburg, unter Betreuung von Prof. Dr. med. Alexander Winter und Univ.-Prof. Dr. med. Friedhelm Wawroschek ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsverfahren ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Weiterhin versichere ich, dass ich den beantragten Titel bisher noch nicht erworben habe.

Ich erkläre, dass die Leitlinien guter wissenschaftlicher Praxis der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg von mir befolgt wurden.

Ich erkläre zudem, dass der Inhalt der Dissertation nicht schon überwiegend für eine eigene Bachelor-, Master-, Diplom- oder ähnliche Prüfungsleistung verwendet wurde.

Neuss, den 23.09.2025

13. Erklärung

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden klinische Untersuchungen an menschlichem Material durchgeführt sowie personenbezogene Daten erhoben und verarbeitet. Die Durchführung dieser Studie erfolgte unter Beachtung der geltenden ethischen und datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg liegt vor (Az.: 2018.118)

Die Erhebung, Verarbeitung und Auswertung der Daten erfolgten ausschließlich in pseudonymisierter Form. Die Identität der betroffenen Personen war zu keinem Zeitpunkt für die auswertenden Personen nachvollziehbar.

Diese Erklärung erfolgt gemäß den Vorgaben der Promotionsordnung der (Fakultät VI/ Carl von Ossietzky Universität Oldenburg).

David Kleiner, Neuss, 23.09.2025

