

Leitlinienreport S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms

Version 3.0 – März 2025
AWMF-Registernummer: 032/038OL

Leitlinienreport

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zum Leitlinienreport.....	5
1.1.	Autoren des Leitlinienreports	5
1.2.	Herausgeber	5
1.3.	Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie.....	5
1.4.	Finanzierung der Leitlinie.....	5
1.5.	Kontakt	5
1.6.	Zitierweise des Leitlinienreports	5
1.7.	Weitere Dokumente zur Leitlinie.....	6
1.8.	Abkürzungsverzeichnis.....	7
2.	Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie	8
2.1.	Zielsetzung und Adressaten	8
2.2.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	8
3.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe.....	9
3.1.	Koordination und Redaktion.....	9
3.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren.....	9
3.3.	Patientenbeteiligung	12
3.4.	Methodische Begleitung	12
3.5.	Arbeitsgruppen.....	12
4.	Fragestellungen und Gliederung	16
5.	Methodisches Vorgehen	18
5.1.	Leitlinienadaptation	18
5.2.	Systematische Recherchen	22
5.2.1.	Bewertung des Risikos für Bias	22
5.2.2.	AG 3 Diagnostik und Stadieneinteilung	23
5.2.3.	AG 7 Systemtherapie.....	26

5.2.4.	AG 8 Rehabilitation, Lebensqualität, Nachsorge, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin	31
5.3.	Schema der Evidenzklassifikation	32
5.4.	Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung	33
5.4.1.	Schema der Empfehlungsgraduierung	33
5.4.2.	Festlegung des Empfehlungsgrades	33
5.4.3.	Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz	33
6.	Änderungen in der Version 3.0	35
7.	Reviewverfahren und Verabschiedung	35
8.	Unabhängigkeit und Darlegung von Interessen	35
9.	Verbreitung und Implementierung	36
10.	Evidenztabelle	37
10.1.	Leitliniensynopse Marker	37
10.2.	Leitliniensynopse Urinzytologie.....	43
10.3.	Systematische Reviews Marker	52
10.4.	Systematische Reviews und Primärstudien MRT	76
10.5.	Systematische Reviews und Primärstudien Adjuvante Radio(chemo)therapie.....	108
10.6.	Primärstudien Neoadjuvante Radio(chemo)therapie	115
10.7.	Primärstudien Marker neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemo- und/ oder Immuntherapie	118
10.8.	Primärstudien adjuvante Immuntherapie nach radikaler Zystektomie	2
10.9.	Primärstudien Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie	7
10.10.	Primärstudien neoadjuvanten Chemotherapie vor radikaler Zystektomi	9
10.11.	Leitlinienadaptation neoadjuvante Radio(chemo)therapie	15
10.12.	Leitlinienadaptation adjuvante Radio(chemo)therapie	17
11.	Abbildungsverzeichnis	19
12.	Tabellenverzeichnis	19

13.	Anlagen	20
13.1.	Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 2021–2023.....	20
13.2.	Ergebnisse der Konsultationsphase	38
14.	Literatur.....	42

1. Informationen zum Leitlinienreport

Dieser Leitlinienreport dient der methodischen Ergänzung der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms, Version 3.0, AWMF-Registrierungsnummer 032/038OL.

1.1. Autoren des Leitlinienreports

Autorinnen des Leitlinienreports sind Dr. Julia Lackner und Heidrun Rexer. Frau Dr. Lackner ist Mitarbeiterin von UroEvidence bei der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Berlin, Frau Rexer betreut das Leitliniensekretariat.

1.2. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.3. Federführende Fachgesellschaft(en) der Leitlinie



Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)



Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) vertreten durch die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom (IABC)

1.4. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.5. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.6. Zitierweise des Leitlinienreports

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Leitlinienreport S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“ Leitlinienreport Version 3.0, 2025, AWMF Registernummer: 032/038OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>; (Zugriff am TT.MM.JJJJ)

1.7. Weitere Dokumente zur Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um den Leitlinienreport zur S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms“. Neben dem vorliegenden Leitlinienreport und der Langversion der Leitlinie liegen folgende ergänzende Dokumente vor:

- Kurzversion der Leitlinie
- Foliensatz
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Evidenztabellen

Alle Dokumente zur Leitlinie sind über die folgenden Seiten zugänglich:

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>)
- AWMF (www.awmf.org)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Frühere Versionen der Leitlinie sowie deren Zusatzdokumente (Leitlinienreport, Evidenztabellen, ggf. Evidenzberichte) können im [Leitlinienarchiv](#) eingesehen werden.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



•

1.8. Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AG	Arbeitsgruppe
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CIS	Carcinoma In Situ
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe e. V.
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (<i>Fibroblast Growth Factor Receptor</i>)
MRT	Magnetresonanztomographie
NMIBC	Nicht-muskelinvasive Karzinome der Harnblase (<i>Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer</i>)
NOS	<i>Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale</i>
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RoB	Risiko von Bias (<i>Risk of Bias</i>)
TUR-BT	Transurethralen Resektion des Blasen Tumors

2. Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie

2.1. Zielsetzung und Adressaten

Die Ziele der S3-Leitlinie sowie die Adressaten sind in der Langversion der Leitlinie beschrieben.

2.2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird bis März 2030 festgelegt. Da derzeit die Aktualisierung weiterer Kapitel der Leitlinie in Arbeit ist, kann dringender Änderungsbedarf jederzeit integriert werden.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an folgende Adresse gesendet werden: harnblasenkarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de.

3. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

3.1. Koordination und Redaktion

- Leitlinienkoordinatoren: Prof. Dr. Margitta Retz, Prof. Dr. Günter Niegisch, Prof. Dr. Jürgen Gschwend, PD Dr. Philipp Maisch
- Wissenschaftliche Recherchen & Analysen: Dr. Stefanie Schmidt, Dr. Julia Lackner (UroEvidence)
- Leitliniensekretariat: Heidrun Rexer (MeckEvidence)

Unter Berücksichtigung des AWMF-Regelwerkes für die Erstellung von Leitlinien und in enger Rücksprache mit dem Leitlinienprogramm Onkologie war es die Aufgaben der Leitlinienkoordinatoren fristgerecht den Projektplan für die Erstellung einer S3-Leitlinie durchzuführen [1]. Dies beinhaltet die Erstellung der Anträge auf Förderung, Erstellung eines Zeitplans, Einstellung und Schulung von Mitarbeitern, Kontaktaufnahme zu den beteiligten Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und Organisationen sowie deren Vertretern, Organisation und Verwaltung des Förderbudgets, Einholung von Angeboten externer Anbieter, Vergabe an und Vertragsabschlüsse mit externen Anbietern, die Organisation von Leitlinienkonferenzen, des Arbeitsgruppen (AG)-Leiter-Treffens, Telefonkonferenzen zur Koordination und (Vor-)Abstimmung auf Arbeitsgruppenebene, Generierung und Aufarbeitung sowie Bewertung der Evidenz, inhaltliche Vor- und Nacharbeit von Statements/Empfehlungen und Hintergrundtexten, Erinnerungsfunktion bezüglich Abgabefristen, Kompensation von ausscheidenden Leitliniengruppenmitgliedern, Zusammenführung, Formatierung und redaktionelle Korrektur der einzelnen Textbausteine, Erstellung des Leitlinienreports.

3.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Autoren

Die Einbeziehung aller relevanten Interessengruppen und Organisationen in die Leitliniengruppe erfolgte durch die Leitlinienkoordinatoren in Zusammenarbeit mit dem OL-Office. Alle Interessensgruppen wurden aufgefordert, Mandatsträger zu benennen. Die Auswahl der Mandatsträger erfolgte ausschließlich über die jeweiligen Interessensverbände. Mandatsträger waren in den Konsensuskonferenzen stimmberechtigt.

Im Zuge des Kick-off-Meetings am 04.05.2021 wurde unter dem Aspekt der Multidisziplinarität die Repräsentativität überprüft und für ausreichend empfunden.

Die Leitliniengruppe war multidisziplinär und multiprofessionell unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern zusammengesetzt. An dem Prozess der Leitlinienerstellung waren insgesamt 35 Fachgesellschaften mit 43 Mandatsträgern und zwei Nicht-Mandatsträgern beteiligt. Alle Autoren waren seit dem Kick-off-Meeting bis zur Publikation der Leitlinie in der Leitliniengruppe aktiv. Alle beteiligten Personen und Organisationen, die an der Aktualisierung der Leitlinie beteiligt waren, sind in der Langversion aufgeführt.

Die methodische Aufarbeitung der Evidenz inkl. Literaturrecherchen erfolgte durch Frau Dr. Julia Lackner, UroEvidence.

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen der DKG e. V. (AET)	PD Dr. Reiner Caspari
Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie der DKG e.V. (AIO)	Prof. Dr. Maike de Wit
Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie der DKG e. V. (AOP)	Prof. Dr. Arndt Hartmann
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der DKG e.V. (APM)	Prof. Dr. Utz Krug
Arbeitskreis onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Dr. Wilfried Hoffmann
Arbeitskreis onkologische Rehabilitation der DGHO e. V. (AKOR)	Prof. Dr. Oliver Rick
Arbeitsgemeinschaft Prävention und integrative Onkologie der DKG e.V. (PRiO)	Prof. Dr. Franz-Josef Prott
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der DKG e.V. (PSO)	Dr. Dominik Fugmann
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG e. V. (ARO)	Prof. Dr. Claus Rödel
Arbeitsgemeinschaft Rehabilitation urologischer und nephrologischer Erkrankungen der DGU e. V. (AKR)	PD Dr. Guido Müller
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in d. Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin der DKG e.V. (ASORS)	Dr. Wilfried Hoffmann
Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG e. V. (AUO)	Prof. Dr. Margitta Retz
Berufsverband der deutschen Pathologen e. V. (BDP)	Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke
Berufsverband der deutschen Urologen e. V. (BDU)	Dr. Bernhard Mohr
Berufsverband der Niedergelassenen Hämatologen u. Onkologen e. V. (BNHO)	Dr. Manfred Welslau
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)	Prof. Dr. Carsten Bokemeyer
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Prof. Dr. Andreas Buck
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)	Prof. Dr. Glen Kristiansen
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGPalli)	Dr. Miriam Hegemann
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)	Prof. Dr. Christian Weiss
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e. V. (DGRW)	PD Dr. Holger Hass
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Christian Bolenz Prof. Dr. Maximilian Burger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
	Prof. Dr. Georgios Gakis Prof. Dr. Jürgen Gschwend Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm Prof. Dr. Susanne Krege
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)	PD Dr. Dirk Beyersdorff
Deutscher Forschungsverbund Blasenkarzinom e. V. (DFBK)	PD Dr. Roman Nawroth
Deutscher Verband der Ergotherapeuten e. V. (DVE)	Birthe Hucke
Deutscher Verband für Physiotherapie e.V. (ZVK)	Ulla Henscher
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)	Prof. Dr. Klaus Golka
Fachgesellschaft Stoma, Kontinenz und Wunde e.V. (FgSKW)	Gabriele Gruber
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe BlasenCarcinom der DKG e.V. (IABC)	Prof. Dr. Maria de Santis Prof. Dr. Günter Niegisch Prof. Dr. Carsten-Henning Ohlmann Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege der DKG e.V. (KOK)	Kerstin Paradies
Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e.V. (ShB)	Artur Krzyzanowski (bis März 2023) Joachim Weier Dr. Edmond Schiek-Kunz (ab März 2023)
Arbeitsgemeinschaft Bildgebung in der Onkologie (ABO)	Prof. Dr. Kotzerke
Bundesverband deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)	Prof. Dr. Franz-Josef Prott
Deutsche Uro-Onkologen e.V. (D-UO) (<i>nur Qualitätsindikatoren</i>)	Dr. Rolf Eichenauer
Nicht-Mandatsträger	Prof. Dr. Dr. Martin Maurer (Radiologie) PD Dr. Philipp Maisch (Steuergruppe)

Folgende Fachgesellschaften wurden ebenfalls zur Mitarbeit eingeladen, benannten jedoch keinen Mandatsträger:

- Deutscher Verband Techn. Assistentinnen/Ass. i. d. Medizin e. V. (DVTA)
- Deutscher Pflegeverband (DPV)
- Koordinator der Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von Krebspatienten“

Der mandatierte Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) Martin Beyer beendet seine Mitarbeit bereits im Frühjahr 2021 und die DEGAM konnte keinen Nachfolger benennen.

Der mandatierte Vertreter der Arbeitsgemeinschaft erbliche Tumorerkrankungen der DKG e. V. (AET) PD Dr. Reiner Caspari legte sein Mandat bereits 2022 nieder und die AET konnte bislang keinen Nachfolger benennen.

3.3. Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von zwei Patientenvertretern erstellt.

Herr Artur Krzyzanowski (bis 2022) und Herr Dr. Edmond Schiek-Kunz (seit 2023) sowie Herr Joachim Weier waren von Beginn an in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahmen mit jeweils eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

3.4. Methodische Begleitung

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (DKG)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (DKG)
- Dr. Gregor Wenzel (DKG)

Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

- Dr. med. Monika Nothacker MPH (AWMF)

Durch externe Auftragnehmer:

- Dr. Martin Utzig (Bereich Zertifizierung der DKG)

3.5. Arbeitsgruppen

Auf dem Kick-off-Meeting wurden die von den Leitlinienkoordinatoren vorgeschlagenen AGs durch die Leitliniengruppe angenommen. Die 10 Arbeitsgruppen wurden entsprechend den inhaltlichen Kapiteln der Leitlinie definiert. Außerdem wurden Arbeitsgruppenleiter und ihre Stellvertreter für jede AG benannt und die AG-Mitglieder den Gruppen nach den Vorschlägen der Leitlinienkoordinatoren zugeteilt. Die AG-Leiter bilden zugleich die Leitliniensteuergruppe.

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe wurden bereits vor dem Kick-off-Meeting kontaktiert und haben eine Verpflichtungserklärung zur unentgeltlichen und kontinuierlichen Mitarbeit an der S3-Leitlinie Blasenkarzinom unterschrieben.

Nach dem Kick-off-Meeting wurden in den AGs Schlüsselfragen erarbeitet (s. Kapitel 4). Diese Schlüsselfragen wurden für eine systematische Evidenzaufarbeitung an UroEvidence weitergeleitet (s. Kapitel 5). UroEvidence führte systematische Suchen durch und extrahierte die identifizierte Evidenz - entsprechend der vorab definierten Schlüsselfragen - in Evidenztabellen (s. Dokument Evidenztabellen). Diese Evidenztabellen wurden dann von den AGs genutzt, um Empfehlungen/Statements sowie die zugehörigen Hintergrundtexte zu erstellen.

Tabelle 3: Arbeitsgruppen

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG 1: Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention und Früherkennung	Prof. Dr. Klaus Golka <i>Vertretung: Dr. Bernhard Mohr</i> Artur Krzyzanowski (bis 2022), Dr. Edmon Schiek-Kunz (ab 2023) PD Dr. Philipp Maisch PD Dr. Roman Nawroth Prof. Dr. Franz-Josef Prott
AG 2: Tumorklassifikation	Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke <i>Vertretung: Prof. Dr. Arndt Hartmann</i> Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm Prof. Dr. Glen Kristiansen
AG 3: Diagnostik und Stadieneinteilung	Prof. Dr. Carsten Ohlmann <i>Vertretung: PD Dr. Dirk Beyersdorff</i> Prof. Dr. Andreas Buck Prof. Dr. Maximilian Burger Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke Prof. Dr. Jörg Kotzerke Prof. Dr. Dr. Martin Maurer
AG 4: Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinoms	Prof. Dr. Georgios Gakis <i>Vertretung: Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm</i> Prof. Dr. Maximilian Burger Prof. Dr. Arndt Hartmann Joachim Weier PD Dr. Christian Weiss
AG 5: Therapie des muskel-invasiven Blasenkarzinoms	Prof. Dr. Günter Niegisch <i>Vertretung: Prof. Dr. Christian Rödel</i> Prof. Dr. Christian Bolenz Prof. Dr. Maximilian Burger Gabriele Gruber Prof. Dr. Jürgen Gschwend Prof. Dr. Franz-Josef Prott
AG 6: Harnableitung	Prof. Dr. Jürgen Gschwend <i>Vertretung: Prof. Dr. Christian Bolenz</i>

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
	Gabriele Gruber Ulla Henscher Artur Krzyzanowski (bis 2022), Dr. Edmon Schiek-Kunz (ab 2023) Kerstin Paradies
AG 7: Systemtherapie	Prof. Dr. Margitta Retz <i>Vertretung: Prof. Dr. Carsten Bokemeyer</i> <u>perioperative Systemtherapie</u> Prof. Dr. Maïke de Wit Prof. Dr. Susanne Krege Prof. Dr. Günter Niegisch <u>Palliative Systemtherapie</u> Prof. Dr. Maria de Santis Dr. Miriam Hegemann Prof. Dr. Gunhild von Amsberg Joachim Weier Dr. Manfred Welslau
AG 8: Rehabilitation, Lebensqualität, Nachsorge, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin	Prof. Dr. Oliver Rick <i>Vertretung: Dr. Miriam Hegemann</i> Prof. Dr. Maïke de Wit Dr. Dominik Fugmann Gabriele Gruber Dr. Holger Hass Dr. Wilfried Hoffmann Ulla Henscher Birthe Hucke Dr. Utz Krug PD Dr. Guido Müller Joachim Weier
AG 9: Qualitätsindikatoren	PD Dr. Philipp Maisch <i>Vertretung: Prof. Dr. Klaus Golka</i> Dr. Rolf Eichenauer

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe		
	Prof. Dr. Georgius Gakis Prof. Dr. Jürgen Gschwend Prof. Dr. Ruth Knüchel-Clarke Prof. Dr. Günter Niegisch Prof. Dr. Carsten Ohlmann Prof. Dr. Margitta Retz Prof. Dr. Oliver Rick		
AG 10: Patientenleitlinie	Prof. Dr. Prof. Dr. Dr. Dr. Prof. Dr. PD Dr. Prof. Dr. Prof. Dr. Dr.	Andreas Maike Rolf Dominik Gabriele Ulla Ruth Philipp Günter Franz-Josef Edmond Joachim	Buck de Wit Eichenauer Fugmann Gruber Henscher Knüchel-Clarke Maisch Niegisch Prott Schiek-Kunz Weier

4. Fragestellungen und Gliederung

Tabelle 4: Schlüsselfragen der Arbeitsgruppen

AG	Fragestellung	SR	LA	EK	KS
AG 3: Diagnostik und Stadieneinteilung	Ermöglicht die multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) eine Stratifizierung nach Invasivität des Harnblasentumors?	X			
	Wann und wie sollte eine Urinzytologie durchgeführt werden?		x		
	Gibt es Marker (zellgebunden oder nicht zellgebunden), die die Diagnostik und Prognose des Urothelkarzinoms (in Ergänzung zur konventionellen Zytologie) signifikant verbessern?	X	X		
AG 7: Systemtherapie - perioperativ	Kann durch den Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie vor radikaler Zystektomie das krankheitsfreie-, das tumorspezifische Überleben bzw. das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Zystektomie verbessert werden?	X	X		
	Welche Substanzen und wie viele Therapiezyklen inkl. Cisplatin Split-Dose sollen bei der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden?	X	X		
	Kann durch den Einsatz einer neoadjuvanten Immuntherapie vor radikaler Zystektomie das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Zystektomie verbessert werden?		X		
	Kann durch den Einsatz einer kombinierten neoadjuvanten Immun-Chemotherapie vor radikaler Zystektomie das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Zystektomie verbessert werden?				X
	Kann durch den Einsatz einer Antikörper-gekoppelten Chemotherapie vor radikaler Zystektomie das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Zystektomie verbessert werden?				X
	Bietet der Einsatz einer adjuvanten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie im Vergleich zur progressions-getriggerten Immun- oder Chemotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben einen Vorteil?	X	X		
	Welche Substanzen und wie viele Therapiezyklen inkl. Cisplatin Split-Dose sollen bei der Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden?	X	X		

AG	Fragestellung	SR	LA	EK	KS
	Bietet der Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie nach radikaler Zystektomie im Vergleich zur progressions-getriggerten Immun- oder Chemotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben einen Vorteil?	X			
	Bietet der Einsatz einer kombinierten adjuvanten Immun-Chemotherapie nach radikaler Zystektomie im Vergleich zur progressions-getriggerten Immun- und/oder Chemotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben einen Vorteil?				X
	Bietet der Einsatz einer adjuvanten Antikörper-gekoppelten Chemotherapie nach radikaler Zystektomie im Vergleich zur progressions-getriggerten Immun- oder Chemotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben einen Vorteil?				X
	Gibt es eine Indikation zur adjuvanten Radiotherapie zusätzlich zur adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter Zystektomie?		X		
	Können mit Hilfe von klinischen Patientencharakteristika und/oder histopathologischen Markern und/oder molekularen Biomarkern inkl. Sequenzierungspanel Patienten identifiziert werden, die von einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemo- und/oder Immuntherapie in Bezug auf das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben profitieren?	X	X		
AG 8: Rehabilitation, Lebensqualität, Nachsorge, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin	<i>Keine neuen Fragestellungen</i>				
Abkürzungen: EK = Expertenkonsens, LA = Leitlinienadaptation, KS = Registern für klinische Studien SR = Systematische Recherche					

5. Methodisches Vorgehen

5.1. Leitlinienadaptation

Hintergrund

Im ersten Schritt der Leitlinienüberarbeitung sowie in Vorbereitung für das Erstellen von Schlüsselfragen und das anstehende Kick-off-Treffen wurden internationale Leitlinien zum Thema Harnblasenkarzinom gesucht.

Werden qualitativ hochwertige Leitlinien zum Thema identifiziert, können Empfehlungen daraus adaptiert werden und in der deutschen Leitlinie Anwendung finden. Die beste-hende Evidenz zum Thema kann dann übernommen und muss nicht neu gesucht und auf-bereitet werden. In Frage kommende Leitlinien müssen dafür eine entsprechende Qualität aufweisen, wie sie im Methodenteil in diesem Report definiert sind. Daher erfolgte eine standardisierte und transparente Qualitätsbewertung für diese potenziell in Frage kom-menden sogenannten Quellleitlinien.

Methodik

Die Suche nach publizierten internationalen Leitlinien zu Diagnostik und Therapie des Harnblasenkarzinoms orientiert sich an der Methodik der Leitlinien-Suchen aus den vorherigen Versionen zu dieser S3-Leitlinie.

Für die geplante Leitlinienaktualisierung erfolgte die Suche im März 2021 über die unten genannten Datenbanken sowie über Webseiten einzelner bekannter fachspezifischer Orga-nisationen:

Bibliographische Datenbanken:

- Medline via Pubmed (<http://www.pubmed.org>)

Leitlinien-Datenbanken:

- Guidelines International Network (G-I-N) (<http://www.g-i-n.net>)
- UK National Health Service Evidence (<https://www.evidence.nhs.uk/>)

Webseiten einzelner fachübergreifender und fachspezifischer Organisationen:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) (<https://www.asco.org/>)
- American Urological Association (AUA) (<https://www.auanet.org/#>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) (<https://kce.fgov.be/de>)
- Cancer Care Ontario (CCO), Canada (<https://www.cancercare.on.ca/>)
- European Association of Urology (EAU) (EU) (<http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/>)
- European Society of Medical Oncology (ESMO) (<https://www.esmo.org/>)
- US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (<https://www.nccn.org/>)
- National Health and Medical Research Council, Australia (<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines>)
- UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (<http://www.nice.org.uk/>)
- New Zealand Guidelines Group (<http://www.nzgg.org.nz>)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (<http://www.sign.ac.uk>)

Der Suchzeitraum lag zwischen Mai 2012 und März 2021, um an den letzten Suchzeitraum der alten Leitlinienversion anzuknüpfen. Leitlinien aus 2012 wurden jedoch als veraltet angesehen, daher wurden lediglich Leitlinienpublikationen ab 2015 betrachtet. Aufgrund der Sprachbarriere wurden nur deutsch- und englischsprachige Publikationen berücksichtigt.

Je nach technischer Möglichkeit der Suchoberfläche wurden die folgenden Begriffe für die Suche genutzt:

- Blasenkarzinom, Blasenkrebs, bladder cancer, urinary bladder neoplasms
- Guideline, practice guideline, consensus development conference

Identifizierte Leitlinien wurden berücksichtigt, wenn sie alle der folgenden Kriterien einer evidenzbasierten Leitlinie erfüllten:

- Systematische Recherche nach Primär- bzw. Sekundärliteratur
- Die Mehrheit der Empfehlungen ist mit Literaturzitaten belegt
- Bei der Mehrheit der Empfehlungen ist eine Evidenz - und/oder Empfehlungseinstufung (Evidenzlevel und/oder Empfehlungsgrad) angegeben.

Wurden innerhalb des Suchzeitraums mehrere Publikationen der gleichen Leitlinie gefunden, so wurde das aktuellste Dokument ausgewählt. Es war bekannt, dass die zwei Leitlinien der EAU und die NCCN-Leitlinie nur wenige Tage nach der Suche im März 2021 aktualisiert werden. Die in der Suche gefundenen Leitlinienversionen aus dem Jahr 2020 wurden im Nachhinein durch die aktualisierten Leitlinien ausgetauscht. Somit sind jeweils die Leitlinienversionen aus dem Jahr 2021 in die Leitliniensynopse eingeflossen.

Die methodische Bewertung der Leitlinien erfolgte mittels des AGREE II-Instruments [2]. Aufgrund der hohen methodischen Exaktheit von S3-Leitlinien wurden lediglich Leitlinien berücksichtigt, welche in der Domäne 3 des AGREE-II Instruments („Genauigkeit der Leitlinienentwicklung“) einen Wert von mindestens 0,5 Punkten erreichten.

Die relevanten Informationen der eingeschlossenen Leitlinien wurden in eine Evidenztabelle extrahiert. Dabei wurden die Empfehlungen als auch die Empfehlungsstärke bzw. der Empfehlungsgrad übernommen (s. Dokument Evidenztabellen).

Die Leitlinienselektion, die Bewertung sowie die Datenextraktion wurden von einem Mitarbeiter von UroEvidence umgesetzt. Die Datenextraktion wurde von einem zweiten Mitarbeiter von UroEvidence überprüft. Bei Unklarheiten bezüglich der Leitlinienselektion oder der Datenextraktion wurde ein weiterer Mitarbeiter hinzugezogen.

Bezüglich der perioperativen Systemtherapie erfolgte eine Updaterecherche für den Zeitraum 09/2021 – 01/2024, für die anderen in der ersten Suche gefundenen Leitlinienthemen erfolgte keine Update-Recherche, da sich hier im Wortlaut der jeweiligen Leitlinien inhaltlich keine Veränderungen ergaben.

Ergebnisse

Die Recherche ergab 45 potenziell relevante Treffer (s. Abbildung 1). Nach Sichtung der Leitlinienvolltexte wurden 17 Treffer aufgrund von Duplikaten (mehrheitlich ältere Leitlinien-Versionen) und aufgrund eines falschen Publikationsformat (Editorial) ausgeschlossen. Von den verbleibenden 28 Treffern, wurden 8 im Folgenden weiter berücksichtigt.

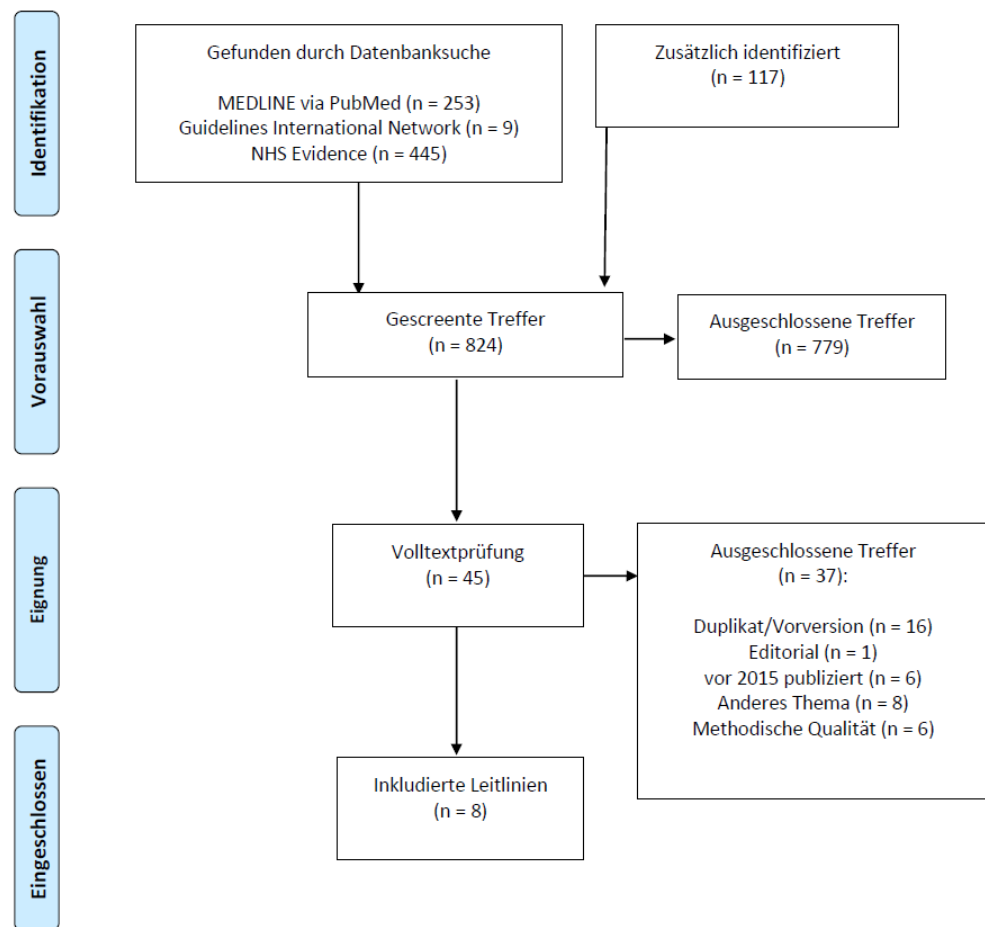


Abbildung 1: PRISMA Leitliniensuche

In Abbildung 2 sind die Bewertungen der methodischen Qualität des AGREE II-Instruments für Domäne 3 dargestellt.

Leitlinien	Kriterien (Punkte, jeweils von max. 7)								Gesamt	Standardisierter Domänenwert ¹
	Es wurde systematisch nach Evidenz gesucht.	Die Kriterien für die Auswahl der Evidenz sind eindeutig beschrieben.	Die Stärken und Schwächen der Evidenz sind eindeutig beschrieben.	Das methodische Vorgehen bei der Formulierung der Empfehlungen ist eindeutig beschrieben.	Der gesundheitliche Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken wurden bei der Formulierung der Empfehlungen berücksichtigt.	Die zugrundeliegende Evidenz kann den Empfehlungen eindeutig zugeordnet werden.	Die Leitlinie wurde vor ihrer Veröffentlichung durch externe Experten begutachtet.	Es existiert ein Verfahren zur Aktualisierung der Leitlinie.		
AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2020	6	7	7	7	7	5	7	1	47	0,81
AUA/SUO 2020	6	1	7	7	7	6	7	1	42	0,71
EAU 2021a	7	4	6	7	7	6	7	7	51	0,90
EAU 2021b	7	1	6	7	7	6	7	7	48	0,83
IBCG 2020	6	1	1	3	7	6	1	1	26	0,38
NCCN 2021	5	2	1	6	6	6	1	7	34	0,54
CUA 2019	6	1	1	6	7	5	1	1	28	0,42
EAU/ESMO 2019	1	1	4	7	7	6	1	5	32	0,50
JUA 2019	6	5	7	7	7	6	7	7	52	0,92
SEOM 2018	1	1	1	7	7	6	1	1	25	0,35
CUA 2015	6	1	1	2	7	5	1	1	24	0,33
Kamat 2015	2	1	1	1	7	6	1	1	20	0,25
NICE 2015	7	5	4	7	6	6	7	6	48	0,83
SCAN 2015	2	2	5	5	3	2	1	7	27	0,40

¹ Berechnet sich aus: (erreichte Gesamtpunktzahl – minimal mögliche Gesamtpunktzahl) / (maximal mögliche Gesamtpunktzahl – minimal mögliche Gesamtpunktzahl)

Abbildung 2: Ergebnisse der Leitlinienbewertung anhand der Domäne 3 des AGREE II-Instruments

Folgende Leitlinien konnten nach der Bewertung als Quellleitlinien herangezogen werden:

- **EAU 2021a:** Babjuk, M, Burger M, Compérat E, et al. EAU Guidelines on Non-muscle invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021.
- **EAU 2021b:** Witjes, JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021.
- **NCCN 2021:** National Comprehensive Cancer Network. (2021). Bladder Cancer (version 2.2021).
- **AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2020:** Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of Non-Metastatic Mucle-Invasive Bladder Cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO GUIDELINE (AMENDED 2020). 2020.
- **AUA/SUO 2020:** Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. The Journal of urology 2020; 196(4):1021-1029.
- **EAU/ESMO 2019:** Horwich A, Babjuk M, Bellmunt J, et al. EAU-ESMO consensus statements on the management of advanced and variant bladder cancer-an international collaborative multi-stakeholder effort: under the auspices of the EAU and ESMO Guidelines Committees. Ann Oncol. 2019;30(11):1697-1727. doi:10.1093/annonc/mdz296
- **JUA 2019:** Matsumoto H, Shiraishi K, Azuma H, et al. Clinical Practice Guidelines for Bladder Cancer 2019 update by the Japanese Urological Association: Summary of the revision. Int J Urol. 2020;27(9):702-709. doi:10.1111/iju.14281
- **NICE 2015:** National Institute for Health and Care Excellence. (2015). Bladder cancer: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2>.

5.2. Systematische Recherchen

Die Suchstrategien für die Schlüsselfragen wurde von UroEvidence erstellt und zur Evaluation der Suchbegriffe an die AG-Mitglieder gegeben. Nach der Freigabe wurde die Suchen durchgeführt und es erfolgte ein Titel-Abstract-Screening der Suchtreffer durch die AG-Mitglieder. Die ausgewählten Treffer wurden dann durch eine Mitarbeiterin von UroEvidence im Volltext gesichtet und bezüglich ihres Studiendesigns und der Fragestellung überprüft. Die einzuschließenden Referenzen wurden den Schlüsselfragen zugeordnet und in Evidenztabellen extrahiert.

5.2.1. Bewertung des Risikos für Bias

Neben der Extraktion der wichtigsten Informationen aus den eingeschlossenen Studien, wurde das Risiko für Bias durch eine Mitarbeiterin von UroEvidence bewertet.

Für die Bewertung des Risikos für Bias wurde für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) das Cochrane Risk of Bias (RoB) tool [3] und für Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien die Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) [4] verwendet. Für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurde die Bewertung mit Hilfe des ROBIS-Tools [5] vorgenommen.

Für Fallserien wurde von UroEvidence ein eigenes Instrument entwickelt, welches an die Publikation von Guo et al. (2016) angelehnt ist [6].

Das Instrument besteht aus den sieben Domänen „Studienziel“, „Studiendesign“, „Studienpopulation“, „Interventionen und Co-Interventionen“, „Endpunkte“, „Ergebnisse und Schlussfolgerungen“ sowie „Interessenkonflikte und Finanzierung“ mit zehn Fragestellungen. Insgesamt beinhaltet es 30 Items.

Für die Bewertung der Antwortmöglichkeiten wird folgendes Schema empfohlen:

- 2 Punkte für jede „ja“-Antwort
- 1 Punkt für jede „teilweise“-Antwort
- 0 Punkte für jede „nein“- oder „unklar“-Antwort

Insgesamt können maximal 20 Punkte erzielt werden. Ein Schwellenwert, welcher eine Bewertung zwischen hohem und niedrigem Risiko vornimmt, wurde nicht ermittelt.

Tabelle 5: Bewertungsinstrumente

Studiendesign	Instrument	Quelle
Fallserien	UroEvidence Tool	Guo et al. 2016
Kohortenstudien	NOS	Wells et al.
Randomisierte kontrollierte Studien	RoB Tool Cochrane	Higgins et al. 2011
Systematische Reviews und Metaanalysen	ROBIS-Tool	Whiting et al. 2016

5.2.2. AG 3 Diagnostik und Stadieneinteilung

Diese AG formulierte drei Schlüsselfragen. Eine wurde hierbei mit Hilfe einer Leitliniensynopse beantwortet.

Die Suche zur Schlüsselfrage mit der Thematik zum multiparametrischen MRT wurde am 09.05.2022 durchgeführt und umfasste einen Suchzeitraum ab 1995. Ausgeschlossen wurden Fallberichte, Briefe, Kommentare und Editorials.

Suchstrategie Cochrane Library:

#1	[mh "Urinary Bladder Neoplasms"]
#2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
#3	((("transitional cell" or bladder* or ur?t* or vesical) NEAR/3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	magnetic resonance imaging:ti,ab,kw
#6	MRI:ti,ab,kw
#7	#5 or #6
#8	(multiparametric or biparametric):ti,ab,kw
#9	#7 and #8
#10	[mh "Multiparametric Magnetic Resonance Imaging"]
#11	(mpMRI or MP-MRI or bpMRI or BP-MRI):ti,ab,kw
#12	#9 or #10 or #11

Suchstrategie MEDLINE:

1	exp Urinary Bladder Neoplasms/
2	exp Carcinoma, Transitional Cell/
3	((transitional cell or bladder* or ur?t* or vesical) adj3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)).tw,kw.
4	1 or 2 or 3
5	magnetic resonance imaging.tw,kw.
6	MRI.tw,kw.
7	5 or 6
8	(multiparametric or biparametric).tw,kw.
9	7 and 8
10	exp Multiparametric Magnetic Resonance Imaging/
11	(mpMRI or MP-MRI or bpMRI or BP-MRI).tw,kw.
12	9 or 10 or 11
13	4 and 12
14	limit 13 to yr="1995 -Current"
15	limit 14 to (case reports or comment or editorial or letter)
16	14 not 15
17	limit 16 to (english or german)

Die Auswahl der Literatursuche für die Schlüsselfragen ist im folgenden PRISMA-Schema dargestellt (s. Abbildung):

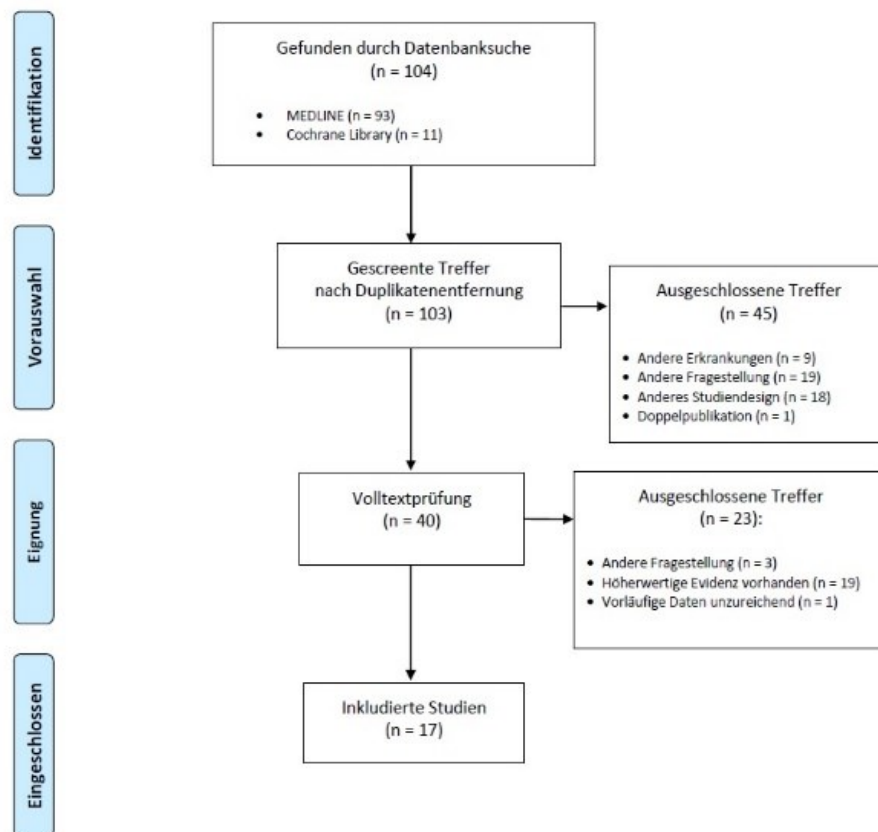


Abbildung 1: Prisma zur Suchfrage multiparametrisches MRT

Die Suche zur Schlüsselfrage: „Gibt es Marker (zellgebunden oder nicht zellgebunden), die die Diagnostik und Prognose des Urothelkarzinoms (in Ergänzung zur konventionellen Zytologie) signifikant verbessern?“ wurde sowohl per Leitliniensynopse als auch per systematischer Suche beantwortet. Um die aktuellste und hochwertigste Evidenz zu identifizieren, wurde der Suchzeitraum ergänzend zu den Leitlinien gewählt (ab 2021) und nur systematische Übersichtsarbeiten eingeschlossen. Das Suchdatum war der 6. Januar 2023.

Suchstrategie Cochrane Library:

#1	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
#2	[mh "Urinary Bladder Neoplasms"]
#3	((("transitional cell" or bladder* or ur?t* or vesical) NEAR/3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3

Suchstrategie MEDLINE:

1	exp Carcinoma, Transitional Cell/
2	exp Urinary Bladder Neoplasms/
3	((("transitional cell" or bladder* or ur?t* or vesical) adj3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)):tw,kw.
4	1 or 2 or 3
5	((("urinary or urine) adj2 (biomarker* or marker* or cytology)):tw,kf.

6	exp Cell Biology/
7	exp Biomarkers/
8	exp Urine/
9	6 or 7
10	8 and 9
11	urological evaluation.tw,kw.
12	5 or 10 or 11
13	diagnos*.tw,kw.
14	hematuria.tw,kf.
15	exp Hematuria/
16	dysur*.tw,kw.
17	exp "Sensitivity and Specificity"/
19	Sensitivity.tw,kw.
20	bladder washing.tw,kw.
21	Paris System.tw,kw.
22	barbotage.tw,kw.
23	biomarker*.tw,kw.
24	exp Biomarkers, Tumor/
25	((cellular or noncellular or non-cellular) adj1 (marker* or biomarker*)).tw,kf.
26	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25
27	4 and 12 and 26
28	exp animals/ not humans/
29	27 not 28
30	limit 29 to (case reports or comment or editorial or letter)
31	29 not 30
32	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
33	31 and 32
34	limit 33 to yr="2021 -Current"

Die Auswahl der Literatursuche für die Schlüsselfragen ist im folgenden PRISMA-Schema dargestellt (s. Abbildung):

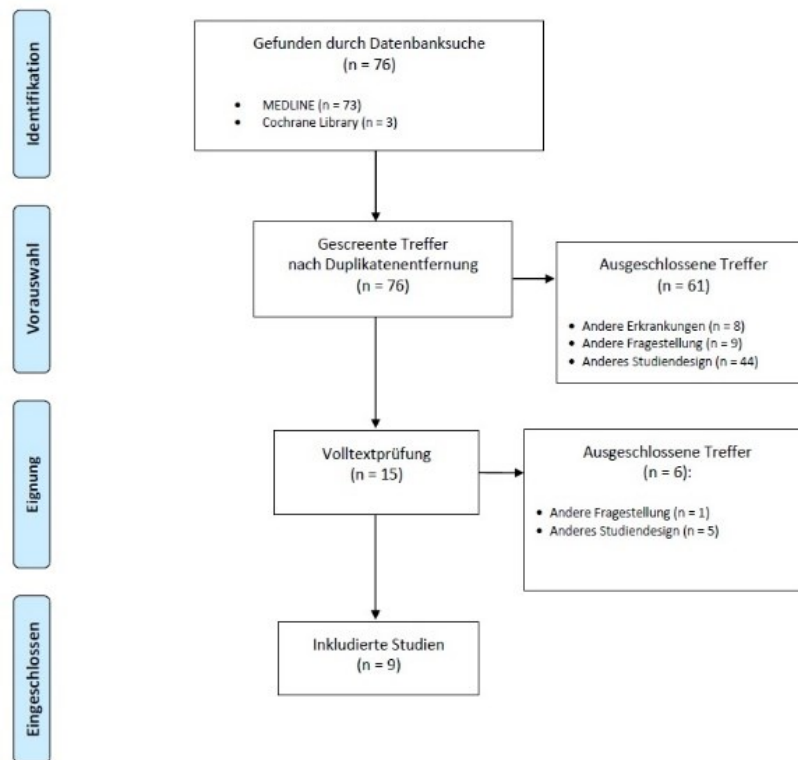


Abbildung 2: Prisma zur Suchfrage zu Urinmarkern

5.2.3. AG 7 Systemtherapie

Für die Systemtherapie wurden 30 Schlüsselfragen formuliert. Von diesen sollten 10 ausschließlich mit Hilfe von Leitlinienadaptionen und vier mit der Hilfe von Registern für klinische Studien durchgeführt werden. Es wurde eine Suchstrategie für die Schlüsselfragen zur perioperativen und palliativen Systemtherapie und eine für die neoadjuvante und adjuvante Radio(chemo)therapie entwickelt.

Die Suchen für die *de novo*-Recherchen zu den palliativen und perioperativen Fragestellungen wurden am 14.09.2021 mit einem Suchzeitraum von 01.01.2021-14.09.2021 durchgeführt. Eingeschlossen wurden klinische Studien, RCTs, systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und multizentrische Kohortenstudien in englischer und deutscher Sprache. Die Suchen erfolgten in der Cochrane Library und in MEDLINE via Ovid.

Suchstrategie Cochrane Library:

#1	[mh "Urinary Bladder Neoplasms"]
#2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
#3	((("transitional cell" or bladder* or ur?t* or vesical) NEAR/3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Drug Therapy"]
#6	[mh "Immunotherapy"]
#7	[mh "Antibodies, Monoclonal"]
#8	[mh "Immune Checkpoint Inhibitors"]
#9	[mh "Immunoconjugates"]

#10	[mh "Chemotherapy, Adjuvant"]
#11	[mh "Neoadjuvant Therapy"]
#12	[mh "Adjuvants, Pharmaceutic"]
#13	[mh "Adjuvants, Immunologic"]
#14	[mh "Cisplatin"]
#15	[mh "Carboplatin"]
#16	[mh "Vascular Endothelial Growth Factors"]
#17	[mh "Immune Checkpoint Proteins"]
#18	(chemotherap* or systemic therap*):ti,ab,kw
#19	((consolidation therap*) or (targeted therap*)):ti,ab,kw
#20	maintenance therap*:ti,ab,kw
#21	immunotherap*:ti,ab,kw
#22	(antibody-drug conjugate* or Immunoconjugate*):ti,ab,kw
#23	(Immune NEAR/3 Checkpoint*):ti,ab,kw
#24	(neo-adjuvant* or neoadjuvant* or adjuvant* or (chemotherap* or immuno-therap*)):ti,ab,kw
#25	(cisplatin or carboplatin):ti,ab,kw
#26	(second-line or first-line or third-line or secondline or firstline or third-line):ti,ab,kw
#27	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26
#28	#4 and #27

Suchstrategie MEDLINE:

1	exp Urinary Bladder Neoplasms/
2	exp Carcinoma, Transitional Cell/
3	((transitional cell or bladder* or ur?t* or vesical) adj3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumo?r* or malignan* or papilloma*)):tw,kw.
4	1 or 2 or 3
5	exp Drug Therapy/
6	exp Immunotherapy/
7	exp Antibodies, Monoclonal/
8	exp Immune Checkpoint Inhibitors/
9	exp Immunoconjugates/
10	exp Chemotherapy, Adjuvant/
11	exp Neoadjuvant Therapy/
12	exp Cisplatin/
13	exp Carboplatin/
14	exp Vascular Endothelial Growth Factors/
15	exp Immune Checkpoint Proteins/
16	(chemotherap* or systemic therap*).tw,kw.
17	(consolidation therap* or targeted therap*).tw,kw.
18	maintenance therap*.tw,kw.
19	immunotherap*.tw,kw.
20	(antibody-drug conjugate* or Immunoconjugate*).tw,kw.
21	(Immune adj3 Checkpoint*).tw,kw.
22	(cisplatin or carboplatin).mp.
23	exp Adjuvants, Pharmaceutic/
24	exp Adjuvants, Immunologic/

25	(neo-adjuvant* or neoadjuvant* or adjuvant* or (chemotherap* or immuno-therap*)).tw,kw.
26	(second-line or first-line or third-line or secondline or firstline or third-line).tw,kw.
27	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26
28	4 and 27
29	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab. or Clinical Trial/ or ("phase 3" or "phase3" or p3 or "pIII" or "phase 2" or "phase2" or p2 or "pII" or "phase 1" or "phase1" or p1 or "pI" or "phase 4" or "phase4" or p4 or "pIV").ti,ab,kw.
30	meta analysis.mp,pt. or review.pt. or search*.tw.
31	29 or 30
32	28 and 31
33	exp animals/ not humans/
34	32 not 33
35	limit 34 to (english or german)
36	limit 35 to yr="2021 -Current"
37	gall bladder.ti,ab.
38	36 not 37

Durch, der Leitliniengruppe bekannte, neue und relevante Publikationen erfolgte am 23.01.2024 eine sich an den ursprünglichen Suchzeitraum anschließende Updatesuche für die Schlüsselfrage: „Welche Substanzen und wie viele Therapiezyklen inkl. Cisplatin Split-Dose sollen bei der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden?“. Um die Trefferzahlen klein zu halten, wurde eine neue Suche entwickelt. Eingeschlossen wurden nur noch RCTs und systematische Reviews in deutscher und englischer Sprache. Die Suchen erfolgten abermals in der Cochrane Library und in MEDLINE via Ovid.

Suchstrategie Cochrane Library:

#1	[mh "Urinary Bladder Neoplasms"]
#2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
#3	((("transitional cell" or bladder* or ur?t* or vesical) NEAR/3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "Drug Therapy"]
#6	chemotherap*:ti,ab,kw
#7	#5 or #6
#8	(neo-adjuvant* or neoadjuvant* or perioperativ*):ti,ab,kw
#9	#7 and #8
#10	#9 and #4

Suchstrategie MEDLINE:

1	exp Urinary Bladder Neoplasms/
2	exp Carcinoma, Transitional Cell/
3	((transitional cell or bladder* or ur?t* or vesical) adj3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)):tw,kw.

4	1 or 2 or 3
5	(exp Drug Therapy/ or chemotherap*.tw,kw.) adj2 (neo-adjuvant* or neoadjuvant* or perioperativ*).tw,kw.
6	4 and 5
7	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi?ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.
8	cochrane database of systematic reviews.jn. or search*.tw. or meta analysis.pt. or medline.tw. or systematic review.tw.
9	7 or 8
10	6 and 9
11	exp animals/ not humans/
12	10 not 11
13	limit 12 to (yr="2021 -Current" and (english or german))

Die Auswahl der Literaturauswahl für die Schlüsselfragen zur perioperativen und palliativen Systemtherapie ist im PRISMA dargestellt (s. Abbildung):

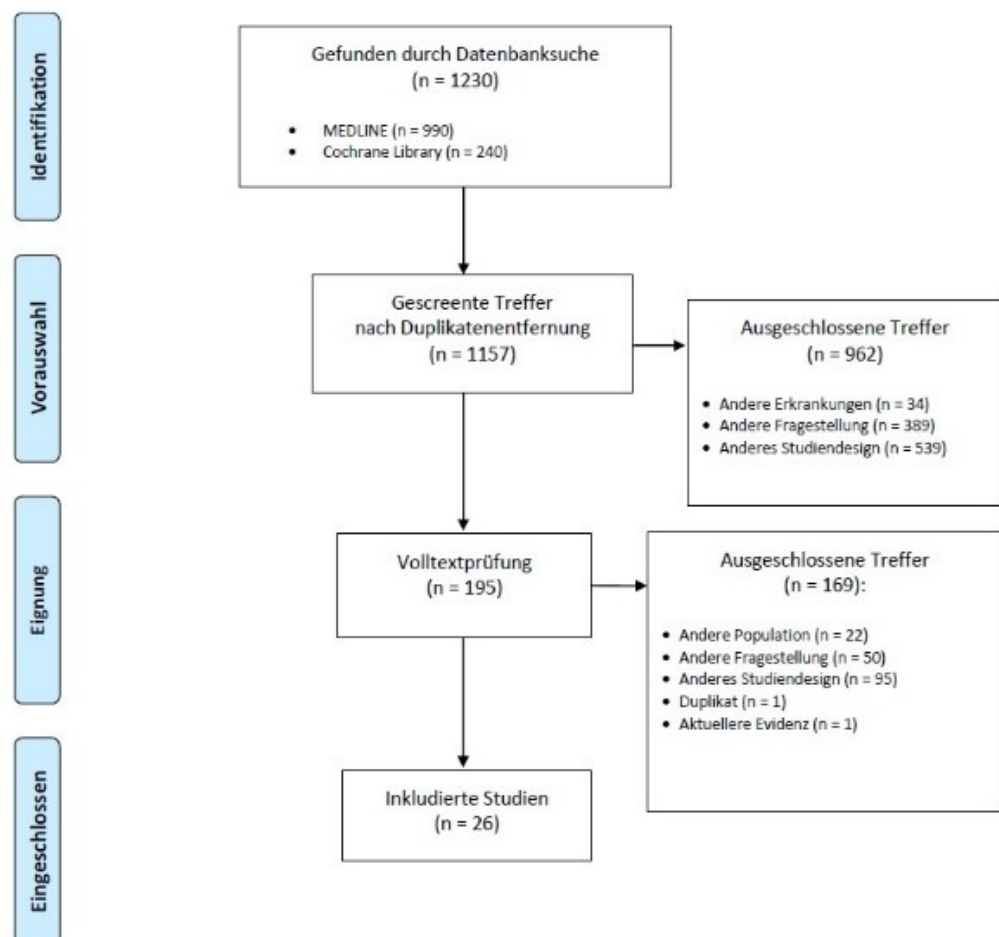


Abbildung 3: Prisma zur Suchfrage perioperative und palliative Systemtherapie

Die Suchen für die de novo-Recherchen zu den beiden Fragen zur adjuvanten und neoadjuvanten Radio(chemo)therapie erfolgte am 02.12.2021 mit einem Suchzeitraum von

01.01.2019-02.12.2021. Eingeschlossen wurden vergleichende Studien, RCTs, systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen in englischer und deutscher Sprache. Die Suchen erfolgten in der Cochrane Library und in MEDLINE via Ovid.

Suchstrategie Cochrane Library:

#1	[mh "Urinary Bladder Neoplasms"]
#2	[mh "Carcinoma, Transitional Cell"]
#3	((("transitional cell" or bladder* or ur?t* or vesical) NEAR/3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh "radiotherapy"]
#6	[mh "Combined Modality Therapy"]
#7	(modality and (therap* or treatment*)):ti,ab,kw
#8	(chemoradi* or chemo-radi* or radiochemo* or radio-chemo* or radio* or radia*):ti,ab,kw
#9	#5 or #6 or #7 or #8
#10	(neoadjuvant* or neo-adjuvant* or adjuvant* or preoperativ* or pre-operativ* or post-operativ* or postoperativ*):ti,ab,kw
#11	#9 or #10
#12	[mh "Radiotherapy, Adjuvant"]
#13	[mh "neoadjuvant therapy"]
#14	#9 and #13
#15	#11 or #12 or #14
#16	#4 and #15

Suchstrategie MEDLINE:

1	exp Urinary Bladder Neoplasms/
2	exp Carcinoma, Transitional Cell/
3	((("transitional cell" or bladder* or ur?t* or vesical) adj3 (cancer* or carcinoma* or neoplas* or tumor* or malignan* or papilloma*)).tw,kw.
4	1 or 2 or 3
5	exp Radiotherapy/
6	exp Combined Modality Therapy/
7	(modality and (therap* or treatment*)).tw,kw.
8	(chemoradi* or chemo-radi* or radiochemo* or radio-chemo* or radio* or radia*)).tw,kw.
9	5 or 6 or 7 or 8
10	(neoadjuvant* or neo-adjuvant* or adjuvant* or preoperativ* or pre-operativ* or post-operativ* or postoperativ*)).tw,kw.
11	9 and 10
12	exp Radiotherapy, Adjuvant/
13	exp Neoadjuvant Therapy/
14	9 and 13
15	11 or 12 or 14
16	4 and 15
17	exp animals/ not humans/
18	16 not 17
19	limit 18 to yr="2019 -Current"
20	limit 19 to (english or german)

21	limit 20 to (case reports or comment or editorial or letter)
22	20 not 21

Die Auswahl der Literaturauswahl für die Schlüsselfragen zur Radio(chemo)therapie ist im PRISMA dargestellt (s. Abbildung):

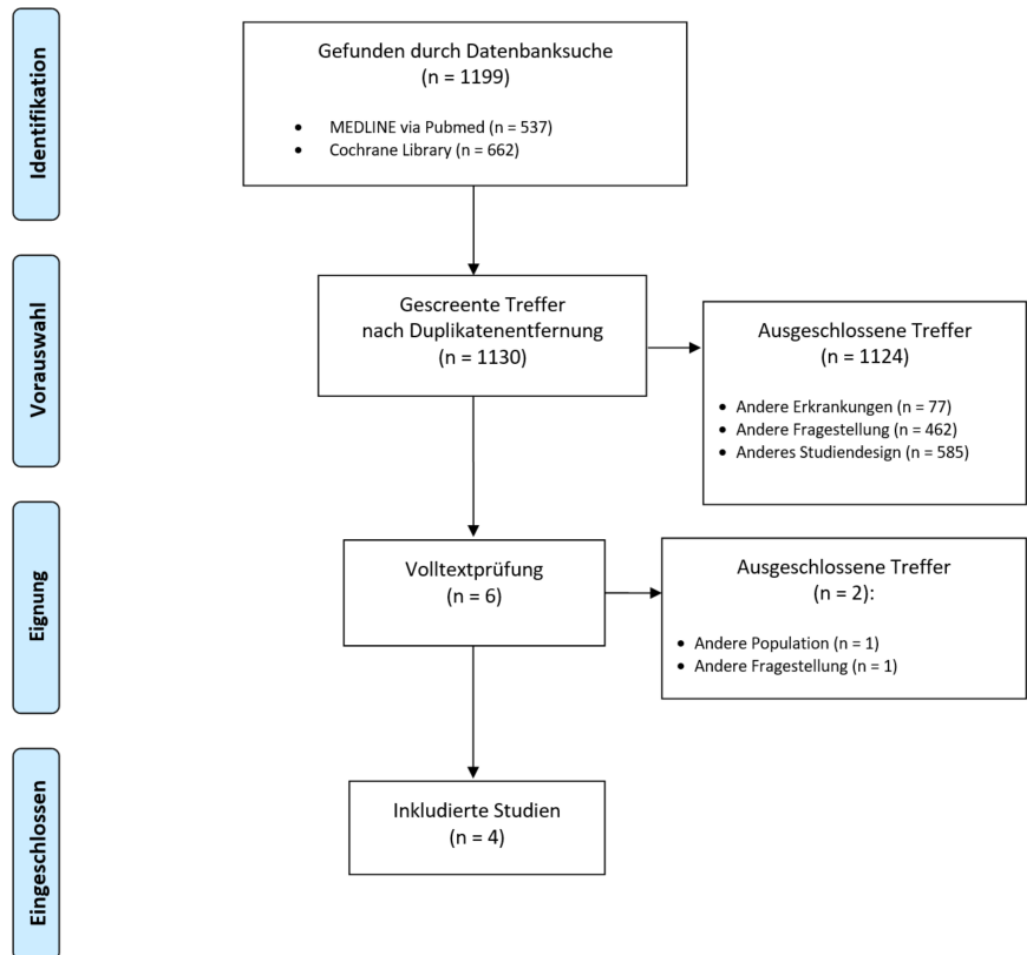


Abbildung 4: Prisma zur Suchfrage zur Radio(chemo)therapie

5.2.4. AG 8 Rehabilitation, Lebensqualität, Nachsorge, Psychosoziale Aspekte und Palliativmedizin

Für diese AG wurde keine systematische Suche durchgeführt.

5.3. Schema der Evidenzklassifikation

Es erfolgte eine Einordnung bezüglich des Evidenzlevels aller eingeschlossenen Referenzen nach den Evidenzleveln der Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012 [7]. In der Bezeichnung des Evidenzlevels der Empfehlungen und Statements wurde das jeweils höchste Evidenzlevel ausgewählt, auch wenn im Hintergrundtext mehrere Quellen mit unterschiedlichen Evidenzleveln zitiert wurden.

Empfehlungen und Statements werden nur als evidenzbasiert bezeichnet, wenn diese anhand einer Schlüsselfrage systematisch gesucht wurden. Alle anderen Empfehlungen und Statements sind als konsensbasiert einzustufen, auch wenn Literatur in den Hintergrundtexten aufgeführt ist, da diese selektiv ergänzt wurde.

Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012 [7]

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

5.4. Formulierung der Empfehlungen und formale Konsensusfindung

5.4.1. Schema der Empfehlungsgraduierung

In der Leitlinie wird zu allen Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in der Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe Tabelle 7), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 7: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

5.4.2. Festlegung des Empfehlungsgrades

Die Empfehlungen und Statements der Leitlinie wurden von den einzelnen AGs ausgearbeitet und anschließend der gesamten Leitliniengruppe vorgelegt und von dieser konsentiert.

Grundsätzlich erfolgte eine Anlehnung der evidenzbasierten Empfehlungen hinsichtlich ihres Empfehlungsgrades an die Stärke der verfügbaren Evidenz, d. h. ein hoher Evidenzgrad (z.B. Metaanalysen/systematische Übersichten von RCTs oder mehrere methodisch hochwertige RCTs) führt in der Regel auch zu einer starken Empfehlung (Empfehlungsgrad A, „soll“).

Zusätzlich wurden weitere Kriterien bei der Wahl des Empfehlungsgrades berücksichtigt. Diese konnten zu einem Abweichen der Empfehlungsstärke nach oben oder unten führen:

- Konsistenz der Studienergebnisse
- Klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken
- Nutzen-Risiko-Verhältnis
- Ethische Verpflichtungen
- Patientenpräferenzen
- Anwendbarkeit, Umsetzbarkeit in der Versorgung
-

5.4.3. Formale Konsensusverfahren und Konsensuskonferenz

Für die Verabschiedung von Empfehlungen galten die Konsensregeln gemäß AWMF Regelwerk [1].

Die formulierten Empfehlungen und Statements aller bearbeiteten Kapitel wurden in einem zweiphasigen Abstimmungsvorgang strukturiert konsentiert. Das heißt alle Empfehlungen und Statements wurden vorab via Online-Vorabstimmung abgestimmt. Die vorherige Vorabstimmung hatte zum Ziel, die Effizienz der Konsensuskonferenz zu erhöhen. Grundsätz-

lich wurden mit starkem Konsens angenommene Empfehlungen/Statements als verabschiedet gewertet, sofern keine inhaltlichen Kommentare zu diesen Empfehlungen/Statements eingingen.

Erreichten die Empfehlungen und Statements weniger als einen 95%igen Konsens, so wurden sie in der Konsensuskonferenz abgestimmt am 18. Dezember 2023 (AG 7 perioperative Therapie, AG 8) bzw. 16.04.2024 (AG 3). Auch wurden Empfehlungen und Statements > 95% Konsens besprochen, die inhaltliche Kommentare aus der Online-Abstimmung enthielten. In der Regel ging dies mit einer inhaltlichen Korrektur der Aussage und ggf. erneuter Abstimmung in der Konferenz einher. Die Konsensuskonferenz wurde durch zwei AWMF-zertifizierte Leitlinienberater (Dr. Nothacker, Dr. Follmann (18.12.2023) bzw. Dr. Nothacker, Herr Langer (16.04.2024)) moderiert; alle Verfahren der Konsensusfindung folgten dem Regelwerk „Leitlinien der AWMF“ [8] nach dem Verfahren einer strukturierten Konsensuskonferenz nach dem National Institute of Health (NIH)-Typ:

- Vorstellung des Kapitels und der Empfehlungen durch die AG-Leiter
- gegebenenfalls inhaltliche Klärung und Aufnahme von Änderungsvorschlägen
- Abstimmung aller Vorschläge
- falls kein Konsens > 75% erzielt wurde, erneute Diskussion und Abstimmung.

Alle Empfehlungen und Statements konnten im Konsens oder starken Konsens verabschiedet werden. Sonder- oder Minderheitsvoten zu bilden, als Lösung für Meinungsunterschiede, war nicht erforderlich.

Abstimmungsberechtigt waren die jeweiligen Mandatsträger (in ihrer Abwesenheit der jeweilige Stellvertreter) der Fachgesellschaften und Arbeitskreise, die Leitlinienkoordinatoren, die Patientenvertreter. Von der Abstimmung ausgeschlossen waren Methodiker und externe Experten. Für die Abstimmung wurden die Abstimmungstools des OL-Office zur Onlineabstimmung genutzt.

Tabelle 8: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

6. Änderungen in der Version 3.0

Die Kapitel 5 (Diagnostik), 9 (perioperative Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms), 11 (Rehabilitation, Lebensqualität, Psychosozial Aspekte und Palliativmedizin) sowie 12 (Nachsorge) wurden überarbeitet.

7. Reviewverfahren und Verabschiedung

Diese Leitlinie sowie der Leitlinienreport wurden nach Fertigstellung von der AWMF (Frau Dr. Nothacker, Dr. Witzel) sowie dem Leitlinienprogramm Onkologie (Dr. Follmann, Thomas Langer, Gregor Wenzel) begutachtet. Im Anschluss wurde vom 01.08.-28.08.2024 ein öffentliches Konsultationsverfahren auf der Webseite der AWMF und dem Onkologischen Leitlinienprogramm durchgeführt und parallel die formale Zustimmung der beteiligten Fachgesellschaften/Organisationen eingeholt. Die zur Konsultation eingetroffenen Kommentare wurden gesammelt und durch das Steuerungsteam (Projektleiter, Arbeitsgruppenleiter des geänderten Kapitels und das Leitliniensekretariat) geprüft sowie Vorschläge zum Umgang mit den Kommentaren erarbeitet. Kommentare, welche für die in dieser Aktualisierung nicht geänderten Kapitel betrafen, wurden für das nächste Update der Leitlinie vorgemerkt. Die eingetroffenen Kommentare und der Umgang mit diesen sind in Kapitel 12.2 dargestellt.

8. Unabhängigkeit und Darlegung von Interessen

Die Leitliniengruppe orientiert sich im Umgang mit Interessenkonflikten an den Vorgaben des AWMF-Regelwerks [1]. Für die Mitarbeit an der Leitlinie war die Offenlegung von Interessenkonfliktpotentialen zwingend, erfolgte jedoch selbstverantwortlich. Die Interessenerklärungen der Leitliniengruppenmitglieder wurden online im Portal der AWMF erhoben. Die Interessenerklärungen und der Umgang mit Interessenkonflikten wurden im Rahmen des Kick-off-Meetings diskutiert.

Die Bewertung der dokumentierten Interessenerklärungen erfolgte durch Heidrun Rexer und wurden durch die AG IKE geprüft und bestätigt. Für die Interessenerklärung von Heidrun Rexer wurde die Bewertung durch Thomas Langer vorgenommen und ebenfalls durch die AG IKE geprüft und bestätigt.

Folgende Kriterien zum Management der thematisch relevanten Interessenkonflikte wurden festgehalten:

- Als GERING wurden industrielle Drittmittelforschung und bezahlte Vorträge bis < 10.000 € pro Jahr und Firma eingeordnet.
- Als MODERAT wurden die Advisory Board Tätigkeit und bezahlte Gutachtertätigkeit eingeordnet.
- Als HOCH wurde eingestuft, wenn das Haupteinkommen aus Medizinprodukten- /Pharmaindustrie stammt oder Patent- oder Aktienbesitz vorliegt.

Konsequenzen aus bestehenden Interessenkonfliktpotentialen:

- Gering: Keine Leitungsfunktion
- Moderat: Enthaltung bei der Abstimmung zu entsprechendem Thema
- Hoch: Ausschluss aus den Beratungen zu entsprechendem Thema

Die Ergebnisse der Interessenkonflikterklärung sind in Anlage 13 dargestellt. Sofern für Personen ein moderates Interessenkonfliktpotential zum abzustimmenden Thema vorlagen, wurden diese gebeten, in der Abstimmung die entsprechenden Antwortmöglichkeiten (Zustimmung/Ablehnung/Enthaltung mit Interessenkonfliktpotential) zu nutzen.

9. **Verbreitung und Implementierung**

Die Publikation der Leitlinie erfolgt primär über die Websites des Leitlinienprogramms Onkologie und der AWMF. Darüber hinaus soll die aktualisierte Leitlinie über Kongresse und Fachzeitschriften bekannt gemacht werden. Eine Vorstellung auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) 2025 ist geplant. Weitere Kongresspräsentationen werden geplant (u.a. Deutscher Krebsskongress 2026).

10. Evidenztabellen

10.1. Leitliniensynopse Marker

Schlüsselfrage: Gibt es Marker (zellgebunden oder nicht zellgebunden), die die Diagnostik und Prognose des Urothelkarzinoms (in Ergänzung zur konventionellen Zytologie) signifikant verbessern?"

grau hinterlegt: indirekte Evidenz

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2020	Laboratory values and urine markers Following therapy for muscle-invasive bladder cancer, patients should undergo laboratory assessment at three to six month intervals for two to three years and then annually thereafter.	Expert Opinion
AUA/SUO 2020	Urine Markers after Diagnosis of Bladder Cancer - In surveillance of NMIBC, a clinician should not use urinary biomarkers in place of cystoscopic evaluation. - In a patient with a history of low-risk cancer and a normal cystoscopy, a clinician should not routinely use a urinary biomarker or cytology during surveillance.	Strong Recommendation; Evidence Strength: Grade B Expert Opinion
	In a patient with NMIBC, a clinician may use biomarkers to assess response to intravesical BCG (UroVysion® FISH) and adjudicate equivocal cytology (UroVysion® FISH and ImmunoCyt™).	Expert Opinion
EAU 2022a	Follow-up of patients after transurethral resection of the bladder for non-muscle-invasive bladder cancer <u>Recommendations</u> In patients initially diagnosed with Ta LG/G1-2 bladder cancer, use ultrasound of the bladder, and/or a urinary marker during surveillance in case cystoscopy is not possible or refused by the patient.	Weak
	Transurethral resection of the bladder, biopsies and pathology report <u>Recommendations</u>	Strong

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	- Take biopsies from abnormal-looking urothelium. Biopsies from normal-looking mucosa (mapping biopsies from the trigone, bladder dome, right, left, anterior and posterior bladder wall) are recommended if cytology or urinary molecular marker test is positive. If the equipment is available, perform fluorescence-guided (PDD) biopsies. - Take a biopsy of the prostatic urethra in cases of bladder neck tumour, if bladder carcinoma <i>in situ</i> is present or suspected, if there is positive cytology or urinary molecular marker test without evidence of tumour in the bladder, or if abnormalities of the prostatic urethra are visible. If biopsy is not performed during the initial procedure, it should be completed at the time of the second resection.	Strong
EAU 2022b	Urothelial markers <u>Summary of evidence</u> - There is insufficient evidence to use tumour mutational burden, molecular subtypes, immune or other gene expression signatures for the management of patients with urothelial cancer. Neoadjuvant therapy <u>Summary of evidence</u> - There are still no tools available to select patients who have a higher probability of benefitting from neoadjuvant chemotherapy. In the future, genetic markers in a personalised medicine setting might facilitate the selection of patients for neoadjuvant chemotherapy and differentiate responders from non-responders. Adjuvant therapy - Circulating tumour DNA holds promise as both a prognostic and predictive biomarker to guide the use of adjuvant IO for UC in patients who are at a high risk of recurrence and positive for ctDNA treated with adjuvant atezolizumab demonstrating improved outcomes compared with observation.	LoE: - LoE: - 2b
EAU/ESMO 2019	- In patients with metastatic disease, genetic profiling should never be done. - In patients with metastatic disease, always measure the LDH and/or serum albumin as general prognostic markers of patient outcome.	A priori consensus a threshold met across all three stakeholder groups. Level of consensus: 65% Agree, 16% disagree, 19% equivocal (31 voters).

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	- Before radical cystectomy or chemotherapy, the neutrophil-to-lymphocyte ratio does NOT need to be assessed. - Before prescribing a checkpoint inhibitor, tumour mutation burden always needs to be assessed. - In contrast to the first-line setting, the PDL1 biomarker is not useful for selecting patients for immunotherapy in platinum-refractory metastatic urothelial cancer. - Levels of lactate dehydrogenase and Carcinoembryonic antigen are NOT essential in the follow-up of patient with urothelial cancer to detect recurrence.	Level of consensus: 97% Agree, 4% disagree, 0% equivocal (31 voters). A priori consensus a threshold met across all three stakeholder groups. Level of consensus: 81% Agree, 4% disagree, 15% equivocal (28 voters). Level of consensus: 100% Agree (34 voters).
JUA 2019	Follow-up strategy for NMIBC <u>Low risk:</u> - Cystoscopy after 3 months. After that, cystoscopy every 6 months for 2 years. Then every year with cystoscope up to 5 years. After that, by clinical decision <u>Intermediate risk:</u> - Cystoscopy + cytology 3 months later. After that, cystoscopy + cytology every 6 months for 3 years. Thereafter, cystoscopy and cytology every year until 5 years. After that, by clinical decision <u>High risk:</u> - Cystoscopy + cytology every 3 months for 2 years. Cystoscopy + cytology every 6 months for 3–5 years. Cystoscopy + cytology every year until the 10th year. After that, by clinical decision. Urinary molecular markers are considered as appropriate. CT + CT urography every year up to 3 years, thereafter every 2 years for a total of 10 years observation	<i>LoE and recommendation level not clearly described.</i>
NCCN 2021	Follow-up <u>High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</u> - Year 1-2: Urine cytology (every 3 mo); Consider urinary urothelial tumor markers - Year 3-5: Urine cytology (every 6 mo) - Year 5-10: Urine tests annually >10 Year: as clinically indicated	All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
NICE 2015	Diagnosing and staging bladder cancer • Offer white-light-guided TURBT with one of photodynamic diagnosis, narrow-band imaging, cytology or a urinary biomarker test (such as UroVysion using fluorescence in-situ hybridization [FISH], ImmunoCyt or a nuclear matrix protein 22 [NMP22] test) to people with suspected bladder cancer. This should be carried out or supervised by a urologist experienced in TURBT. • Do not substitute urinary biomarkers for cystoscopy to investigate suspected bladder cancer or for follow-up after treatment for bladder cancer, except in the context of a clinical research study. • Do not use urinary biomarkers or cytology in addition to cystoscopy for follow-up after treatment for low-risk bladder cancer.	Moderate to high quality evidence good quality good quality

Tabelle 7: Empfehlungsgrad/Evidenzlevel (LoE)

Leitlinie	Empfehlungsgrad/LoE	Erläuterung
AUA/ASCO/ASTRO/ SUO 2020 AUA/SUO 2020	LoE A	high
	LoE B	moderate
	LoE C	low
	Strong Recommendation	directive statements that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be undertaken because net benefit or net harm is substantial
	Moderate Recommendation	directive statements that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be undertaken because net benefit or net harm is moderate
	Conditional Recommendation	non-directive statements used when the evidence indicates that there is no apparent net benefit or harm or when the balance between benefits and risks/burden is unclear.
EAU 2022a EAU 2022b	LoE	based on the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence
	Strong Recommendation	The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.
	Weak Recommendation	
EAU/ESMO 2019	Consensus	Item scored as agree (7-9) by $\geq 70\%$ of participants AND disagree (1-3) by $\leq 15\%$, OR Item scored as disagree (1-3) by $\geq 70\%$ of participants AND agree (7-9) by $\leq 15\%$.
JUA 2019	LoE A	strong (strongly confident of the estimate of effect)
	LoE B	moderate (moderately confident of the estimate of effect)
	LoE C	weak (limited confident of the estimate of effect)
	LoE D	very weak (very little confident of the estimate of effect)
	Recommendation Level 1	Strongly recommended; Recommend to "perform" or "not to perform"
	Recommendation Level 2	Weakly recommended; Propose to "perform" or "not to perform"
NCCN 2021	Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
	Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Leitlinie	Empfehlungs-grad/LoE	Erläuterung
	Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
	Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
NICE 2015	Evidence profile	For interventional questions, studies which matched the inclusion criteria were evaluated and presented using GRADE (NICE 2012; http://gradeworkinggroup.org/). Where possible this included meta-analysis and synthesis of data into a GRADE 'evidence profile'. The evidence profile shows, for each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect.

10.2. Leitliniensynopse Urinzytologie

Schlüsselfrage: Wann und wie sollte eine Urinzytologie durchgeführt werden?

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
AUA/ASCO/ASTRO/SUO 2020	Multi-modal Bladder Preserving Therapy Following completion of bladder preserving therapy, clinicians should perform regular surveillance with CT scans, cystoscopy, and urine cytology. Laboratory Values and Urine Markers Following therapy for muscle-invasive bladder cancer, patients should undergo laboratory assessment at three to six month intervals for two to three years and then annually thereafter. (Expert Opinion)	Strong Recommendation; LoE: Grade C Expert Opinion
AUA/SUO 2020	Diagnosis In a patient with a history of NMIBC with normal cystoscopy and positive cytology, a clinician should consider prostatic urethral biopsies and upper tract imaging, as well as enhanced cystoscopic techniques (blue light cystoscopy, when available), ureteroscopy, or random bladder biopsies. Urine Markers after Diagnosis of Bladder Cancer In surveillance of NMIBC, a clinician should not use urinary biomarkers in place of cystoscopic evaluation. In a patient with a history of low-risk cancer and a normal cystoscopy, a clinician should not routinely use a urinary biomarker or cytology during surveillance. In a patient with NMIBC, a clinician may use biomarkers to assess response to intravesical BCG (UroVysion® FISH) and adjudicate equivocal cytology (UroVysion® FISH and ImmunoCyt™). BCG Relapse and Salvage Regimens	Expert Opinion Strong Recommendation; Evidence Strength: Grade B Expert Opinion Expert Opinion

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	In an intermediate- or high-risk patient with persistent or recurrent disease or positive cytology following intravesical therapy, a clinician should consider performing prostatic urethral biopsy and an upper tract evaluation prior to administration of additional intravesical therapy. Risk Adjusted Surveillance and Follow-up Strategies For an intermediate-risk patient whose first surveillance cystoscopy is negative for tumor, a clinician should perform subsequent cystoscopy with cytology every 3-6 months for 2 years, then 6-12 months for years 3 and 4, and then annually thereafter. For a high-risk patient whose first surveillance cystoscopy is negative for tumor, a clinician should perform subsequent cystoscopy with cytology every three to four months for two years, then six months for years three and four, and then annually thereafter.	Conditional Recommendation; Evidence Strength: Grade C Expert Opinion Expert Opinion
EAU 2022a	Summary of evidence and guidelines for the primary assessment of non-muscle-invasive bladder cancer <u>Summary of Evidence</u> Urinary cytology has high sensitivity in high-grade tumours including carcinoma <i>in situ</i>. <u>Recommendations</u> Perform cystoscopy in patients with symptoms suggestive of bladder cancer or during surveillance. It cannot be replaced by cytology or by any other non-invasive test. Use voided urine cytology as an adjunct to cystoscopy to detect high-grade tumour. Perform cytology on at least 25 mL fresh urine or urine with adequate fixation. Morning urine is not suitable because of the frequent presence of cytolysis.	2b Strong Strong Strong

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	Use the Paris System for cytology reporting. Summary of evidence and guidelines for transurethral resection of the bladder, biopsies and pathology report <u>Recommendations</u> Take biopsies from abnormal-looking urothelium. Biopsies from normal-looking mucosa (mapping biopsies from the trigone, bladder dome, right, left, anterior and posterior bladder wall) are recommended if cytology or urinary molecular marker test is positive. If the equipment is available, perform fluorescence-guided (PDD) biopsies. Take a biopsy of the prostatic urethra in cases of bladder neck tumour, if bladder carcinoma <i>in situ</i> is present or suspected, if there is positive cytology or urinary molecular marker test without evidence of tumour in the bladder, or if abnormalities of the prostatic urethra are visible. If biopsy is not performed during the initial procedure, it should be completed at the time of the second resection. In patients with positive cytology, but negative cystoscopy, exclude an upper tract urothelial carcinoma, CIS in the bladder (by mapping biopsies or PDD-guided biopsies) and tumour in the prostatic urethra (by prostatic urethra biopsy). Summary of evidence and guidelines for follow-up of patients after transurethral resection of the bladder for non-muscle-invasive bladder cancer <u>Recommendations</u> Patients with high-risk and those with very high-risk tumours treated conservatively should undergo cystoscopy and urinary cytology at 3 months. If negative, subsequent cystoscopy and cytology should be repeated every 3 months for a period of 2 years, and every 6 months thereafter until 5 years, and then yearly.	Strong Strong Strong Strong Weak

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	Perform endoscopy under anaesthesia and bladder biopsies when office cystoscopy shows suspicious findings or if urinary cytology is positive. During follow-up in patients with positive cytology and no visible tumour in the bladder, mapping biopsies or PDD-guided biopsies (if equipment is available) and investigation of extravesical locations (CT urography, prostatic urethra biopsy) are recommended.	Strong Strong
EAU 2022b	Summary of evidence and guidelines for the primary assessment of presumably invasive bladder tumours <u>Summary of Evidence</u> Urinary cytology has high sensitivity in high-grade tumours including carcinoma <i>in situ</i>. <u>Recommendations</u> Take a biopsy of the prostatic urethra in cases of bladder neck tumour, when bladder carcinoma <i>in situ</i> is present or suspected, when there is positive cytology without evidence of tumour in the bladder, or when abnormalities of the prostatic urethra are visible.	2b Strong
EAU/ESMO 2019	After radical cystectomy with curative intent, follow-up of the urethra with cytology and/or cystoscopy is recommended in selected patients (e.g. multifocality, carcinoma <i>in situ</i> and tumour in the prostatic urethra).	Level of consensus: 88% Agree, 6% disagree, 6% equivocal (33 voters)
JUA 2019	Follow-up strategy for NMIBC <u>Low risk:</u> Cystoscopy after 3 months. After that, cystoscopy every 6 months for 2 years. Then every year with cystoscope up to 5 years. After that, by clinical decision <u>Intermediate risk:</u> Cystoscopy + cytology 3 months later. After that, cystoscopy + cytology every 6 months for 3 years. Thereafter, cystoscopy and cytology every year until 5 years. After that, by clinical decision <u>High risk:</u>	<i>LoE and recommendation level not clearly described.</i>

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	Cystoscopy + cytology every 3 months for 2 years. Cystoscopy + cytology every 6 months for 3–5 years. Cystoscopy + cytology every year until the 10th year. After that, by clinical decision. Urinary molecular markers are considered as appropriate. CT + CT urography every year up to 3 years, thereafter every 2 years for a total of 10 years observation Follow-up strategy after radical cystectomy for MIBC <u>pT2 or less and N0</u> Cytology: 1 year: Post 3, 6, and 12 months 2–3 years: every 6 months 4 years: every 12 months 5 years: every 12 months After 5 years (60 months): Cytology is used for urinary tract recurrence <u>pT3 or high or any pT N1–3</u> Cytology: 1 year: every 3 months 2–3 years: every 6 months 4 years: every 6 months 5 years: every 6 months	
NCCN 2021	Suspicion of bladder cancer Initial Evaluation: H&P; Office cystoscopy, enhanced if available consider cytology, Abdominal/pelvic imagingb that includes imaging of upper urinary tract collecting system before transurethral resection of bladder tumor, Screen for smoking Recurrent or persistent disease-follow-up Cytology positive: If initial positive cytology, consider repeating cytology test within 3 months or If repeated positive cytology: Consider selected mapping biopsies including transurethral biopsy of prostatec and	All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	Cytology of upper tract and Consider ureteroscopy and Consider enhanced cystoscopy (if available) Follow-up <u>Intermediate Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</u> Year 1: Urine cytology (3, 6, 12 mo) Year 2: Urine cytology (every 6 mo) Year 4-5: Urine tests annually Year 5-10 & >10 Year: as clinically indicated <u>High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</u> Year 1-2: Urine cytology (every 3 mo); Consider urinary urothelial tumor markers Year 3-5: Urine cytology (every 6 mo) Year 5-10: Urine tests annually >10 Year: as clinically indicated <u>Post-Cystectomy Non-Muscle Invasive Bladder Cancer</u> Year 1-2: Urine cytology (every 6-12 mo), consider urethral wash cytology every 6-12 mo 3->10 Year: Urine cytology as clinically indicated, Urethral wash cytology as clinically indicated <u>Post-Cystectomy Muscle Invasive Bladder Cancer</u> Year 1-2: Urine cytology (every 6-12 mo), consider urethral wash cytology every 6-12 mo 3->10 Year: Urine cytology as clinically indicated, Urethral wash cytology as clinically indicated <u>Post-Bladder Sparing</u> Year 1-2: Urine cytology (every 6-12 mo) 3->10 Year: Urine cytology as clinically indicated	

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
	<u>Metastatic Disease: Observation</u> urine cytology as clinically indicated	
NICE 2015	Do not offer routine urinary cytology or prolonged cystoscopic follow-up after 12 months for people with low-risk non-muscle-invasive bladder cancer. After radical cystectomy consider using a follow-up protocol that consists of: monitoring of the upper tracts for hydronephrosis, stones and cancer using imaging and glomerular filtration rate (GFR) estimation at least annually and monitoring for local and distant recurrence using CT of the abdomen, pelvis and chest, carried out together with other planned CT imaging if possible, 6, 12 and 24 months after radical cystectomy and monitoring for metabolic acidosis and B12 and folate deficiency at least annually and for men with a defunctioned urethra, urethral washing for cytology and/or urethroscopy annually for 5 years to detect urethral recurrence.	The evidence was assessed as being of low to moderate quality using GRADE The overall quality of the evidence for each outcome was low to very low as assessed with GRADE.

Empfehlungsgrad/Evidenzlevel (LoE)

Leitlinie	Empfehlungsgrad/LoE	Erläuterung
AUA/ASCO/ASTRO/ SUO 2020 AUA/SUO 2020	LoE A	high
	LoE B	moderate
	LoE C	low
	Strong Recommendation	directive statements that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be undertaken because net benefit or net harm is substantial
	Moderate Recommendation	directive statements that an action should (benefits outweigh risks/burdens) or should not (risks/burdens outweigh benefits) be undertaken because net benefit or net harm is moderate

Leitlinie	Empfehlungs-grad/LoE	Erläuterung
	Conditional Recommendation	non-directive statements used when the evidence indicates that there is no apparent net benefit or harm or when the balance between benefits and risks/burden is unclear.
EAU 2022a EAU 2022b	LoE	based on the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence
	Strong Recommendation	The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.
	Weak Recommendation	
EAU/ESMO 2019	Consensus	Item scored as agree (7–9) by $\geq 70\%$ of participants AND disagree (1–3) by $\leq 15\%$, OR Item scored as disagree (1–3) by $\geq 70\%$ of participants AND agree (7–9) by $\leq 15\%$.
JUA 2019	LoE A	strong (strongly confident of the estimate of effect)
	LoE B	moderate (moderately confident of the estimate of effect)
	LoE C	weak (limited confident of the estimate of effect)
	LoE D	very weak (very little confident of the estimate of effect)
	Recommendation Level 1	Strongly recommended; Recommend to "perform" or "not to perform"
	Recommendation Level 2	Weakly recommended; Propose to "perform" or "not to perform"
NCCN 2021	Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
	Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
	Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Leitlinie	Empfehlungs- grad/LoE	Erläuterung
	Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.
NICE 2015	Evidence profile	For interventional questions, studies which matched the inclusion criteria were evaluated and presented using GRADE (NICE 2012; http://gradeworkinggroup.org/). Where possible this included meta-analysis and synthesis of data into a GRADE 'evidence profile'. The evidence profile shows, for each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect.

10.3. Systematische Reviews Marker

Gibt es Marker (zellgebunden oder nicht zellgebunden), die die Diagnostik und Prognose des Urothelkarzinoms (in Ergänzung zur konventionellen Zytologie) signifikant verbessern?

Ergebnis: Insgesamt konnten mit Hilfe der Literatursuchen neun systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden. Es zeigte sich in allen systematischen Übersichtsarbeiten eine große Heterogenität bei den inkludierten Studien, trotzdem wurden sechs (Netzwerk)-Metaanalysen durchgeführt.

Referenz*	Studientyp Evidenz-graduierung	Teilnehmer	Marker	Referenz-test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Wang, 2022 35322590	Systematic review with meta-analysis 2-	n=12 studies n=2456 patients diagnosed with or without bladder tumors search period: 1999-2021	NMP22	urine cytology	diagnostic efficacy the diagnosis of bladder cancer	Total sensitivity NMP22: 0.79 (95% CI [0.73, 0.84]) cytology: 0.55 (95% CI [0.41, 0.69]) Total specificity NMP22: 0.59 (95% CI [0.46, 0.71]) cytology: 0.91 (95% CI [0.81, 0.96]) Positive likelihood ratio NMP22: 1.9 (95% CI [1.4, 2.6]) cytology: 5.9 (95% CI [3.3, 10.6])	no additional hand search, no complete search strategy reported, no information if efforts were made to minimise error in the data extraction and risk of bias assessment

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerk- ung
						Negative likelihood ratio NMP22: 0.35 (95% CI [0.27, 0.47]) cytology: 0.49 (95% CI [0.38, 0.64]) Diagnostic odds ratio NMP22: 5 (95% CI [3, 9]) cytology: 12 (95% CI [7, 21]) The area under the summary receiver operating characteristics curve NMP22: 0.79 (95% CI [0.75, 0.82]) cytology: 0.81 (95% CI [0.77, 0.84]) At present, NMP22 cannot replace traditional cystoscopy and urine cytology, but it can be combined to detect bladder tumors. It	<i>There is no heterogeneity caused by the threshold effect, but there is heterogeneity caused by other reasons. The meta-regression found that the heterogeneity is mainly caused by the type of experimental research included in the study and whether the population characteristics are</i>

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						plays a major role in screening, postoperative monitoring and follow-up.	<i>described in detail.</i> The authors declare no conflicts of interest. No information about funding.
Laukthina, 2021 34753702	Systematic review with network meta-analysis 2++	n=21 studies n=7330 patients with primary detection or were undergoing follow-up for recurrent disease and with detected urothelial carcinoma recurrence	Xpert bladder cancer Adxbladder Bladder EpiCheck Uromonitor Cxbladder Monitor	cystoscopy and/or histopathology	To assess the diagnostic estimates of novel commercially available urinary biomarker tests for diagnosis and surveillance of NMIBC	Pooled sensitivity <u>Xpert</u> (n=10 studies) 0.722 (95% CI 0.631; 0.798) <u>EpiCheck</u> (n=3 studies) 0.736 (95% CI 0.570; 0.855) <u>ADXbladder</u> (n=3 studies) 0.571 (95% CI 0.387; 0.737) <u>Uromonitor</u> (n=2 studies)	no additional hand search, only keyword reported <i>serious heterogeneity ($I^2 \geq 75\%$) in all analysis (expect specificity EpiCheck and Uromonitor; PPV: EpiCheck,</i>

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemer- kung
		search up to April 2021				0.931 (95% CI 0.788; 0.980) Cxbladder (n=2 stud- ies) 0.909 (95% 0.853; 0.945) Pooled specificity <u>Xpert</u> (n=10 studies) 0.763 (95% CI 0.715; 0.805) <u>EpiCheck</u> (n=3 studies) 0.8444 (95% CI 0.801; 0.879) <u>ADXbladder</u> (n=3 stud- ies) 0.618 (95% CI 0.508; 0.717) <u>Uromonitor</u> (n=2 stud- ies) 0.794 (95% CI 0.615; 0.903)	<i>Uromonitor and Cxblad- der; NPV: Xpert, Uromonitor)</i> Ekaterina Laukhtina is supported by the EUSP Scholarship of the Euro- pean Associ- ation of Urology (EAU). Keiichiro Mori is sup- ported by The Uehara Memorial Foundation. Fund- ing/Support and role of the sponsor: None.

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						<u>Cxbladder</u> (n=2 studies) 0.610 (95% CI 0.209; 0.902) Pooled positive predictive value <u>Xpert</u> (n=10 studies) 0.428 (95% CI 0.318; 0.544) <u>EpiCheck</u> (n=3 studies) 0.479 (95% CI 0.420; 0.539) <u>ADXbladder</u> (n=3 studies) 0.291 (95% CI 0.077; 0.669) <u>Uromonitor</u> (n=2 studies) 0.673 (95% CI 0.355; 0.885) <u>Cxbladder</u> (n=2 studies)	

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						0.165 (95% CI 0.089; 0.284) Pooled Negative predictive value <u>Xpert</u> (n=10 studies) 0.923 (95% CI 0.901; 0.940) <u>EpiCheck</u> (n=3 studies) 0.942 (95% CI 0.527; 0.969) <u>ADXbladder</u> (n=3 studies) 0.820 (95% CI 0.527; 0.949) <u>Uromonitor</u> (n=2 studies) 0.957 (95% CI 0.863; 0.988) <u>Cxbladder</u> (n=2 studies) 0.987 (95% CI 0.817; 0.999)	

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						Network meta-analysis Sensitivity (OR 68.2, 95% CrI 7.51–1.26e + 03), specificity (OR 0.41, 95% CrI 0.04–4.34), PPV (OR 1.31, 95% CrI 0.15–10.1), and NPV (OR 14.0, 95% CrI 3.28–116) of the Uromonitor test were significantly higher than those of any other tests for the detection of NMIBC recurrence	
Soorojebally, 2023 36592175	Systematic review 2-	patients at risk of bladder cancer and patients with risk of non-muscle invasive recurrence or progression search period: May	VisioCyt® (n=2) Xpert® Bladder (n=11) BTA stat® (n=3) BTA TRAK™ (n=0) NMP22 BC® (n=4) NMP22® BladderChek® Test (n=12) ImmunoCyt™/uCyt1+™ (n=4)	Cytology Cystoscopy	clinical validity and clinical utility of eleven urinary biomarkers for bladder cancer diagnosis and for	VisioCyt® <u>Diagnosis</u> vs. "classical" urinary cytology, Sensitivity: 84.9% vs. 43% (any grade) Sensitivity: 92.6% vs. 61.1% (high grade) Sensitivity: 77.6% vs. 26.3% (low grade) vs. Cytology/Cystoscopy	inclusion and exclusion criteria not clearly described (e. g. reference status, publication types, outcomes), short search period, only one database used,

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
		2010-March 2021	UroVysion Bladder Cancer Kit® (n=29) Cxbladder (n=9) ADXBLADDER (n=9) Urodiag® (n=2)		non-mus- cle inva- sive blad- der cancer	Specificity: 81.2% vs. 100% Xpert® Bladder <u>Diagnosis</u> vs. cytology Sensitivity: 78% vs. 44% Specificity: 84% vs. 97% <u>NMIBC surveillance</u> vs. cytology Sensitivity: 59-84% vs. 5-51% Sensitivity: 78-100% vs. 11-85% (high grade) Sensitivity: 40-77% vs. 4-13% (low grade) Specificity: comparable The test does not have any added value rela- tive to cytology. Cxbladder <u>Diagnosis</u> vs. cytology	no infor- mation if ef- forts were made to minimise er- ror in the study selec- tion, data extraction and risk of bias assess- ment, in- cluded study num- bers and characteris- tics not completely reported, no funnel plot The authors declare that they have no conflict of interest.

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						Sensitivity: 81% vs. 56% Specificity: 85% vs. 94% <u>NMIBC surveillance</u> vs. cytology Cxbladder test was superior to cytology Test seems clinically useful for the follow-up because it can reduce by about 39% the mean number of annual cystoscopies. ADXBLADDER No study compared this test directly to cystoscopy. <u>Diagnosis</u> Sensitivity: 73% Specificity: 68.4% <u>Surveillance</u> vs. cytology Sensitivity: 75.6% vs. 44.9% (low grade)	No information about funding.

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						Sensitivity: Se: 100% vs 81.8% (MIBC recurrence) Test specificity was lower than that of cytology for the detection of all recurrence types. The combination of cytology and ADXBLADDER test increases the test value. It is currently impossible to recommend this test instead of cystoscopy. Urodiag® We note the absence of comparison with urinary cytology. <u>Diagnosis</u> Sensitivity: 97.6% Specificity: 84.8% <u>Recurrence detection</u> Sensitivity: 94.5%	

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						Specificity: 75.9% Among the 68/72 cancer recurrences, were correctly predicted (93.3% in the low risk, 92.9% in the intermediate risk, and 96.6% in the high-risk group). Overall sensitivity of the evaluated biomarkers was high, but at the cost of lower specificity compared with urinary cytology any increase in the false positive rate results in an increase of unnecessary cystoscopies/other tests no biomarker can replace urinary cystoscopy or urinary cytology	

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						they might be interesting for the initial diagnosis Some biomarkers may have a clinical utility in NMIBC surveillance in patients with negative or equivocal cystoscopy or negative or atypical urinary cytology, and also in recurrence prediction, thus contributing to the decision of active surveillance in these patients.	
Aalami, 2021 33997007	Systematic review with meta-analysis 2-	n=4 studies n=656 participants (417 bladder cancer patients, 239 controls) search up to October 2020	angiogenin		diagnostic role of the angiogenin	Pooled sensitivity 0.71 (95% CI: 0.66–0.75) Pooled specificity 0.78 (95% CI: 0.73–0.81) Positive likelihood ratio 3.34 (95% CI: 2.02–5.53)	„gold standard“ of the included studies not reported, no complete search strategy reported, no information if efforts were made to minimise

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemer- kung
						Negative likelihood ratio 0.37 (95% CI: 0.32–0.44) DOR 9.99 (95% CI: 4.69–21.28)	error in the data extraction, risk of bias in the included studies not addressed <i>The I2 heterogeneity of sensitivity, specificity, likelihood ratio +, likelihood ratio -, and DOR were 20.8%, 92.1%, 82.7%, 0%, and 77.4%.</i> The authors declare that they have no conflicts of interest.

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemer- kung
							No informa- tion about funding.
Soputro, 2022 35950042	Systematic re- view with meta-analysis 2-	n=17 stud- ies patients who pre- sented with primary macro- scopic hae- maturia without prior diag- nosis of bladder cancer Median age: 59-69 y search up to Septem- ber 2020	AssureMDx (n=1) CxBladder (n=2) Bladder Tu- mour Antigen (n=4) Immuno- cyt/uCyt+ (n=4) NMP22 (n=8) UroVysion (n=2)	Cysto- scopy	diagnostic perfor- mance based on their sensitivity, specificity and diag- nostic odds ratio, as well as positive and nega- tive likeli- hood ra- tios.	AssureMDx (n=1) Sensitivity: 0.973 (95% CI 0.907-0.993) Specificity: 0.825 (95% CI 0.727-0.893) DOR: 169.714 (37.164-775.022) positive likelihood ra- tio: 5.560 (3.450- 8.961) negative likelihood ra- tio: 0.033 (0.008- 0.129) CxBladder (n=1) Sensitivity: 0.818 (95% CI 0.709-0.893) Specificity: 0.852 (95% CI 0.815-0.883) DOR: 25.911 (13.112- 51.205) positive likelihood ra- tio: 5.529 (4.279- 7.145)	no addi- tional hand search, no complete search strat- egy re- ported, no information if efforts were made to minimise error in the data extrac- tion, hetero- genitiy and risk of bias of the in- cluded stud- ies not ad- dressed, no funnel plot No infor- mation

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						negative likelihood ratio: 0.213 (0.128–0.357) Bladder Tumour Antigen (n=4) Sensitivity: 0.659 (95% CI 0.572–0.736) Specificity: 0.7 (95% CI 0.636–0.756) DOR: 4.494 (2.819–7.165) positive likelihood ratio: 2.192 (1.731–2.777) negative likelihood ratio: 0.488 (0.377–0.631) Immunocyt (n=4) Sensitivity: 0.844 (95% CI 0.805–0.876) Specificity: 0.833 (95% CI 0.815–0.850) DOR: 26.923 (19.969–36.299)	about conflict of interest and funding.

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						positive likelihood ratio: 5.048 (4.509–5.653) negative likelihood ratio: 0.188 (0.149–0.236) NMP22 (n=8) Sensitivity: 0.718 (95% CI 0.670–0.761) Specificity: 0.577 (95% CI 0.542–0.611) DOR: 3.465 (2.657–4.520) positive likelihood ratio: 1.696 (1.530–1.880) negative likelihood ratio: 0.489 (0.412–0.582) Urovysion (n=2) Sensitivity: 0.712 (95% CI 0.624–0.786) Specificity: 0.818 (95% CI 0.790–0.844) DOR: 11.135 (7.193–17.235)	

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						positive likelihood ratio: 3.920 (3.254–4.723) negative likelihood ratio: 0.352 (0.265–0.468)	
Dong, 2021 34585369	Systematic review with network meta-analysis 2-	n=58 studies n=12038 participants search date: September 30, 2020	BTA stat BTA trak fluorescence in situ hybridization NMP-22 Hyaluronidase 1 ImmunoCyt Survivin urothelial carcinoma associated-1	cytology	To identify effective urine biomarkers for bladder cancer diagnosis.	Sensitivity HYAL-1, UCA1, and survivin were the most sensitive group urine cytology was the least sensitive group Specificity Urine cytology, FISH, and HYAL-1 were the highest UCA1 was the lowest Positive predictive value Urine cytology, FISH, and HYAL-1 had the highest positive predictive value BTA group had the lowest positive predictive value	no complete search strategy reported, no information if efforts were made to minimise error in the study selection, no risk of bias assessment The authors declare that they have no competing financial interests.

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemer- kung
						Negative predictive indicators HYAL-1, UCA1, and survivin had the highest negative predictive value Urine cytology had the lowest negative predictive value Accuracy indicators HYAL-1, UCA1, and survivin had the highest accuracy Urine cytology had the lowest accuracy HYAL-1 and survivin were found to be the two most suitable urine biomarkers for bladder cancer diagnosis.	No information about funding.
Dardeer, 2021 34465950	Systematic review with meta-analysis 2-	n=4 studies n=771 participants	Apolipoprotein A1	Cystoscopy cytology	diagnostic accuracy	Pooled sensitivity 90.7% (95% CI, 87.5%–93.3%) Pooled specificity	no additional hand search, no complete

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemer- kung
		(417 blad- der cancer patients, 254 con- trols) search date: up to March 2020				90% (95% CI, 86.1%– 93%) DOR 99.424 (95% CI, 29.6– 333.96) Positive likelihood ratio 9.478 (95% CI, 4.178– 21.502) Negative likelihood ra- tio 0.100 (95% CI, 0.073– 0.138)	search strat- egy re- ported, no information if efforts were made to minimise error in the risk of bias assessment <i>serious het- erogeneity (I²≥75%) in the specific- ity analysis</i> Conflicts of interest: There are no conflicts of interest. Financial support and sponsor- ship: Nil.

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerk- ung
Hent- schel, 2021 32539176	Systematic re- view 2++	n=25 stud- ies patient with a risk of bladder cancer and bladder cancer pa- tients search date: Oc- tober 2019	single muta- tion markers marker panels	cysto- scopy histology	diagnostic accuracy of urinary mutation analysis is separately assessed for pri- mary blad- der cancer diagnosis and for follow-up of bladder cancer pa- tients	Diagnosis <u>Single-mutation mark- ers</u> sensitivity: 1–85% specificity: 84–100% <u>Marker panels</u> sensitivity: 50–94% specificity: 43–97% Follow-up <u>Single-mutation mark- ers</u> sensitivity: 0–85% specificity: 66–100% <u>Marker panels</u> sensitivity: 51–84% specificity: 66–96%	no funnel plot <i>As studies were too heterogene- ous, no quantitative analysis could be performed.</i> supported by the Wei- jerhorst Foundation R.D.M. Steenbergen has a minor- ity share in Self-screen BV, a spin-off company of Amsterdam

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemer- kung
							UMC, loca- tion VUm. J. Bosschieter, R.D.M. Steenbergen and J.A. Nieu- wenhuijzen are inven- tors on pa- tent(s) re- lated to the work.
Sciarra, 2021 34084118	Systematic re- view 2-	n=35 stud- ies n=16691 patients at risk of blad- der cancer search pe- riod: 2000- 2019	Cytology MCM5 Microsatellite UroVysion BTA stat ImmunoCyt NMP-22	cystos- copy tran- surethral bladder biopsy or resection	critically analyze and com- pare re- sults in the litera- ture of promising molecular urinary tests for the initial	Cytology (n=25 stud- ies, 14375 patients) Mean Sensitivity: 45.5±23.1 % Mean Specificity: 89.7±13.2 % Mean Negative Predic- tive Value: 82.6±16.1 % Mean Positive Predic- tive Value: 64.9±28.5 % MCM5 (n=3 studies, 2147 patients)	no complete search strat- egy re- ported, no information if efforts were made to minimise error in the risk of bias assessment, hetero- genitiy and risk of bias

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
		Mean age varied between 30.8-72.4 y America, (n=8), Asia (n=10), Europe (n=15), Oceania (n=2)			diagnosis of bladder cancer	Mean Sensitivity: 72.8±12.7 % Mean Specificity: 74.0±11.4 % Mean Negative Predictive Value: 83.0±20.0 % Mean Positive Predictive Value: 52.7±23.2 % Microsatellite (n=3 studies, 592 patients) Mean Sensitivity: 61.5±11.1 % Mean Specificity: 90.1±2.6 % Mean Negative Predictive Value: 86.9±22.2 % Mean Positive Predictive Value: 53.7±43.9 % UroVysion (n=12 studies, 5033 patients) Mean Sensitivity: 64.3±19.0 % Mean Specificity: 88.4±14.2 %	of the included studies not addressed, no funnel plot The authors declare that they have no financial conflict of interest with regard to the content of this report. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						Mean Negative Predictive Value: 72.4±24.6 % Mean Positive Predictive Value: 67.7±26.8 % BTA stat (n=6 studies, 999 patients) Mean Sensitivity: 70.2±5.8 % Mean Specificity: 77.2±6.5 % Mean Negative Predictive Value: 67.9±17.1 % Mean Positive Predictive Value: 74.8±13.1 % ImmunoCyt (n=7 studies, 4976 patients) Mean Sensitivity: 76.4±8.9 % Mean Specificity: 79.0±5.6 % Mean Negative Predictive Value: 83.4±21.4 %	profit sectors. <i>wrong search period in the abstract reported</i>

Referenz*	Studientyp Evidenz-gradu- ierung	Teilnehmer	Marker	Referenz- test	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodi- sche Bemerkung
						Mean Positive Predictive Value: 57.7±26.7 % NMP-22 (n=19 studies, 8988 patients) Mean Sensitivity: 60.1±21.0 % Mean Specificity: 80.6±13.6 % Mean Negative Predictive Value: 82.1±16.6 % Mean Positive Predictive Value: 48.0±29.5 %	

*sortiert nach letztem Suchzeitpunkt

Abbreviation

BTA	Bladder Cancer Antigen
CI	Confidence Interval
DOR	Diagnostic Odds Ratio
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
HYAL-1	Hyaluronidase 1
NMIBC	Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer
NMP22	Nuclear Matrix Protein 22
NPV	Negative Predictive Value
OR	Odds Ratio
PPV	Positive Predictive Value
UCA1	Urothelial Carcinoma Associated-1

10.4. Systematische Reviews und Primärstudien MRT

Ermöglicht die multiparametrische MRT eine Stratifizierung nach Invasionstiefe des Harnblasentumors?

Patient	Patienten mit dem V. a. ein Harnblasenkarzinom, bei denen bisher unbekannt ist, ob eine muskuläre Invasion der Harnblasenwand vorliegt und - falls diese vorliegt - wie die Eindringtiefe ist
Intervention	Multiparametrische MRT der Harnblase bzw. des Beckens
Kontrolle	eine andere bildgebende Diagnostik, TURBT oder Zystektomie
Endpunkte	Unterscheidung Invasion ja / nein / Eindringtiefe; histologisches T-Stadium als Prognosefaktor, R-Status am Resektionsrand

Ergebnis: Insgesamt konnten neun systematische Reviews zu der Fragestellung identifiziert werden. Aufgrund von ähnlichen Fragestellungen und Suchzeiträumen gibt es vermehrt Überschneidungen bei den in den Reviews inkludierten Primärstudien. Fast alle Analysen weisen eine hohe Heterogenität auf. Zusätzlich wurden in die Evidenztabelle noch acht Primärstudien extrahiert, welche in den Reviews keine Berücksichtigung gefunden haben.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Systematische Reviews*							
Feng, 2022 35181798	Sytematic review and meta- analysis 2-	n=19 co- hort stud- ies (12 ret- rospective, 7 prospec- tive) n=2900 pa- tients	VI-RADS based on mpMRI	TURBT (n=19 studies) Radical cystec- tomy (n=13 stud- ies) Partial cystectomy (n=6 studies)	Diagnostic per- formance of VI- RADS	Pooled sensitivity Score 3: 0.92 (95%CI 0.89-0.94) Score 4: 0.78 (95%CI 0.72-0.83) Pooled specificity Score 3: 0.82 (95%CI 0.76-0.87)	no keywords or search strategy re- ported serious heteroge- neity ($I^2 \geq 75\%$) in the analysis (ex- cept sensitivity analysis with score 3 $I^2 = 53.15\%$)

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		Mean/Me- dian age: 60.2-76 y Search date: Octo- ber 2021				Score 4: 0.96 (95%CI 0.93-0.97) AUC Score 3 and 4: 0.94 (95%CI 0.92-0.96) Proportion of muscle inva- sive (n=9) Sensitivity: 0.82 (0.76- 0.88) p=0.11 specificity: 0.94 (0.90- 0.97) p<0.01	The authors de- clare that they have no conflict of interest. No funding recei- ved.
Ye, 2022 35362750	System- atic re- view with meta- analysis 2++	n=17 co- hort stud- ies (11 ret- rospective, 6 prospec- tive) n=2344 pa- tients Mean age: 57.2-74 y	bpMRI (n=1041 patients) conven- tional VI- RADS based on mpMRI (n=1303 ptients)	TURBT (n=17 studies) re-TURBT (n=11 studies) radical cystectomy (n=11 studies) partial cystectomy (n=39 studies)	Diagnostic per- formance of the bpMRI and conventional VI-RADS accuracy of conventional VI-RADS	bpMRI <u>Cutoff score 3</u> (n=6) Sensitivities: 0.90 (95% CI 0.69-0.97) specificities: 0.90 (95% CI 0.81-0.95) accuracy: 0.88 (95% CI 0.81-0.93) PPV: 0.78 (95% CI 0.65- 0.87) NPV: 0.95 (95% CI 0.86- 0.99)	serious heteroge- neity ($I^2 \geq 75\%$) in the analysis (ex- cept sensitivity analysis with score 3 $I^2 = 73\%$) The authors of this manuscript declare no relationships with any compa-

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		search date: June 26, 2021				AUC: 0.95 (95% CI: 0.92–0.96) <u>Cutoff score 4</u> (n=6) Sensitivities: 0.84 (95% CI 0.78–0.88) specificities: 0.97 (95% CI 0.87–0.99) accuracy: 0.92 (95% CI: 0.85–0.96) PPV: 0.90 (95% CI: 0.65–0.98) NPV: 0.95 (95% CI: 0.89–0.98) AUC: 0.89 (95% CI: 0.86–0.91) VI-RADS <u>Cutoff score 3</u> (n=16) Sensitivities: 0.91 (95% CI 0.87–0.94) specificities: 0.86 (95% CI 0.77–0.91) accuracy: 0.87 (95% CI: 0.81–0.91)	nies whose products or services may be related to the subject matter of the article. National Science Foundation of China Youth Fund (No. 31801066)

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						PPV: 0.76 (95% CI: 0.66–0.84) NPV: 0.95 (95% CI: 0.92–0.97) AUC: 0.95 (95% CI: 0.92–0.96) <u>Cutoff score 4</u> (n=16) Sensitivities: 0.85 (95% CI 0.77–0.90) specificities: 0.93 (95% CI 0.89–0.96) accuracy: 0.88 (95% CI 0.86–0.90) PPV: 0.85 (0.76–0.91) NPV: 0.94 (0.89–0.96) AUC: 0.95 (95% CI: 0.93–0.97) bpMRI vs mpMRI <u>Cutoff score 3</u> sensitivities: p=0.15 specificity: bpMRI was significantly higher than VI-RADS (0.90 [95% CI 0.81–	

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						0.95] vs 0.86 [95% CI: 0.77–0.91], $p = 0.02$) <u>Cutoff score 4</u> sensitivities: $p=0.19$ specificity: bpMRI was significantly higher than VI-RADS (0.97 [95% CI 0.87–0.99] vs 0.93 [95% CI: 0.89–0.96], $p = 0.02$) hsROC curves showed no difference between the 95% confidence regions with cutoff scores of 3 and 4. T2 thickness (mm) <u>VI-RADS 3</u> ≤ 4 ($n=12$) Sensitivity: 0.89 (95% CI 0.85–0.94) Specifity: 0.89 (95% CI 0.82–0.95) $p=0.35$	

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						<u>VI-RADS 4</u> ≤ 4 (n=11) Sensitivity: 0.85 (95% CI 0.77–0.93) Specificity: 0.93 (95% CI 0.88–0.98) p=0.94 <u>VI-RADS 3</u> > 4 (n=3) Sensitivity: 0.92 (95% CI 0.87–0.97) Specificity: 0.73 (95% CI 0.50–0.97) p=0.35 <u>VI-RADS 4</u> > 4 (n=3) Sensitivity: 0.82 (95% CI 0.68–0.97) Specificity: 0.94 (95% CI 0.87–1.00) p=0.94	

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Del Giu- dice, 2022 35294583	System- atic re- view with meta- analysis 2-	n=20 co- hort stud- ies (16 ret- rospective, 6 prospec- tive) n=2477 pa- tients Median age: 57-74 y search date: May 26, 2021	VI-RADS based on mpMRI	TURBT (n=20 stu- dies) cystectomy (n=10 studies)	Diagnostic per- formance of VI- RADS	Pooled weighted sensitiv- ity cut-off ≥ 3: 0.87 (95% CI 0.82-0.91) cut-off ≥ 4: 0.78 (95% CI 0.74-0.81) Pooled weighted specific- ity cut-off ≥ 3: 0.86 (95% CI 0.80-0.90) cut-off ≥ 4: 0.94 (95% CI 0.91-0.96) Area under the hsROC cut-off ≥ 3: 0.93 (95% CI 0.90-0.95) cut-off ≥ 4: 0.91 (95% CI 0.88-0.93)	no search strategy reported, unclear if efforts were made to minimise error in data collection by a second author serious heteroge- neity ($I^2 \geq 75\%$) in the analysis (ex- cept sensitivity analysis with cut- off ≥ 4 $I^2 = 57\%$) Regarding the con- tent of this paper, the authors declare that they have no conflict of interest to disclose. Open access fund- ing provided by Alma Mater Studio- rum – Università di Bologna within the

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
							CRUI-CARE Agree- ment.
Jazayeri, 2022 34895996	System- atic re- view with meta- analysis 2++	n=22 co- hort stud- ies (14 ret- rospective, 8 prospec- tive) n=2576 partici- pants Mean age: 57.1-75.3 y search date: 8	VI-RADS based on mpMRI	TURBT (n=3 stud- ies) TURBT and re- TURBT/ cystec- tomy (n=18 stud- ies) Not reported (n=1 studies)	Diagnostic ac- curacy of VI- RADS value for pre- dicting MIBC	Sensitivity Score 2: 82% to 100% Score 3: 77% to 100% Score 4: 36% to 100% Score 5: 0% to 85% Pooled sensitivity VI-RADS ≥ 3 : 89% (95%CI: 87%, 91%; I ² = 48.4%) VI-RADS ≥ 4 : 77% (95%CI: 73%, 82%; I ² = 67.7%) Specificity Score 2: 9% to 89% Score 3: 44% to 97% Score 4: 74% to 100%	serious heteroge- neity (I ² $\geq$ 75%) in the analysis for pooled sensitivity and specificity ≥ 3 <i>publication bias was noted for VI- RADS ≥ 2 and ≥ 5 (P value = 0.002 with a slope coeffi- cient of -18.49 and P value < 0.001 with a slope coefficient of -25.41</i>

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		March 2021				Score 5: 5% to 100% Pooled specificity VI-RADS ≥ 3: 84% (95%CI: 80%, 87%; I² = 90.9%) VI-RADS ≥ 4: 77% (95%CI: 73%, 82%; I² = 67.7%) Accuracy cutoff 3: 0.93 (95%CI: 0.91, 0.95) cutoff 4: 0.93 (95%CI: 0.90, 0.95) AUC Score 3: 0.93 (95%CI: 0.91, 0.95) Score 4: 0.93 (95%CI: 0.90, 0.95) T2WI slice thickness (mm) <u>2&3</u> (n=4) Sensitivity: 0.93 [0.89 – 0.97] p<0.01 Specificity: 0.82 [0.72 – 0.91] p<0.01	The authors confirm that there is no conflict of interest to declare. No information about funding.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						<u>4&5</u> (n=9) Sensitivity: 0.88 [0.85 - 0.90] Specificity: 0.85 [0.80 - 0.90]	
Seguier, 2021 34457041	Systema- tic review 2-	n=20 stud- ies (3 meta-analy- sis, 12 ret- rospective studies, 5 prospective studies) n=2144 pa- tients in the cohort studies	VI-RADS based on mpMRI		evaluate the performance of the VI-RADS score	Pooled sensitivity ranged from 74.1% to 97.3% Pooled specificity ranged from 77% to 100% Retrospective studies <u>VI-RADS 2</u> (n=3) sensitivity was 100% specificity ranged from 21% to 81% <u>VI-RADS 3</u> (n=12) sensitivity ranged from 78% to 100% specificity ranged from 44% to 100%	short search pe- riod, no search strategy reported, no information if efforts were made to minimise error in data collection and risk of bias as- sessment, no fun- nel plot, biases in primary studies were not ad- dressed in the syn- thesis

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		search date: Janu- ary 2018- December 2020				<u>VI-RADS 4</u> (n=7) sensitivity ranged from 63 to 100% specificity ranged from 76% to 96% <u>VI-RADS 5</u> (n=7) sensitivity ranged from 68% to 86% specificity ranged from 95% to 99% Prospective studies <u>VI-RADS 3</u> (n=3) sensitivity ranged from 78% to 92% specificity ranged from 88% to 91% <u>VI-RADS 4</u> (n=1) sensitivity: 85.7% specificity: 86.9% <u>VI-RADS 5</u> (n=1) sensitivity: 90.2%	The authors de- clare that there is no conflict of inter- est. The authors re- ceived no financial support for the re- search, authorship, and/or publication of this article.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						specificity: 98.1% Meta-analyses <u>Woo, 2020</u> (n=6) Overall sensitivity: 83% specificity: 90% <u>Luo, 2020</u> (n=5) Overall sensitivity: 90% specificity: 86% VI-RADS 4 sensitivity: 77% specificity: 97% <u>Del Guidice, 2020</u> (n=8) able to confirm an excel- lent inter-reader agree- ment of the VI-RADS score to discriminate MIBCs from NMIBCs: mean kappa 0.83 (95% CI 0.78- 0.88)	

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Carando, 2020 33029409	Systema- tic review 2-	n=6 cohort studies n=1067 patients search date: De- cember, 2019	VI-RADS based on mpMRI		The effective- ness of mpMRI in differentiat- ing NMIBC from MIBC The effective- ness of mpMRI in avoiding second TURBT in high-risk NMIBC Potential limi- tations of the VI-RADS score	cut-off VI-RADS score of >2 sensitivity: 78–91.9% specificity: 85–91% PPV: 69–78% NPV: 88–97.1% cut-off VI-RADS score of >3 sensitivity: 77–94.6% specificity: 43.9–96.5% PPV: 51.6–86% NPV: 63.7–93% Good interobserver agree- ment was demonstrated in the evaluated studies with a κ score of 0.73– 0.89.	inclusion and ex- clusion criteria not clearly described, no search strategy reported, no efforts made to minimise error in study se- lection and data collection, no risk of bias assessment, some study charac- teristics are miss- ing (e. g. retrospec- tive/ prospective, reference stand- ard), heterogeneity not addressed The authors de- clare that they have no conflicts of in- terest. No information about funding.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Woo, 2020 32199915	System- atic re- view with meta- analysis 2++	n=6 stud- ies (4 co- hort stud- ies, 2 pro- spective) n=1170 patients Mean age: 57.2–65.5 y search date: No- vember 10, 2019	VI-RADS based on mpMRI	TURBT (n=6 stud- ies) Partial cystectomy (n=2 studies) Radical cystec- tomy (n=3 stu- dies)	diagnostic per- formance of VI- RADS	Pooled sensitivity 0.83 (95% CI 0.70–0.90) Pooled specificity 0.90 (95% CI 0.83–0.95) Area under the HSROC curve 0.94 (95% CI 0.91–0.95) T2WI slice thickness (mm) <u>3</u> (n=3) Sensitivity: 0.90 (0.86– 0.95) Specificity: 0.85 (0.78–0.93) p<0.01 <u>4</u> (n=2) Sensitivity: 0.84 (0.77– 0.90) Specificity: 0.96 (0.93–1.00) p<0.01	serious heteroge- neity ($I^2 \geq 75\%$) for sensitvity and spec- ificity <i>number of patients has been corrected: PMID: 34756363</i> Conflict of interest are reported in de- tail in the paper. This research was funded in part through the NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748. How- ever, all specific roles were per- formed only by au- thors, and NIH/NCI had no direct role

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
							or support in those roles.
Cornelis- sen, 2020 32721515	System- atic re- view with meta- analysis 2-	n=20 co- hort stud- ies (9 pro- spective, 8 retrospec- tive, 3 un- clear) n=1724 patients	mpMRI	TURBT (n=1 stud- ies) cystectomy or TURBT (n=10 studies) Cystectomy, cys- toscopy+biopsy or TURBT (n=1 stud- ies) cystectomy (n=5 studies) unclear (n=3 stud- ies)	What is the overall accu- racy of mpMRI in local tu- morstaging? Can mpMRI dif- ferentiate stage $\leq$ T1 from $\geq$ T2? Can mpMRI dif- ferentiate stage $\leq$ T2 from $\geq$ T3? What is the sensitivity and specificity of	Accuracy Overall (n=5): 56.0% (95% CI 49.6-62.3) T2W (n=1): 85.0% (95% CI 62.1-96.8) DCE (n=1): 64.4% (95% CI 48.8-78.1) Overstaging was reported more often than under- staging: 28.1% (95% CI 22.3-34.4) vs 18.4% (95% CI 13.6-24.1) Stage $\leq$ T1 vs stage $\geq$ T2 (n=19)	title screening were performed by 1 au- thor, no infor- mation if efforts were made in the data collection, no funnel plot serious heteroge- neity ($I^2 \geq 75\%$) The authors de- clare that they have no relevant finan- cial interests.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		Mean age: 52–72 y search date: Octo- ber 2019			mpMRI per T- stage? Can mpMRI dif- ferentiate stage T-any from pT0 after initial TURBT?	Sensitivity: 0.92 (95% CI 0.88-0.95) Specificity: 0.88 (95% CI 0.78-0.94) Stage $\leq T2$ vs stage $\geq T3$ (n=3) Sensitivity: 0.71 (95% CI 0.59-0.82) Specificity: 0.77 (95% CI 0.68-0.84) Stage T0 (n=1) Sensitivity: 0.14 (95% CI 0.02-0.43) Specificity: 0.95 (95% CI 0.90-0.98) Stage T1 (n=7) Sensitivity: 0.75 (95% CI 0.47-0.91) Specificity: 0.95 (95% CI 0.91-0.97) Stage T2 (n=3)	No information about funding.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						Sensitivity: 0.62 (95% CI 0.49-0.74) Specificity: 0.66 (95% CI 0.57-0.75) Stage T3 (n=3) Sensitivity: 0.59 (95% CI 0.43-0.74) Specificity: 0.80 (95% CI 0.72-0.86) Stage T4 (n=3) Sensitivity: 0.77 (95% CI 0.55-0.92) Specificity: 0.97 (95% CI 0.92-0.99)	
Woo, 2017 28987698	System- atic re- view with meta- analysis 2-	n=24 co- hort stud- ies (13 re- spective, 11 pro- spective) n=1774 pa- tients	VI-RADS based on mpMRI	TURBT (n=3 stud- ies) either cystectomy or TURBR (n=16 studies) cystectomy (n=4 studies) not reported (n=1 studies)	Diagnostic per- formance of $\geq$ 1.5-T MRI	Conventional + ≥ 2 func- tional (n=5) Sensitivity: 0.94 [0.89 – 1.00] Specificity: 0.95 [0.89 – 0.98] p<0.01 Using multiparametric 3-T MRI seemed to improve	no information to heterogenity in the subgroups, publi- cation bias is pre- sent (Fig. 5) There are no known conflicts of interest associated

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		Mean age: 52.1-72.1 y search date: Feb- ruary 21, 2017				both sensitivity and speci- ficity.	with this publica- tion and there has been no significant financial support for this work that could have influ- enced its outcome.
Primärstudien							
Aslan, 2022 34919161	Diagnos- tic study 2+	n=114 pa- tients 2019-2021	T2-WI DWI DCE bpMRI mpMRI	TUR-B and/or rad- ical cystectomy	accuracy and validity of the bpMRI diagnostic per- formance and agreement of readers with different expe- riences	<i>Range: results of both readers</i> T2-WI Sensitivity: 88.3-37.1% Specificity: 84.8-90.7% PPV: 60-71.7% NPV: 96.1-97.3% Accuracy: 85.3-90.6% AUC: 0.86-0.91 DWI Sensitivity: 90.3% Specificity: 95.8-99.1% PPV: 84.3-96.5% NPV: 96.6-97.5% Accuracy: 94-97.3% AUC: 0.91-0.95	consecutive recruit- ment unclear, un- clear if TURBT/cys- tectomy results were interpreted without knowledge of the results of magnet resonance images No funding was re- ceived for this study. The authors de- clare that they have no conflict of

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						DCE Sensitivity: 87.1-89.7% Specificity: 90.7-97.4% PPV: 71.7-90.3% NPV: 97.3-97.4% Accuracy: 90.6-96% AUC: 0.91-0.94 bpMRI Sensitivity: 87.1-90.3% Specificity: 91.6-96.6% PPV: 87.1-96.5% NPV: 97.5-96.6% Accuracy: 91.3-96% AUC: 0.92-0.95 mpMRI Sensitivity: 90.3-93.5% Specificity: 99.1-96.6% PPV: 73.6-87.8% NPV: 97.3-98.2% Accuracy: 94.6-97.3% AUC: 0.92-0.95	interest.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						No significant differences were shown in diagnostic performance for either reader between both the protocols ($p = 0.238$ and 0.318).	
Bricio, 2022 35505425	Diagnos- tic study 2+	n=44 pa- tients Male: 19/44 (43.2%) Mean age: 68.7 y (35- 91 y) 2018-2020 Brazil	biparamet- ric VI- RADS multipara- metric VI- RADS	TURBT Radical cystec- tomy	accuracy and reproducibility of the VI-RADS score	Diagnostic accuracy <u>Small lesions (n=25)</u> Biparametric Vi-RADS Reader 1: 0.747 +/- 0.12 (0.50-0.99) Reader 2: 0.800 +/- 0.11 (0.57-1.0) $p=0.04$ Multiparametric VI-RADS Reader 1: 0.795 +/- 0.11 (0.57-1.0) Reader 2: 0.800 +/- 0.11 (0.57-1.0) $p=0.56$ <u>All cases (n=50)</u> Biparametric Vi-RADS	unclear if TURBT/cystectomy results were inter- preted without knowledge of the results of bpMRI and mpMRI The authors de- clare that they have no competing in- terests. The study was car- ried out using the authors' depart- ment resources only.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						Reader 1: 0.879+/-0.05 (0.78-0.95) Reader 2: 0.885 +/- 0.04 (0.79-0.98) p=0.07 Multiparametric VI-RADS Reader 1: 0.916 +/- 0.04 (0.85-0.99) Reader 2: 0.924 +/- 0.04 (0.84-0.99) p=0.24	
Elshetry, 2022 35381566	Diagnos- tic study 2+	n=54 pa- tients Mean age: 60.1 y (45- 76 y) Male: 47/54 (87%) 2019-2021	bpMRI mpMRI	TURBT	diagnostic ac- curacy and dis- criminative power of bpMRI and mpMRI	Reader 1 <u>bpMRI</u> (VI-RADS cut-off values ≥ 3) Sensitivity: 100% (92-100) Specificity: 85.7% (57- 98%) PPV: 95.7% (86-98%) NPV: 100% Accuracy: 96.5% (88-99%) <u>mpMRI</u> (VI-RADS cut-off values ≥ 3) Sensitivity: 100% (92-100)	consecutive recruit- ment unclear, un- clear if TURBT re- sults were inter- preted without knowledge of the results of bpMRI and mpMRI The authors de- clare no conflict of interests.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		Egypt				Specificity: 64.3% (35-87%) PPV: 89.8% (81-95%) NPV: 100% Accuracy: 91.3% (81-97%) Reader 2 <u>bpMRI</u> (<i>VI-RADS cut-off values ≥ 3</i>) Sensitivity: 100% (92-100) Specificity: 71.4% (42-92%) PPV: 91.7% (83-96%) NPV: 100% Accuracy: 93.1% (83-98%) <u>mpMRI</u> (<i>VI-RADS cut-off values ≥ 3</i>) Sensitivity: 100% (92-100) Specificity: 64.3% (35-87%) PPV: 89.8% (81-95%) NPV: 100% Accuracy: 91.3% (81-97%) Reader 3	This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						<u>bpMRI</u> (VI-RADS cut-off values ≥ 3) Sensitivity: 100% (92-100) Specificity: 93.6% (84-97%) PPV: 93.6% (84-97%) NPV: 100% Accuracy: 94.8% (87-99%) <u>mpMRI</u> (VI-RADS cut-off values ≥ 3) Sensitivity: 100% (92-100) Specificity: 71.4% (42-92%) PPV: 91.7% (83-96%) NPV: 100% Accuracy: 93.1% (83-98%) Comparable diagnostic accuracy with insignificant differences for the three readers (P = 0.364, 0.718, 0.702).	

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Hagen, 2022 34839167	Diagnos- tic study 2-	n=33 pa- tient Median age: 70 y (59-81 y) Male: 29/33 (88%) 2019-2020 Germany	VI-RADS based on mpMRI (n=33) CECT (n=33)	Radical cystec- tomy (n=16) TURBT (n=17)	clinical ap- plicability of lo- cal tumor stag- ing with VI- RADS com- pared to CECT	Radiologist 1 <u>mpMRI</u> (VI-RADS cut-off values ≥ 3) Sensitivity: 80% Specificity: 73.9% Accuracy: 75.6% <u>CECT</u> Sensitivity: 80% Specificity: 60.9% Accuracy: 66.7% p=0.839 Radiologist 2 <u>mpMRI</u> (VI-RADS cut-off values ≥ 3) Sensitivity: 70% Specificity: 82.6% Accuracy: 78.9% <u>CECT</u> Sensitivity: 90% Specificity: 69.5% Accuracy: 75.6% p=0.307	unclear if TURBT/cystectomy results were inter- preted without knowledge of the results of VI-RADS and CECT results, no time interval be- tween VI-RADS and CECT and TURBT/radical cys- tectomy reported No information about conflict of in- terest and funding.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Kufuki- hara, 2022 34332846	Diagnos- tic study 2-	n=61 pa- tients Age: 71.2 (49-88) y Male: 55/61 (90.2%) 2010-2018 Japan	VI-RADS based on mpMRI Diagnostic cystoscopy	TURBT	Comparison of the diagnostic performance	VI-RADS (<i>cut-off values</i> $\geq$ 3) <u>Radiologist 1</u> Sensitivity: 93.8% Specificity: 88.9% <u>Radiologist 2</u> Sensitivity: 87.5% Specificity: 86.7% Cystoscopy <u>Urologist 1</u> Sensitivity: 56.3% Specificity: 68.9% <u>Urologist 2</u> Sensitivity: 68.8% Specificity: 84.4% sensitivity of cystoscopy was significantly lower than that of VI-RADS scores (p=0.006) specificity of cystoscopy was slightly lower than	consecutive recruit- ment unclear, un- clear if TURBT re- sults were inter- preted without knowledge of the results of VI-RADS and cystoscopy re- sults, no time inter- val between bpMRI and mpMRI and TURBT reported No information about conflict of in- terest. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, com- mercial, or not-for- profit sectors.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						that of VI-RADS scores (P = 0.089)	
Nikulainen, 2021 34448679	Diagnos- tic study 2+	n=45 pa- tients Mean age: 67.5 y (34- 86 y) Male: 39/45 (87%) 2014-2017 Finland	mpMRI T-category VI-Rads	TURBT	performance of mpMRI using a subjective magnetic reso- nance imaging performance of VI-RADS	Reader 1 <u>T-category</u> Sensitivity: 100% Specificity: 51% (95% CI 0.37–0.66) AUC: 0.76 (95% CI 0.59– 0.85) PPV: 17% (95% CI 0.13– 0.22) NPV: 100% <u>VI-Rads</u> Sensitivity: 75% (95% CI 0.75–1.00) Specificity: 51% (95% CI 0.37–0.66) AUC: 0.63 (95% CI 0.51– 0.86) PPV: 14% (95% CI 0.05– 0.21) NPV: 96% (95% CI 0.87– 1.00) Reader 2	consecutive recruit- ment unclear Peter J. Boström, is an associate editor of Scandinavian Journal of Urology. The article was partly funded by grants from the Finnish Urology As- sociation and the Turku University Hospital Research Foundation.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						<u>T-category</u> Sensitivity: 75% (95% CI 0.75–1.00) Specificity: 37% (95% CI 0.22–0.51) AUC: 0.56 (95% CI 0.52–0.88) PPV: 10% (95% CI 0.04–0.15) NPV: 94% (95% CI 0.82–1.00) <u>VI-Rads</u> Sensitivity: 75% (95% CI 0.75–1.00) Specificity: 39% (95% CI 0.24–0.54) AUC: 0.57 (95% CI 0.47–0.80) PPV: 11% (95% CI 0.04–0.17) NPV: 94% (95% CI 0.83–1.00)	

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						no statistically significant difference between the re- porting systems	
Gmeiner, 2021 34252867	Diagnos- tic study 2+	n=59 pa- tients Mean age: 68.2 y (SD ±13.6 y) Male: 48/59 (81.4%) 2012-2014 Austria	VI-RADS based on mpMRI	TURBT cystectomy	Diagnostic per- formance of overall VI-RADS	<i>Range: results of both readers</i> Cut-off value > 2 <u>T2W</u> Sensitivity: 76.9% Specificity: 92.3-96.2% <u>DWI</u> Sensitivity: 65.4-69.2% Specificity: 88.5-96.2% <u>DCE</u> Sensitivity: 72% Specificity: 96.15-96.2% Cut-off value > 3 <u>T2W</u> Sensitivity: 92.9-100% Specificity: 97.6% <u>DWI</u> Sensitivity: 78.6-92.9% Specificity: 95-95.1%	consecutive recruit- ment unclear, un- clear if TURBT/ cys- tectomy results were interpreted without knowledge of the results of VI- RADS results The authors de- clare that they have no known compet- ing financial inter- ests or personal re- lationships that could have ap- peared to influence the work reported in this paper. No information about funding.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						<u>DCE</u> Sensitivity: 92.9-100% Specificity: 92.5-95% Muscle invasivnesss <u>T2W</u> AUC: 0.976-0.985 <u>DWI</u> AUC: 0.952-0.985 <u>DCE</u> AUC: 0.974-0.979 Tumor grade <u>T2W</u> AUC: 0.911-0.913 <u>DWI</u> AUC: 0.868-0.872 <u>DCE</u> AUC: 0.898-0.902	

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						Upon multivariate logistic regression, only the T2w VI-RADS score contributed independently to the diagnosis of high grade and muscle invasive bladder cancer (P = 0.001 (Reader 1) and P = 0.0022 (Reader 2) for high grade cancer; P = 0.0007 (Reader 1) and P = 0.0019 (Reader 2) for muscle invasiveness).	
Wang, 2015 25615755	Diagnos- tic study 2+	n=39 pa- tients (6 <i>ex- cluded</i>) Mean age: 60.8 ± SD 11.2 y Male: 28/33 (85%) 2011-2013	T2- Weighted Plus DCE- MRI T2- Weighted Plus DWI T2- Weighted Plus DWI Plus DCE- MRI	radical cystectomy (n=11) partial cystectomy (n=2) TURBT (n=26)	determine an optimal mpMRI protocol for characterizing tumors of low versus high grade and dif- ferentiating tu- mors as T1 ver- sus T2 for pre- operative stag- ing of bladder urothelial carci- noma	Reader 1 <u>T2-Weighted Plus DCE-MRI</u> AUC: 0.731 (0.587-0.874) <u>T2-Weighted Plus DWI</u> AUC: 0.980 (0.948-1.000) <u>T2-Weighted Plus DWI</u> <u>Plus DCE-MRI</u> AUC: 0.988 (0.966-1.000) p < 0.05 Reader 2	unclear if surgery results were inter- preted without knowledge of the results of mpMRI results No information about conflict of in- terest or funding.

Referenz	Studien- typ Evidenz- graduie- rung	Teilnehmer	Interven- tion	Referenztest	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						<u>T2-Weighted Plus DCE-MRI</u> AUC: 0.717 (0.571-0.843) <u>T2-Weighted Plus DWI</u> AUC: 0.983 (0.954-1.000) <u>T2-Weighted Plus DWI</u> <u>Plus DCE-MRI</u> AUC: 0.991 (0.974-1.000) p < 0.05 The combination of T2-weighted imaging, DWI, and DCE-MRI is most accurate for preoperative staging of organ-confined urothelial bladder cancer. With a cutoff apparent diffusion coefficient value of $0.899 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, the sensitivity and specificity for differentiating high- and low-grade bladder urothelial carcinoma were 100% and 95%.	

* sortiert nach letztem Suchdatum

Abbreviation

AUC	Area Under Curve
bpMRI	biparametric Magnetic Resonance Imaging
CECT	Contrast-Enhanced Computed Tomography
CI	Confidence Interval
DCE	Dynamic Contrast-Enhanced
DWI	Diffusion-Weighted Imaging
hsROC	Hierarchical summary Receiver Operating characteristic Curve
mpMRI	multiparametric Magnetic Resonance Imaging
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NPV	Negative Predictive Value
PPV	Positive Predictive Value
SD	Standard Deviation
TURBT	Transurethral Resection of Bladder Tumors
VI-RADS	Vesical Imaging Reporting and Data System

10.5. Systematische Reviews und Primärstudien Adjuvante Radio(chemo)therapie

2. Welchen Vorteil hat bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie eine postoperative/adjuvante Radio(chemo)therapie gegenüber einer bildgebenden Tumornachsorge mit oder ohne adjuvante Systemtherapie?

Patient	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom nach radikaler Zystektomie
Intervention	postoperative/adjuvante Radio(chemo)therapie
Kontrolle	bildgebende Tumornachsorge +/- adjuvante Systemtherapie
Endpunkte	Lokalrezidivrate, rezidivfreies/tumorfrees Überleben, tumorspezifisches Überleben, Gesamtüberleben

Ergebnis: Es wurde ein systematisches Review zur Beantwortung der Schlüsselfrage identifiziert. In diesem Review sind jedoch Studien enthalten, die die Behandlung der Kontrollgruppe nicht klar beschreiben. Weiterhin konnten zwei Kohortenstudien als indirekte Evidenz identifiziert werden, welche ebenfalls keine klare Beschreibung der Behandlung der Kontrollgruppe enthalten.

Referenz	Studientyp Evidenz-graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Iwata, 2019	Systematic review 2++	n=28 studies (3 RCTs, 25 retrospective studies) n=14 bladder cancer (n=8027) n=14 urothelial carcinoma	ART	No ART	We conducted a systematic review of the literature to assess the efficacy of ART after radical cystectomy or radical nephroureterectomy for bladder cancer or urothelial carcinoma. RFS Local-RFS metastasis-free survival OS CSS Adverse effects	Bladder cancer (n=3 RCTs, 11 retrospective studies) RFS 4 found a survival advantage for ART 3 no significant difference 1 detrimental effect of ART on RFS Local-RFS 4 studies better local-RFS 1 study: no association Metastasis-free survival	Unclear, if efforts were made to minimise errors in the study selection and risk of bias assessment The authors declare that they have no conflict of interest. No information

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
		(n=6047 patients) search date: December 10th 2018				3 studies found no association OS 5 studies no significant differences 2 studies reported an OS benefit of ART CSS 1 study: no significant differences 2 studies reported a detrimental effect of ART	about funding. Not all included studies clearly defined how the control group was treated.
						Urothelial carcinoma (n=14 retrospective studies) 1 study reported a benefit of ART in term of RFS, local-RFS, and metastasis-free survival 1 study found that ART was independently associated with better RFS and LRFS compared to radical nephroureterectomy only 1 study found no association of ART with RFS, local-	

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
						RFS, or metastasis-free survival compared to radical nephroureterectomy only in patients with pathological T3N0M0 4 studies reported an association between ART and survival outcomes in patients with pathological T3-4 2 studies did not show survival advantage for ART in term of local recurrence <u>OS</u> 1 study found a benefit to ART in OS 6 studies: no significant differences 1 study found a detrimental effect of ART <u>CSS</u> 4 studies: no significant differences 1 study found a detrimental effect of ART	

Referenz	Studientyp Evidenz-graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Indirekte Evidenz							
Bateni, 2020	Retrospective cohort study 2-	n=19429 patients with urothelial carcinoma and advanced pathological features 2004-2013 Mean age: ART: 66.4 ± 10.3 y No ART: 68.7 ± 10.4 y Male: ART: 275/419 (65.6%) No ART: 14 212/19010 (74.8%)	ART n=419	No ART n=19010	To evaluate national practice patterns for the use of ART and assess its impact on OS for patients with adverse pathologic features after radical cystectomy.	OS (full cohort) <u>ART</u> Univariate HR: 1.28 (1.14–1.44) p<0.001 Multivariate HR: 0.94 (0.78–1.14) p=0.54 OS (subgroup: positive surgical margins) <u>ART</u> HR 0.77, 95% CI 0.59–0.99; p = 0.047 Kaplan-Meier OS curves (ART vs. no-ART) <u>pT2</u> HR: 0.83 p=0.715 <u>pT3</u> HR: 1.11 p=0.255 <u>pT3</u> HR: 0.91 p=0.218 <u>positive surgical margins</u> HR: 0.82 p=0.018	difficult comparability: rate of ART was significantly higher among younger ages, female sex, low-volume hospitals, nonacademic community care centers, higher stages, positive surgical margins, perioperative chemotherapy, and lymph node-positive disease, no information to follow-up No conflict of interest declared. Funding/Support and role of the sponsor: None.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Fischer-Valuck, 2019	Retrospective cohort study 2+	n=15,124 patients with locally advanced bladder cancer ($\geq$ pT3pN0-3M0) after radical cystectomy 2004-2014 Median age: Radiotherapy: 65 y No Radiotherapy: 69 y Male: Radiotherapy: 319/512 (62.3%) No Radiotherapy: 10,583/14,612 (72.4%) Median follow-up: 18.8 mo (9.8-39.0 mo)	Postoperative radiotherapy n=512	No postoperative radiotherapy n=14,612	We hypothesized that the addition of PORT would improve OS in locally advanced bladder cancer in a large nationwide oncology database.	Median OS Overall Radiotherapy: 20.0 mo (95% CI, 18.2-21.8) No Radiotherapy: 20.8 mo (95% CI, 20.3-21.3) p=0.178 <u>pT4 disease</u> Radiotherapy: 17.9 mo (95% CI, 16.3-19.6) No Radiotherapy: 15.9 mo (95% CI, 15.2-16.5) p=0.232 <u>Node-positive disease</u> Radiotherapy: 20.1 mo (95% CI, 17.1-23.2) No Radiotherapy: 17.0 mo (95% CI, 16.5-17.5) p=0.133 <u>positive surgical margins</u> Radiotherapy: 17.9 mo (95% CI, 15.6-20.1) No Radiotherapy: 12.8 mo (95% CI, 12.2-13.4) p<0.0001 <u>pT4 disease+positive surgical margins</u> Radiotherapy: 17.3 mo (95% CI, 15.8-18.8) No Radiotherapy: 11.7 mo (95% CI, 11.1-12.2) p<0.0001 <u>Multivariate analysis</u> Radiotherapy: 0.87 (95% CI, 0.78-0.97); P = 0.008 Propensity-matched cohort (n=1858) Overall Radiotherapy: 19.8 mo (95%	The authors have no other conflict of interest. No information about funding.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
						CI, 18.0-21.6) No Radiotherapy: 16.9 mo (95% CI, 15.6-18.1) p=0.03 <u>pT4 disease</u> Radiotherapy: 17.9 mo (95% CI, 16.2-19.4) No Radiotherapy: 13.2 mo (95% CI, 12.2-14.3) p=0.003 <u>Node-positive disease</u> Radiotherapy: 20.2 mo (95% CI, 17.4-23.0) No Radiotherapy: 15.1 mo (95% CI, 13.7-16.4) p=0.003 <u>positive surgical margins</u> Radiotherapy: 17.8 mo (95% CI, 15.8-19.8) No Radiotherapy: 12.4 mo (95% CI, 11.5-13.2) p=0.02 <u>pT4 disease+positive surgical margins</u> Radiotherapy: 17.2 mo (95% CI, 15.8-18.6) No Radiotherapy: 11.9 mo (95% CI, 11.0-12.7) p<0.0001 <u>Multivariate analysis</u> Radiotherapy: HR: 0.88 [95% CI, 0.77-0.98]; p=0.03	

Abbreviation

ART	Adjuvant Radiation Therapy
HR	Hazard Ratio
mo	month
OS	Overall Survival
PORT	Postoperative radiotherapy
RCT	Randomized Controlled Trial
RFS	Recurrence-Free Survival
y	year

10.6. Primärstudien Neoadjuvante Radio(chemo)therapie

1. Welchen Vorteil hat bei Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom vor radikaler Zystektomie eine präoperative/neoadjuvante Radio(chemo)therapie gegenüber einer bildgebenden Tumornachsorge mit oder ohne adjuvante Systemtherapie?

Patient	Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom vor radikaler Zystektomie
Intervention	präoperative/neoadjuvante Radio(chemo)therapie
Kontrolle	bildgebende Tumornachsorge +/- adjuvante Systemtherapie
Endpunkte	Lokalrezidivrate, rezidivfreies/tumorfrees Überleben, tumorspezifisches Überleben, Gesamtüberleben

Ergebnis: Es konnte keine Studie gefunden werden, die eine Antwort auf die Schlüsselfrage lieferte. Es wurde zusätzlich eine retrospektive Studien extrahiert, welche anhand anderer Vergleichsgruppen eine Aussage zum Gesamtüberleben machte.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Indirekte Evidenz							
Hermans, 2018	Retrospective multi-center cohort study 2-	n=5,517 patients with cT2-4aN0M0 urothelial carcinoma of the bladder 1995-2013 Median age: NAC: 63.0 (56-70) y	NAR n=195	No pre-operative therapy n=4998 NAC n=324	We compared complete pathological downstaging ($\leq$ (y)pT1N0) and OS in patients with cT2 versus cT3-4aN0M0 urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy with or without neoadjuvant chemo- or radiotherapy.	OS NAR did not influence OS (p = 0.599) Multivariable cox regression on OS NAR: cT2 (n=4504) HR: 0.93 (95% CI 0.73-1.19) cT3-4a (n=1013) HR: 1.02 (95% CI 0.71-1.48)	limited comparability of the groups (e.g. due to group size, age difference, etc) The authors have declared no conflicts of interest. Grant sponsor:

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		NAR: 65.0 (58–70) y No treatment: 67.0 (61–73) y Male: NAC: 238/324 (73.5%) NAR: 150/195 (76.9%) No treatment: 3820/4998 (76.4%) Median fol- low-up: 9.2 y					The Dutch Uro- Oncology Study Group (DUOS).

Abbreviation

HR	Hazard Ratio
NAC	Neoadjuvante Chemotherapy
NAR	Neoadjuvante Radiotherapy
OS	Overall Survival

10.7. Primärstudien Marker neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemo- und/ oder Immuntherapie

3.1. Können mit Hilfe von klinischen Patientencharakteristika und/oder histopathologischen Markern und/oder molekularen Biomarkern inkl. Sequenzierungspanel Patienten identifiziert werden, die von einer neoadjuvanten bzw. adjuvanten Chemo- und/ oder Immuntherapie in Bezug auf das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben profitieren?

Patient	Blasenkrebs-Patienten
Intervention	neoadjuvante/adjuvante Chemo- und/oder Immuntherapie
Kontrolle	keine oder eine andere neoadjuvante/adjuvante Chemo- und/oder Immuntherapie
Endpunkte	DFS, CSS, OS (stratifiziert nach Patientencharakteristika, histopathologische Marker, molekulare Biomarker inkl. Sequenzierungspanel)

oder

Patient	Blasenkrebs-Patienten (stratifiziert nach Patientencharakteristika, histopathologische Marker, molekulare Biomarker inkl. Sequenzierungspanel)
Intervention	neoadjuvante/adjuvante Chemo- und/oder Immuntherapie
Kontrolle	keine oder eine andere neoadjuvante/adjuvante Chemo- und/oder Immuntherapie
Endpunkte	DFS, CSS, OS

Insgesamt wurden 16 Studien als relevant für die Schlüsselfrage identifiziert. Von diesen waren sechs multizentrische retrospektive Kohortenstudien (in orange markiert), welche nur berücksichtigt wurden, wenn keine höherwertige Evidenz zu den Patientencharakteristika oder Markern identifiziert wurde.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Adjuvante Immuntherapie							
Bajorin, 2021	phase 3, multicenter, double- blind, ran- domized, controlled trial (Check- Mate 274) interim anal- ysis 1-	n=709 pa- tients with muscle-Inva- sive Urothe- lial Carci- noma 2016-2020 Mean age Nivolumab: 65.3 (30–92) y Placebo: 65.9 (42– 88) y Male Nivolumab: 75.1% Placebo: 77.2% Median fol- low-up: 20.9	Nivolumab (240 mg intrave- nously) n=353 every 2 weeks for up to 1 year	Placebo n=356 every 2 weeks for up to 1 year	The phase 3 CheckMate 274 trial was conducted to evalu- ate the efficacy and safety of adjuvant nivolumab, as com- pared with placebo, in pa- tients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery (with or with- out previous neoadjuvant cis- platin-based combination chemotherapy). DFS Survival free from recurrence outside the urothelial tract OS Saftey health-related quality of life	HR for Disease Recurrence or Death <i>(only significant results shown)</i> Age ≥65 yr and <75 yr: 0.68 (95% CI 0.49–0.94) Male: 0.68 (95% CI 0.54– 0.87) White: 0.65 (95% CI 0.52– 0.83) ECOG performance-status score at baseline 0: 0.69 (95% CI 0.53–0.90) Hemoglobin level at base- line ≥10 g/dl: 0.72 (95% CI 0.58–0.88) Creatinine clearance at baseline ≥60 ml/min: 0.58 (95% CI 0.44–0.78) Initial tumor origin Urinary bladder: 0.62 (95% CI 0.49– 0.78) No minor histologic vari- ants: 0.69 (95% CI 0.53– 0.90) Nodal status N+: 0.64 (95%	Randomisation and allocation process not de- scribed. Supported by Bristol Myers Squibb in collab- oration with Ono Pharmaceutical. Authors have many conflicts of interest.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		(0.1 to 48.3) mo				CI 0.48– 0.85) Pathological tumor stage pT3: 0.63 (95% CI 0.48– 0.82)	
						• Pathological tumor stage and nodal status pT0–4N2,3: 0.57 (95% CI 0.40–0.83) • Previous neoadjuvant cisplatin therapy: 0.52 (95% CI 0.38–0.71) • Any previous neoadjuvant systemic therapy: 0.53 (95% CI 0.39–0.72) • Current or former smoker: 0.70 (95% CI 0.55–0.90) • Never smoked: 0.67 (95% CI 0.45–0.98) • PD-L1 expression level at baseline $\geq 1\%$: 0.56 (95% CI 0.40–0.80)	
Bellmunt, 2021	multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial (IMvigor010) 1-	n=809 patients with muscle-invasive urothelial carcinoma 2015-2018 Age • Atezolizumab: 67 (60-72) y • Observation: 66 (60-73) y Male	Atezolizumab (every three weeks 1200 mg intravenous, this continued for a total of 16 cycles or 1 year) n=406	Observation n=403	We aimed to evaluate atezolizumab as adjuvant therapy in patients with high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma. • investigator-assessed DFS • OS • DSS • distant metastasis-free survival • non-urinary tract recurrence-free survival • pharmacokinetic evaluations • patient-reported outcomes	Subgroup analyses of DFS DFS was similar, with no treatment benefit observed based on age, sex, race, region, Charlson comorbidity Index, ECOG performance status, type of urinary diversion, primary tumour site, tumour stage, pathological nodal status, lymph nodes resected, previous neoadjuvant chemotherapy PD-L1 status.	open label Funding F Hoffmann-La Roche/Genentech. Authors have many conflicts of interest.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		• Atezoli- zumab: 322/406 (79%) • Observa- tion: 316/403 (78%) Median follow- up 21.9 (IQR 13.2-29.8) mo					
Powles, 2021	multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial (IMvigor010, biomarker- evaluatable population) 1-	n=581 patients with muscle-in- vasive urothelial carcinoma Median age: • Atezoli- zumab: 67 (31-85) y • Observation: 66 (37- 88) y Male: • Atezoli- zumab: 233/300 (77.7%) • Observa- tion: 221/281 (78.6%) Median follow-up: 23 mo	Adjuvant ate- zolizumab n=300 • n= 116 C1D1 ctDNA(+) • n=184 C1D1 ctDNA(-))	Observation n=281 • n= 98 C1D1 ctDNA(+) • n=183 C1D1 ctDNA(-)	We evaluated outcomes in 581 patients who had undergone surgery and were evaluatable for ctDNA from a randomized phase III trial of adjuvant atezolizumab versus observation in operable urothelial cancer. • DFS • OS	Univariable analysis for DFS and OS did not find clinical subgroups (nodal status, Tumor stage, lymph node resected, prior neoadjuvant chemotherapy, PD-L1, TMB, tGE3, TBRS, Angio, TCGA) with improved outcomes with atezolizumab. Atezolizumab vs. Observation <u>DFS (multivariable)</u> • C1D1 ctDNA(+): HR 0.56 (95% CI 0.41–0.77) • C1D1 ctDNA(-): HR 1.07 (95% CI 0.75–1.52) <u>OS (multivariable)</u> • C1D1 ctDNA(+): HR 0.58 (95% CI 0.40–0.86) • C1D1 ctDNA(-): HR 1.22 (95% CI 0.71–2.08) <u>DFS (multivariable)</u> Atezolizumab arm • C1D1 ctDNA(+) vs C1D1 ctDNA(-):	open label Results of the ABACUS trial are not separately reported in this evidence table. Authors have many conflicts of interest. sponsored by F. Hoffmann-La Roche Ltd/Genentech

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						HR 3.39 (95% CI 2.43–4.47) • C3D1 ctDNA(+) vs C3D1 ctDNA(–): HR 5.37 (95% CI 3.73–7.74) Observation arm • C1D1 ctDNA(+) vs C1D1 ctDNA(–): HR 6.19 (95% CI 4.29–8.91) • C3D1 ctDNA(+) vs C3D1 ctDNA(–): HR 8.36 (95% CI 5.35–13.07) OS (multivariable) Atezolizumab arm • C1D1 ctDNA(+) vs C1D1 ctDNA(–): HR 4.08 (95% CI 2.57–6.47) • C3D1 ctDNA(+) vs C3D1 ctDNA(–): HR 6.94 (95% CI 4.08–11.82) Observation arm • C1D1 ctDNA(+) vs C1D1 ctDNA(–): HR 7.92 (95% CI 4.81–13.05) • C3D1 ctDNA(+) vs C3D1 ctDNA(–): HR 11.80 (95% CI 5.67–24.48)	
Adjuvante Chemotherapy							
Cai, 2021	Systematic re- view with meta- analysis 2++	n=6 retro- spective co- hort studies 4,346 locally ad- vanced cancer patients search date: Jan- uary 2020	Neoadjuvant chemother- apy and radi- cal cystec- tomy	Adjuvant chemo- therapy after ne- oadjuvant chemo- therapy and radical cystec- tomy	A pooled-analysis was systematically performed to explore whether the prognosis of patients receiving adjuvant chemotherapy after neoadjuvant chemo- therapy and radical cystectomy signifi- cantly improved. OS CSS RFS	Neoadjuvant vs. neo- adjuvant+adjuvant OS (n=4 studies) HR 0.83 [95% CI 0.74, 0.94] p=0.002 <u>RFS</u> (n=3 studies) HR 0.52 [95% CI 0.27, 1.01] p=0.05 CSS (n=2 studies) HR 0.56 [95% CI 0.32, 0.99] p=0.04	No efforts made to minimise error in the study selection supported by the Na- tional Natural Science Foundation of China (81902592), Hunan Province Key R&D Program (2019SK2202) and Xiangya Hospital Youth Fund (2018Q09)

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
							Dr. XZ: unpaid editorial board member of Translational Andrology and Urology from Mar 2015 to Feb 2021. The other authors: no conflicts of interest
Krajewski, 2021	Systematic review with meta-analysis 2++	n=6 retrospective cohort studies n=3096 patients with pT3–T4 and/or pN+ disease who received neoadjuvant chemotherapy search date: November 2020 Median follow-up: 30–50 mo	neoadjuvant chemotherapy and surgery followed by adjuvant chemotherapy n=741	neoadjuvant chemotherapy and surgery followed by surveillance n=2355	To assess differences in survival rate between patients with pT3–T4 and/or pN+ MIBC who received neoadjuvant chemotherapy and surgery followed by adjuvant chemotherapy, and patients without adjuvant chemotherapy. • OS DSS	Only patients with pN+ (subgroup analysis) <u>OS</u> (n=3 studies) HR 0.89, 95% CI 0.58–1.35; p = 0.58 DSS in the pN+ subpopulation could not be reliably performed due to insufficient data.	All included studies carried a high risk of bias, which was primarily related to their retrospective design. No conflict of interests declared. received no external funding
Zamboni, 2021	Retrospective multicenter cohort study 2+	n=3963 patients with bladder cancer 1999–2018 Mean age: 67 y Male: 3197/3963 (81%) Median follow-up: 32 (IQR 6–43) mo	Adjuvant chemotherapy n=723	no adjuvant chemotherapy n=3240	To assess the role of adjuvant chemotherapy on overall recurrence and CSM in each histological type (pure urothelial carcinoma or squamous, sarcomatoid, micropapillary, glandular and neuroendocrine differentiation).	Pure urothelial carcinoma <u>CSM</u> sub-hazard ratio: 0.58, CI 0.44–0.78, favours adjuvant chemotherapy p < 0.001 Squamous, sarcomatoid, micropapillary, glandular and neuroendocrine histology did not significantly improve survival outcomes	No conflict of interests declared. No information about funding reported.
Laukhtina, 2021b	Systematic review 2-	n=44 observational studies n=3620 patients with urothelial carcinoma of the	neoadjuvant systemic therapy • neoadjuvant chemotherapy neoadjuvant		We aimed to summarize the available evidence as well as to determine whether pretreatment tissue-based biomarkers may help predict oncologic and pathologic outcomes in patients	• PD-L1 seems to maintain value as a predictive biomarker utility of tumor mutational burden and molecular subtypes remains controversial	no risk of bias assessment No conflict of interests declared.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		bladder Search date: Au- gust 2020	checkpoint in- hibitors		treated with neoadjuvant systemic ther- apy for urothelial carcinoma of the bladder.		No information about funding reported.
Neoadjuvante Chemotherapie							
de Kruijff, 2021	Systematic review 3	n=22 articles n=1554 patients with muscle-invasive bladder cancer Search date: Octo- ber 2019	neoadjuvant chemotherapy		To systematically evaluate whether biomarkers can guide the administration of perioperative chemotherapy in MIBC patients. • circulating tumor cells • cell-free DNA	Circulating tumor cells (n=13 studies) <u>Clinical value</u> • not described (n=5) • none (n=1) • no relation for clinicopathological characteristics (n= 1) • Increased risk of radiological met- astatic disease; independent pre- dictor earlier progression (n=1) • Association with RFS, CSS, and OS (n=1) • Independent predictor of RFS, CSS, and OS (n=2) • Independent predictor of RFS, CSS, and OS independent of variant urothelial bladder cancer histology (n=1) • Association with clinical and pathological tumor stage (n=1) Cell-free DNA (n=9 studies) blood • varying results on its prognostic value have been reported urine • better detection of cell-free DNA in urine than in plasma • Higher level of urine cell-free DNA associated with RFS (p = 0.031) and OS (p = 0.035) (n=1)	search in only one database, no handsearch, no risk of bias assessment No conflict of interests declared. supported by a grant from the Cancer Genomics Netherlands (CGC.nl)/Netherlands Organization for Scientific Research (NWO).

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
He, 2021	Systematic re- view with meta- analysis 2++	n=10 studies (9 retrospective, 1 phase II trial) 1382 patients with muscle-in- vasive bladder (T2N0M0- T4N0M0) 1990-2017	Neoadjuvant chemo- therapy		This pooled analysis aimed to investigate whether smoking status is an independent risk factor for pathological response, recurrence, and prognosis in bladder cancer patients who undergo neoadjuvant chemotherapy.	Nonsmokers vs. smokers <u>OS</u> OR=0.71, 95% CI: 0.28–1.80 <u>CSM</u> OR=0.90, 95% CI: 0.62–1.32	No efforts made to minimise error in the study selection supported by the National Natural Science Foundation of China (81572523, 81700665, 81873626, 81902592), the Hunan Province Funds for Distinguished Young Scientists of China (2016JJ1026), Hunan Province Key R&D Program (2019SK2202), Hunan Province Technology Innovation Guidance Program - Clinical Medical Technology Innovation Guidance Project No.2018SK51714, and Xiangya Hospital Youth Fund (2018Q09).
Kubota, 2021	Multicentre retrospective cohort study (matched-pair) 2+	n=261 patients with locally advanced bladder cancer (cT2-4,cN0-2,cM0) 2003-2019 Median age (<i>propensity cohort</i>) Neoadjuvant: 75 (71–77) y No neoadjuvant: 75 (71–78) y <u>Male</u>	Optimal neoadjuvant chemotherapy (<i>propensity cohort</i>) n=27 patients with cT3-4 n= 34 patients with cT2	No chemotherapy (<i>propensity cohort</i>) n=27 patients with cT3-4 n=34 patients with cT2	The purpose of the present multicenter study was to investigate the oncological effect of neoadjuvant chemotherapy on patients with locally advanced bladder cancer stratified by clinical stage T3–4 or T2 who underwent laparoscopic radical. • OS • CSS • RFS • recurrence site and patterns	Neoadjuvant vs. no neoadjuvant treatment cT3–4 cohort <u>5-year OS</u> 78% vs. 41%; P = 0.014 <u>CSS</u> 81% vs. 44%; P = 0.008 <u>RFS</u> 71% vs. 53%; P = 0.049 cT2 cohort <u>5-year OS</u> 55% vs. 70%; P = 0.77 <u>CSS</u>	Small sample size No conflict of interests declared. No information about funding reported.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
		(<i>propensity cohort</i>) Neoadjuvant: 74% No neoadjuvant: 89% <u>Median follow-up</u> (<i>propensity cohort</i>) cT3–4 cohort: 23.0 mo (IQR 8.9–42.7 mo) cT2 cohort: 25.5 months (IQR 14.6– 45.5 mo)			postoperative complications	64% vs. 81%; P = 0.66 <u>RFS</u> 81 % vs. 67%; P = 0.10	
Laukhtina, 2021a	Systematic review 2++	n=10 non-random- ized observational stud- ies (3 prospective, 7 retrospective) 966 patients who underwent neoadjuvant chemotherapy search date: August 2020	neoadjuvant chemotherapy		The aim was to summarize the available evidences and determine whether pretreatment blood-based biomarkers may help predict oncological outcomes in patients treated with neoadjuvant chemotherapy for urothelial carcinoma.	hCG (n=1 study) • low pretreatment hCG was associ- ated with improved OS (HR 3.41, 95% CI: 1.49–7.83, P = 0.004) low pretreatment hCG (<2 IUl-1) was not associated with higher relapse free sur- vival (P = 0.07)	Unclear, if two authors rated the risk of bias Ekaterina Laukhtina and Victor M. Schuettfort are supported by the EUSP Scholarship of the European Association of Urology. Nico C. Grossmann is supported by the Zurich Cancer League.
Laukhtina, 2021b	Systematic review 2-	n=44 observational studies n=3620 patients with urothelial carci- noma of the bladder Search date: August 2020	neoadjuvant sys- temic therapy • neoadjuvant chemotherapy neoadjuvant check- point inhibitors		We aimed to summarize the available evidence as well as to determine whether pretreatment tissue-based biomarkers may help predict oncologic and pathologic outcomes in patients treated with neoadjuvant systemic therapy for urothelial carcinoma of the bladder.	predictive immunohisto- chemistry - assessed bi- omarkers, such as receptor tyrosine kinases and DNA re- pair pathway alterations, do not seem to convincingly im- prove our prediction of path- ologic response and onco- logic outcomes	no risk of bias assessment No conflict of interests declared. No information about funding reported.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
Patel, 2021	Retrospective cohort study 2+	n=318 cT2-4N0M0 urothelial carci- noma from two center Johns Hopkins Hospital (n=236): 2005-2018 Loyola University Medical Center (n=82): 2007- 2020 Age: 67 (58-71) y Male: 255/381 (80.2%) Median follow-up: 2.4	neoadjuvant chemotherapy (4 cycles) n=157	neoadjuvant chemotherapy (3 cycles) n=114 non-standard of care neoadjuvant chemotherapy (1-2 cycles or non-cisplatin- based) n=47	We compared ypT0 rates and survival between patients receiving 4 versus 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy with evaluation of chemotherapy- related toxicity for correlation with tumor chemosensitivity and pathologic response. • OS • RFS • Pathologic response toxicity	OS <i>Kaplan-Meier rates</i> <u>Overall</u> • 4 cycles: 73.1% • 3 cycles: 75.6% • Non-standard: 55.9% p=0.07 <u>cT2N0M0 subset</u> (n=259) • 4 cycles: 78.7% • 3 cycles: 85% • Non-standard: 58.9% p=0.02 <u>cT3-4N0M0 subset</u> (n=59) • no statistically significant differences • Multivariable analysis • Study groups • 4 cycles: Reference • 3 cycles: HR 1 (95% 0.57- 1.74) p=0.99 • Non-standard: HR 1.3 (95% 0.68- 2.51) p=0.43 • • Age • <60: Reference • 60 to <65: HR 1.65 (95% 0.77-3.54) p=0.20 • 65+: HR 1.77 (95% 0.96- 3.28) p=0.07 • • Sex • Female: Reference	non-standard of care neoadjuvant chemotherapy were older, had higher rates of history of hypertension, diabetes mellitus, and cerebrovascular accident compared to the 4 or 3 cycle groups No information about conflicts of interest. No funding

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						• Male: HR 1.19 (95% 0.66-2.15) p=0.55 • • Comorbidities • Hypertension: HR 0.95 (95% 0.57-1.57) p=0.83 • Diabetes Mellitus: HR 2.2 (95% 1.28- 3.78) p=0.01 • Coronary Artery Diseases: HR 0.74 (95% 0.37-1.48) p=0.39 • Pulmonary Disease: HR 1.17 (95% 0.65-2.12) p=0.6 • Liver Disease: HR 0.66 (95% 0.15-2.80) p=0.57 • • cT stages • T2: Reference • T3: HR 3.12 (95% 1.79-5.44) p<0.01 • T4: HR 3.32 (95% 1.25-8.82) p<0.02 • • Univariable analysis • Initial neoadjuvant chemotherapy agent • ddMVAC: Reference • Gemcitabine-Cisplatin: HR 1.58 (95% 0.67-3.72) p=0.3 • Non-Cisplatin-Based: HR 4.8	

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						(95% 1.71-13.46) p<0.01	
Pones, 2021	Systematic re- view with meta- analysis 2++	n=16 retrospective cohort studies n=5270 patients with MIBC last search date: November 2020	Radical cystectomy for patients with primary MIBC (with or without neoadjuvante chemo- therapy)	Radical cystectomy for patients with secondary MIBC (with or without neoadjuvante chemotherapy)	We conducted a systematic review of the current literature to compare the survival of secondary MIBC to primary MIBC. • CSS • OS PFS	Neoadjuvante chemotherapy pri- mary MIBC vs. secondary MIBC <u>5y-CSS</u> (n=4 studies) HR 1.5, 95% CI 1.02–2.2, p = 0.04 <u>10y-CSS</u> (n=3 studies) HR 1.36, 95% CI 0.91–2.04, p = 0.13	Unclear, if efforts were made to minimise error in risk of bias assess- ment The authors declare no conflict of interest. This research received no external funding.
Royce, 2021	Retrospective co- hort study 2-	n=2566 patients with cT2–4N0M0 urothelial cell car- cinoma of the bladder 2004-2015 Age 80+: Neoadjuvant: 33.8% Trimodality: 42.4% Median follow-up: 6.2 y	neoadjuvant chemo- therapy followed by chemoradiation n=462	Trimodality ther- apy n=2104	The purpose of this study is to evaluate whether the addition of neoadjuvant chemotherapy to bladder-sparing tri- modality therapy improves outcomes in a contemporary cohort of patients with MIBC. OS	OS <u>Overall</u> • Trimodality: - • Neoadjuvant: HR 1.01 (95% CI 0.88- 1.15) p=0.921 <u>T2</u> • Trimodality: - • Neoadjuvant: HR 0.96 (95% CI 0.83- 1.10) p=0.5 <u>T3-4</u> • Trimodality: - • Neoadjuvant: HR 1.19 (95% CI 0.88- 1.61) p=0.3	Neoadjuvant group was statistically significant younger, no sex infor- mation available, num- bers in table 3 and in the results are slightly different Dr Royce is supported by grant K12CA120780 from the National In- stitutes of Health via the UNC Oncology Clinical Translational Research Training Pro- gram. The research re- ported in this publica- tion was supported in

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
							part by the Biostatistics and Bioinformatics Shared Resource of Winship Cancer Institute of Emory University and NIH/NCI under award number P30CA138292.
Soria, 2021	Multicentre retrospective cohort study 2+	n=619 patients with cT2N0M0 bladder cancer without pre-operative hydronephrosis 2000-2018 21 centres across Europe, Canada and USA Median age: 66 (59-73) y Male: 496/619 (81%) Follow-up: 18 (7-38) mo	neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy (n=316)	radical cystectomy alone (n=303)	To assess the efficacy of neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy in a retrospective multicentre cohort of patients with cT2N0M0 bladder cancer without preoperative hydronephrosis. • pathological response OS	cT2N0M0 <u>2-year OS</u> Neoadjuvant: 73% No Neoadjuvant: 60% <u>OS</u> OR 0.78, 95% CI 0.50–1.23, P = 0.3	Short follow-up time, inverse probability of treatment weighting was used to account for potential selection bias Petros Grivas (all unrelated to this project in the last 3 years): consulting for AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Clovis Oncology, Driver, EMD Serono, Exelixis, Foundation Medicine, Genentech, Genzyme, GlaxoSmithKline, Heron Therapeutics, Janssen, Merck, Mirati Therapeutics, Pfizer, Roche, Seattle Genetics, QED Therapeutics; prior participation in educational programs for Bristol-Myers Squibb; institutional research funding from AstraZeneca, Bayer, Genentech, Kure It Cancer Research, Merck, Mirati Therapeutics, Oncogenex, Pfizer,

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
							Clovis Oncology, Bavarian Nordic, Immunomedics, Debiopharm, Bristol-Myers Squibb, QED Therapeutics. The other authors have no conflict of interest to declare.
Türker, 2021	Retrospective cohort study 2-	n=250 with T2-T4 urothelial bladder cancer 1985-1997 Mean age: neoadjuvant: 63.6 (±8.2) y no neoadjuvant: 63.7 (±8.5) y Male: neoadjuvant: 100/125 (80%) no neoadjuvant: 105/125 (84%)	Neoadjuvant chemotherapy n=125 • 2 cycles of cisplatin 70 mg/m2 intravenously and doxorubicin 30 mg/m2 intravenously or 3 cycles of cisplatin 100 mg/m2 intravenously and methotrexate 250 mg/m2 intravenously	No neoadjuvant chemotherapy n=125	The aim of this explorative study is to investigate the added predictive value of combining markers, that previously individually have been linked to cisplatinresponse, including CCTα, emmprin, survivin and BCL-2. OS	Neoadjuvant chemotherapy vs. no neoadjuvant chemotherapy on overall survival <u>CCTα</u> negative: HR 0.42 (95% 0.27-0.64) positive: HR 1.59 (95% 0.65-4.12) p=0.009 <u>Survivin</u> negative: HR 0.44 (95% 0.26-0.71) positive: HR 0.95 (95% 0.51-1.79) p=0.055 <u>Emmprin</u> negative: HR 0.44 (95% 0.26-0.72) positive: HR 0.85 (95% 0.46-1.55) p=0.101 <u>BCL-2</u> negative: HR 0.54 (95% 0.33-0.86) positive: HR 0.78 (95% 0.39-1.56) p=0.39 <u>Combinations (only significant combinations shown)</u> • CCTα negative+Survivin negative: HR 0.33 (95% 0.19-0.57) p=0.012 • CCTα negative+Emmprin negative: HR 0.33 (95% 0.19-0.56) p=0.011 • CCTα negative+BCL-2 negative: HR 0.4 (95% 0.23-0.66) p=0.008	non-transparent patient selection (unclear: number of participants from which RCT following from this which therapy was given), T status in the control group slightly higher, no information about the follow-up time, The authors declare no conflict of interest. supported by the Swedish Cancer Society, the Hillevi Fries Research Fund, the Lions Fund for Cancer Research, the Foundation in Memory of Johanna Hagstrand and Sigfrid Linn_ers, and the Erik, Karin, Gēosta Selanders Foundation.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Be- merkung
						no significant three-way interac- tion	

Abbreviation

CSM Cancer-Specific Mortality

CSS Cancer-Specific Survival

ddMVACdose dense methotrexate vinblastine doxorubicin cisplatin DFS Disease-Free Survival

hCG Human Chorionic Gonadotrophin b subunit

ICI Immune Checkpoint Inhibitors

IQR Interquartile Range

MIBC Muscle-Invasive Bladder Cancer

n.r. not reached

OR Odds Ratio

OS Overall Survival

RFS Recurrence-Free Survival

y year

10.8. Primärstudien adjuvante Immuntherapie nach radikaler Zystektomie

2.3. Bietet der Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie nach radikaler Zystektomie im Vergleich zur progressions-getriggerten Immun- oder Chemotherapie in Bezug auf das krankheitsfreie-, tumorspezifische Überleben bzw. Gesamtüberleben einen Vorteil?

Patient	Blasenkrebs-Patienten
Intervention	adjuvante Immuntherapie nach radikaler Zystektomie
Kontrolle	zur progressions-getriggerten Immun- oder Chemotherapie
Endpunkte	CSS, OS, DFS, Toxizitäten, QoL

Ergebnis: Die systematisch durchgeführte Suche ergab nur zwei Treffer zur Beantwortung der oben genannten Schlüsselfrage. Hierbei handelt es sich aber ausschließlich um indirekte Evidenz, da in den Studien die Kontrollgruppe zur Schlüsselfrage abweichend war.

Referenz	Studientyp Evidenz-graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Indirekte Evidenz							
Bajorin, 2021	phase 3, multicenter, double-blind, randomized, controlled trial (CheckMate 274) interim analysis 1-	n=709 patients with muscle-invasive Urothelial Carcinoma 2016-2020 <u>Mean age</u> Nivolumab: 65.3 (30–92) y Placebo: 65.9	Nivolumab (240 mg intravenously every 2 weeks for up to 1 year) n=353	Placebo (every 2 weeks for up to 1 year) n=356	The phase 3 CheckMate 274 trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of adjuvant nivolumab, as compared with placebo, in patients with muscle-invasive urothelial carcinoma after radical surgery (with or without previous neoadjuvant cisplatin-based combination chemotherapy). DFS Survival free from recurrence	Median DFS Nivolumab: 20.8 mo (95% CI), 16.5 to 27.6 Placebo: 10.8 mo (95% CI, 8.3 to 13.9) HR for Disease Recurrence or Death 0.7 (95% CI 0.57-0.86) favours Nivolumab OS Not reported	Randomisation and allocation process not described. Supported by Bristol Myers Squibb in collaboration with Ono Pharmaceutical. Authors have many conflicts of

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
		(42–88) y <u>Male</u> Nivolumab: 265/353 (75.1%) Placebo: 275/356 (77.2%) <u>Median follow-up</u> 20.9 (0.1 to 48.3) mo			outside the urothelial tract OS Safety Health-related quality of life	Treatment-related adverse events of grade 3 Nivolumab: 63/351 (17.9%) Placebo: 25/348 (7.2%) Treatment-related deaths Nivolumab: 2 (pneumonitis and bowel perforation) Health-related quality of life (EORTC QLQ-C30) no meaningful difference in deterioration in quality of life	interest.
Bellmunt, 2021	multicentre, open-label,	n=809 patients with muscle-invasive	Atezolizumab	Observation n=403	We aimed to evaluate atezolizumab as adjuvant therapy in patients with high-risk	Median DFS	open label

	randomised, phase 3 trial (IMvigor010) 1-	urothelial carcinoma 2015-2018 <u>Age</u> Atezolizumab: 67 (60-y Observation: 66 (60-y <u>Male</u> Atezolizumab: 322/406 (79%) Observation: 316/403 (78%) <u>Median follow-up</u> 21.9 (IQR 13.2-29.8) mo	(every three weeks 1200 mg intravenous, this continued for a total of 16 cycles or 1 year) n=406		muscle-invasive urothelial carcinoma. investigator-assessed DFS OS DSS distant metastasis-free survival non-urinary tract recurrence-free survival pharmacokinetic evaluations patient-reported outcomes	Atezolizumab: 19.4 months (95% CI 15.9–24.8) Observation: 16.6 months (11.2–24.8) stratified HR: 0.89 [95% CI 0.74–1.08]; p=0.24 DFS at 18 mo Atezolizumab: 51% (95% CI 46–56) Observation: 49% (44–54) OS (interim analysis) Atezolizumab: 118/406 (29%) died Observation: 124/403 (31%) died 12 mo-OS (interim analysis) Atezolizumab: 88% (95% CI 84–91) Observation: 81% (95% CI 78–85) 18 mo-OS (interim analysis) Atezolizumab: 79% (95% CI 75–83) Observation: 73% (95% CI 69–78)	Funding F Hoffmann-La Roche/Genentech. Authors have many conflicts of interest.
--	---	--	---	--	--	---	---

						DSS data not yet available Serious adverse events Atezolizumab: 122/390 (31%) Observation: 71/397 (18%) Serious adverse events related to treatment Atezolizumab: 41/390 (11%) Atezolizumab: 1/114 (<1%) died as a result of a treatment-related adverse event (acute respiratory distress syndrome)	
--	--	--	--	--	--	--	--

Abbreviation

CI	Confidence Interval
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention To Treat
MIBC	Muscle-Invasive Bladder Cancer
mo	month
OS	Overall Survival
DFS	Disease-Free Survival
DSS	Disease-Specific Survival
RCT	Randomized Controlled Trial

10.9. Primärstudien Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie

1.2. Welche Substanzen und wie viele Therapiezyklen inkl. Cisplatin Split-Dose sollen bei der Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie eingesetzt werden?

Patient	Blasenkrebs-Patienten
Intervention	Anzahl neoadjuvanter Zyklen (inkl. Cisplatin-Split Dosis)
Kontrolle	Keine oder andere Anzahl von Zyklen
Endpunkte	ORR, OS, DFS, PFS, Toxizitäten, Lebensqualität

Ergebnis: Insgesamt wurde eine multizentrische retrospektive Kohortenstudie zur Schlüsselfrage identifiziert.

Referenz	Studientyp Evidenz-graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Patel, 2021	Retrospective cohort study 2+	n=318 cT2-4N0M0 urothelial carcinoma from two center Johns Hopkins Hospital (n=236): 2005-2018 Loyola University Medical Center (n=82):	neoadjuvant chemotherapy (4 cycles) n=157	neoadjuvant chemotherapy (3 cycles) n=114 non-standard of care neoadjuvant chemotherapy (1-2 cycles or non-cisplatin-based)	We compared ypT0 rates and survival between patients receiving 4 versus 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy with evaluation of chemotherapy-related toxicity for correlation with tumor chemosensitivity and pathologic response. OS RFS Pathologic response toxicity	OS <i>Kaplan-Meier rates</i> <u>Overall</u> 4 cycles: 73.1% 3 cycles: 75.6% Non-standard: 55.9% p=0.07 <u>cT2N0M0 subset</u> (n=259) 4 cycles: 78.7% 3 cycles: 85% Non-standard: 58.9% p=0.02 <u>cT3-4N0M0 subset</u> (n=59)	non-standard of care neoadjuvant chemotherapy were older, had higher rates of history of hypertension, diabetes mellitus, and cerebrovascular accident compared to the 4 or 3 cycle groups No information about conflicts of

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
		2007-2020 Age: 67 (58-71) y Male: 255/381 (80.2%) Median follow-up: 2.4		n=47		no statistically significant differences <i>Multivariable analysis</i> <u>Study groups</u> 4 cycles: Reference 3 cycles: HR 1 (95% 0.57-1.74) p=0.99 Non-standard: HR 1.3 (95% 0.68-2.51) p=0.43 Pathologic response Pathologic response appeared higher among patients receiving 3 cycles due to toxicity, but the difference did not reach statistical significance RFS <i>Kaplan-Meier rates</i> See Figure 2B	interest. No funding

Abbreviation

HR	Hazard Ratio
OS	Overall Survival
RFS	Recurrence-Free Survival

10.10. Primärstudien neoadjuvanten Chemotherapie vor radikaler Zystektomi

1.1. Kann durch den Einsatz einer neoadjuvanten Chemotherapie vor radikaler Zystektomie das krankheitsfreie-, das tumorspezifische Überleben bzw. das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen Zystektomie verbessert werden?

Patient	Blasenkrebs-Patienten
Intervention	neoadjuvanten Chemotherapie vor radikaler Zystektomie
Kontrolle	alleinige Zystektomie
Endpunkte	CSS, OS, DFS, Toxizitäten, Lebensqualität

Ergebnis: Insgesamt wurden drei Studien als relevant für die Schlüsselfrage identifiziert. Von diesen waren zwei multizentrische retrospektive Kohortenstudien (in orange markiert) und eine Studie ein systematisches Review mit Metaanalyse. Zusätzlich wurde als indirekte Evidenz ein systematisches Review mit Metaanalyse und geringem Biasrisiko extrahiert, welches verschiedene neoadjuvante Chemotherapieregime miteinander verglich.

Referenz	Studientyp Evidenz-graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Kubota, 2021	Multicentre retrospective cohort study (matched-pair) 2+	n=261 patients with locally advanced bladder cancer (cT2-4, cN0-2, cM0) 2003-2019	Optimal neoadjuvant chemotherapy (<i>propensity cohort</i>) n=27 patients with cT3-4 n= 34 patients with cT2	No chemotherapy (<i>propensity cohort</i>) n=27 patients with cT3-4 n=34 patients	The purpose of the present multicenter study was to investigate the oncological effect of neoadjuvant chemotherapy on patients with locally advanced bladder cancer stratified by clinical stage T3-4 or T2 who underwent laparoscopic radical	Neoadjuvant vs. no neoadjuvant treatment cT3-4 cohort <u>5-year OS</u> 78% vs. 41%; P = 0.014 <u>CSS</u> 81% vs. 44%; P = 0.008	Small sample size No conflict of interests declared. No information

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
		<u>Median age</u> (<i>propensity cohort</i>) Neoadjuvant: 75 (71–77) y No neoadjuvant: 75 (71–78) y <u>Male</u> (<i>propensity cohort</i>) Neoadjuvant: 74% No neoadjuvant: 89% <u>Median follow-up</u> (<i>propensity cohort</i>) cT3–4 cohort: 23.0 mo (IQR 8.9–42.7 mo) cT2 cohort: 25.5 months (IQR		with cT2	cystectomy. OS CSS RFS recurrence site and patterns postoperative complications	<u>RFS</u> 71% vs. 53%; P = 0.049 cT2 cohort <u>5-year OS</u> 55% vs. 70%; P = 0.77 <u>CSS</u> 64% vs. 81%; P = 0.66 <u>RFS</u> 81 % vs. 67%; P = 0.10	about funding reported.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
		14.6– 45.5 mo)					
McCaw, 2021	Systematic review with meta-analysis 1-	n=8 RCTs cT2-4a N0 M0 bladder cancer search up to July 2020	NAC + radical cystectomy Epirubicin (n=1) Cyclophosphamide + Doxorubicin + Cisplatin (n=1) Doxorubicin + Cisplatin (n=1) Methotrexate + Vinblastine + Cisplatin (n=2) Methotrexate + Cisplatin (n=1) Methotrexate + Vinblastine + Doxorubicin + Cisplatin (n=1) Methotrexate + Vinblastine + Doxorubicin (n=1)	cystectomy	We analyzed the survival benefit attributable to NAC in bladder cancer by calculating RMST of previously published clinical trials. OS	OS (<i>Fixed-effects</i>) <u>NAC vs. cystectomy only</u> (n=6) 3.2 mo (95% CI 1.0 to 5.3 mo, P=0.004) OS (<i>random-effects</i>) <u>NAC vs. cystectomy only</u> 3.2 mo (95% CI 0.3 to 6.1 mo, P=0.04)	Only one database used for search, no number of patients reported, no information if efforts were made to minimise errors in the study selection and data collection, no risk of bias assessment, unclear if the study from Gad El Mawla was included in the random-effects model No conflict of interest or funding reported.

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
Soria, 2021	Multicentre retrospective cohort study 2+	n=619 patients with cT2N0M0 bladder cancer without pre-operative hydronephrosis 2000-2018 21 centres across Europe, Canada and USA Median age: 66 (59-73) y Male: 496/619 (81%) Follow-up: 18 (7-38) mo	neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy (n=316)	radical cystectomy alone (n=303)	To assess the efficacy of neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy in a retrospective multicentre cohort of patients with cT2N0M0 bladder cancer without preoperative hydronephrosis. pathological response OS	cT2N0M0 <u>2-year OS</u> Neoadjuvant: 73% No Neoadjuvant: 60% <u>OS</u> OR 0.78, 95% CI 0.50–1.23, P = 0.3	Short follow-up time, inverse probability of treatment weighting was used to account for potential selection bias Petros Grivas (all unrelated to this project in the last 3 years): consulting for AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Clovis Oncology, Driver, EMD Serono, Exelixis, Foundation Medicine, Genentech, Genzyme, GlaxoSmithKline, Heron Therapeutics, Janssen, Merck, Mirati Therapeutics,

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
							Pfizer, Roche, Seattle Genetics, QED Therapeutics; prior participation in educational programs for Bristol-Myers Squibb; institutional research funding from AstraZeneca, Bayer, Genentech, Kure It Cancer Research, Merck, Mirati Therapeutics, Oncogenex, Pfizer, Clovis Oncology, Bavarian Nordic, Immunomedics, Debiopharm, Bristol-Myers Squibb, QED Therapeutics. The other authors have no conflict of interest to declare.
Indirekte Evidenz							
Chung, 2021	Systematic review with meta-analysis 2++	n=5 studies (1 RCT, 4 case-control studies) 1206 patients with biopsy-proven MIBC who intended to undergo radical cystectomy and patients who	NAC using ddMVAC	NAC using gemcitabine and cisplatin	We aimed to provide evidence on the optimal NAC regimen for use in muscle-invasive bladder cancer. • pathologic complete response • pathologic downstaging	ddMVAC vs. gemcitabine and cisplatin OS (n=2 case-control studies) HR, 2.16; 95% CI, 1.42–3.29; p = 0.0004 CSS (n=1 case-control studies) HR, 2.31; 95% CI, 1.29–4.13; p	The authors declare no conflict of interest. This research received no external funding

Referenz	Studientyp Evidenz- graduierung	Teilnehmer	Intervention	Kontrolle	Zielgrößen	Hauptergebnis	Methodische Bemerkung
		underwent systemic NAC search up to December 2020			• OS CSS	= 0.005	
					•		

Abbreviation

CI Confidence Interval

CSS Cancer-Specific Survival

ddMVAC dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin MIBC Muscle-Invasive Bladder Cancer

NAC Neoadjuvant Chemotherapy

OS Overall Survival

PFS Progression-Free Survival

RCT Randomized Controlled Trial

RFS Recurrence-Free Survival

RSTM Restricted Mean Survival Times

10.11. Leitlinienadaptation neoadjuvante Radio(chemo)therapie

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
EAU 2021a	Transurethral resection of the bladder, biopsies and pathology report Inform the pathologist of prior treatments (intra-vesical therapy, radiotherapy, etc.). (S. 19)	Strong
EAU 2021b	Pre- and postoperative radiotherapy (pT3b-4) <u>Summary of Evidence</u> No contemporary data exists to support that pre-operative radiotherapy for operable MIBC increases survival. Pre-operative radiotherapy for operable MIBC, using a dose of 45–50 Gy in fractions of 1.8–2 Gy, results in down-staging after 4 to 6 weeks. Limited high-quality evidence supports the use of pre-operative radiotherapy to decrease local recurrence of muscle-invasive bladder cancer after radical cystectomy. (S. 30) <u>Recommendations</u> Do not offer pre-operative radiotherapy for operable muscle-invasive bladder cancer since it will only result in down-staging, but will not improve survival. Do not offer pre-operative radiotherapy when subsequent radical cystectomy with urinary diversion is planned. (S. 30) Health-related quality of life <u>Summary of Evidence</u> In patients with muscle-invasive bladder cancer treated with radiotherapy, concomitant chemotherapy or neo-adjuvant chemotherapy has no significant impact on HRQoL. (S. 57) Follow-up <u>Recommendations</u>	LoE: 2a LoE: 2 LoE: 3 Strong Strong LoE: 1b Strong

	Local recurrence: Offer radiotherapy, chemotherapy and possibly surgery as options for treatment, either alone or in combination. (S. 59)	
--	---	--

Empfehlungsgrad/ Evidenzlevel (LoE)

Leitlinie	Empfehlungsgrad/LoE	Erläuterung
EAU 2021a/b	LoE	based on the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence
	Strong Recommendation	The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

HRQoL Health-Related Quality of Life

LoE Level of Evidence

10.12. Leitlinienadaptation adjuvante Radio(chemo)therapie

Leitlinie	Empfehlung	Empfehlungsgrad/LoE
EAU 2021a	Transurethral resection of the bladder, biopsies and pathology report Inform the pathologist of prior treatments (intra-vesical therapy, radiotherapy, etc.). (S. 19)	Strong
EAU 2021b	Pre- and postoperative radiotherapy (pT3b-4) <u>Summary of Evidence</u> Addition of adjuvant radiotherapy to chemotherapy is associated with an improvement in local relapse-free survival following cystectomy for locally advanced bladder cancer (pT3b–4, or node- positive). (S. 30) <u>Recommendations</u> Consider offering adjuvant radiation in addition to chemotherapy following radical cystectomy, based on pathologic risk (pT3b–4, or positive nodes, or positive margins). (S. 30) Health-related quality of life <u>Summary of Evidence</u> In patients with muscle-invasive bladder cancer treated with radiotherapy, concomitant chemotherapy or neo-adjuvant chemotherapy has no significant impact on HRQoL. (S. 57) Follow-up <u>Recommendations</u> Local recurrence: Offer radiotherapy, chemotherapy and possibly surgery as options for treatment, either alone or in combination. (S. 59)	LoE: 2a Weak LoE: 1b Strong

Empfehlungsgrad/ Evidenzlevel (LoE)

Leitlinie	Empfehlungsgrad/LoE	Erläuterung
EAU 2021a/b	LoE	based on the 2009 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) Levels of Evidence
	Strong Recommendation	The strength of each recommendation is represented by the words 'strong' or 'weak'. The strength of each recommendation is determined by the balance between desirable and undesirable consequences of alternative management strategies, the quality of the evidence (including certainty of estimates), and nature and variability of patient values and preferences.

HRQoL Health-Related Quality of Life

LoE Level of Evidence

11. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Prisma zur Suchfrage multiparametrisches MRT.....	24
Abbildung 2: Prisma zur Suchfrage zu Urinmarkern	26
Abbildung 3: Prisma zur Suchfrage perioperative und palliative Systemtherapie.....	29
Abbildung 4: Prisma zur Suchfrage zur Radio(chemo)therapie	31

12. **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	7
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	10
Tabelle 3: Arbeitsgruppen	13
Tabelle 4: Schlüsselfragen der Arbeitsgruppen.....	16
Tabelle 5: Bewertungsinstrumente	22
Tabelle 6: Schema der Evidenzgraduierung nach SIGN 1999-2012 [7]	32
Tabelle 7: Empfehlungsgrad/Evidenzlevel (LoE)	41
Tabelle 8: Übersicht der offengelegten Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten.....	20
Tabelle 9: Eingetroffene Kommentare zu Empfehlungen und deren Bearbeitung	38

13. Anlagen

13.1. Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten 2021-2023

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. Die Bewertung erfolgte im Frühjahr 2024.

Registernummer: 032/0380L

Tabelle 8: Übersicht der offengelegten Interessen und des Umgangs mit Interessenkonflikten

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Beyersdorff, Dirk	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DRG, im Vorstand der AG-Uroradiologie ESUR, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uroradiologie Schwerpunkt Prostatabildgebung, Onkologische Bildgebung, Klinische Tätigkeit: Allgemeine Diagnostische Radiologie Persönlicher Schwerpunkt Uroradiologie und Onkologische Bildgebung, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Beteiligung am Deutschen Röntgenkongress und Fortbildungen auf Urologischen Veranstaltungen	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Bokemeyer, Carsten	Innofonds GBA, Merck KGA, Sanofi Aventis, Bayer	Oncolgy Drug consult / GSO Contract Reserach Hamburg, AOK Heath Insurance	Imed Institute , Medupdate	Nein	Abteilung ist in ca 80- 100 klinische Studien involviert	Nein	Mitglied: Leiter CCC Leitgruppe der DKH, Mitglied: DKG Zertifizierungskommission, Mitglied: Präsi-	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinoms COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Healthcare, BMS, AstraZeneca, MSD, Biontech						dent Hamburger Krebsgesellschaft, Mitglied: Beirat der DGHO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Therapie urogenitaler Tumoren, Molekulare Onkologie Therapieresistenz, Klinische Tätigkeit: Therapie onkologischer und hämatologischer Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkoupdate Crashkurs Klinische Onkologie, Hamburger Facharztkurs	des Blasenkarzinoms
Prof. Dr. Bolenz, Christian	Verschiedene Gerichte	Nein	Bayer, medac, Janssen, AstraZeneca, BMS	Nein	ERBE Elektromedizin	Nein	Mitglied: DGU, Schatzmeister, Wissenschaftliche Tätigkeit: BRIDGE Consortium e.V. , Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologie	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinoms COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinoms
Prof. Dr. Buck, Andreas	Pentixapharm Novartis	Eisai	Takeda, Eisai	Eisai Pfizer	Keine.	Keine.	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Positronen-Emissionstomographie Theranostik Hämatologie, Klinische Tätigkeit: PET/CT-Bildgebung Radioiodtherapie konv. Nuklearmedizin (Szintigraphie) Radioligandentherapie (NET, Prostata-Ca), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Persönliche Beziehung: Keine.	Keiner COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Burger, Maximilian	medac	Oncofid, MSD, Janssen , Ipsen , Merck, photocure	medac, MSD, BMS, Bayer Healthcare Vital, Janssen , Ipsen, Pfizer, Astellas, Ferring, Apogepha	Thieme	Novartis	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Leiter Ressort Forschungsförderung, Mitglied des Vorstandes, Mitglied: Bayerische Urologenvereinigung, Mitglied , Mitglied: European Association of Urology, Vice Chairman Guideline Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer , Mitglied: DFG-Fachkollegiat Urologie/Reproduktionsmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnblasenkarzinom und Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: operative und medikamentöse Therapie des Harnblasen-, Nierenzell- und Prostatakarzinom , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ostbayerischer Dialog, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Oberpfälzer Urologen e.V.	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinoms COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinoms
Dr. Eichenauer, Rolf	Janssen, Anwerina Deutschland	Bayer, Novartis Radiopharma	Kontroversen in der Uro-Onkologie, Solution Akademie, SgDU Servicegesellschaft	d-uo	Nein	Nein	Mitglied: DGU, Mitglied: BvDU, Mitglied: d-uo Vorstand, Mitglied: Verein zur Verbesserung der Versorgung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms, Vorsitzender, Mitglied: DGHO, Mitglied: AUA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung, Nationales Register Urothelkarzinom (UroNAT), Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologische Therapie in Klinik und Pra-	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							xis, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftlicher Leiter der Fortbildungsinitiative Hamburg, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Wissenschaftlicher Leiter Uroonkologisches Forum	
Dr. Follmann, Markus	Expertenpool Innofonds	Nein	Vorträge zur Leitlinienmethodik AWMF , Studentenunterricht MSE Studiengang Mainz "Health Care Research"	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Mitglied: GRADE , Mitglied: Guidelines International Network , Mitglied: Netzwerk Versorgungsforschung , Mitglied: INGUIDE PROGRAM Translation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodik EbM und Leitlinien , Wissenschaftliche Tätigkeit: LL-basierte Qualitätsindikatoren, Wissenschaftliche Tätigkeit: QS Zyklus in der Onkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Patientenleitlinienerstellung, -implementierung, Klinische Tätigkeit: keine klinische Tätigkeiten, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Referent bei Leitlinienmethodik WS des OL und AWMF Leitlinienberaterseminaren	- COI: keine: keine
Dr. Fugmann, Dominik	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Klinische Tätigkeit: Psychoonkologie in der Urologie, teilstationäre psychosomatische Psychotherapie	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Gakis, Georgius	Nein	Leo Pharma, MSD, Merck Serono, Astellas, BMS, Photocure, Roche, Janssen-Cilag/Johnson-Johnson	IPSEN, DGU (UroAktuell) , Janssen-Cilag, AKO_Kurse der DGU, Solution Akademie, Nationales Blasenkarzinom-Symposium, BMS, AUF Meeting, CACA-GU, Post ASCO Klinikum Region Hannover, EISAI, AstraZeneca	Nein	Photocure	Nein	Mitglied: AKO der DGU, Mitglied: BZKF Studiengruppe Urothelkarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: NMIBC, MIBC, metast. BC, Klinische Tätigkeit: NMIBC, MIBC, metast. BC	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom Diagnostikum, Thrombose bei Krebspatienten, Photodynamische Therapie beim Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom und Einsatz von Diagnostika, Thrombose bei Krebspatienten und Photodynamischer Therapie beim BCA
Prof. Dr. Golka, Klaus	Nein	Nein	der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin und verschiedenen Landesärztekammern für Fort-/Weiterbildung im Fach Arbeitsmedizin	Nein	Nein	Nein	Mitglied: nur einfaches Mitglied, nicht aktiv, Wissenschaftliche Tätigkeit: Toxoplasmose und Kognition, Querschnittlähmung und Harnblasentumoren, Risikofaktoren für Harnblasentumoren	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Grimm, Marc-Oliver	Nein	Astra Zeneca, Bayer Health Care, BMS, EUSA, Ipsen, Janssen Cilag, Merck Serono,	Astra Zeneca, BMS, Merck Serono, MSD, Pfi-	Nein	Intuitive surgical, BMS, Bayer Health Care	Nein	Mitglied: ESOU (Vorstandsmitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Nierenzell- und Urothelkarzi-	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Gilead, Eisai, Takeda	zer, EUSA, Ipsen, Janssen Cilag, Telix				nom, Immuntherapie, Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Uroonkologie	des Blasenkarzinom
Gruber, Gabriele	Nein	Nein	Nein, Nationale Gesundheitsakademie, Weimar	Nein, Nein	Nein	Nein	Mitglied: FgSKW e. V., Mitglied ILCO e. V., Mitglied, Mitglied: Deutsche Kontinenzgesellschaft, Mitglied, Mitglied: FgSKW e. V., Online-Fortbildungen bzw. Rezerifizierungen beruflich Pflegender, Klinische Tätigkeit: Klinik, Stomatherapie mit schwerpunkt an einem Darmkrebszentrum, mit Tätigkeit im Onkolog. Zentrum und Urologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Unterricht und fachliche Leitung der Fachweiterbildung "Pflegeexperte Stoma, Kontinenz und Wunde" Institute: Diakonsiches Institut,Dornstadt; DAA Kasse; Donau Universität Krems	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Gschwend, Jürgen	AstraZeneca, Bayer, Janssen, MSD, Roche	Nein	Janssen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU, EAU, AUA, DKG, Wissenschaftliche Tätigkeit: Operative und medikamentöse Therapie urologischer Tumore	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom
Prof. Dr. Hartmann, Arndt	Abbvie, Agilent, AstraZeneca, Biocartis, BMS, Boehringer	Roche, MSD, BMS, QUIP, Janssen	Roche, Novartis, BMS, MSD, AstraZeneca, Lilly	Roche, BMS, Janssen, Diaceutics, QUIP GmbH	Janssen,, AstraZeneca, Phäon	Nein	Mitglied: Internationale Akademie für Pathologie (Vorstand), Weiterbildung von Pathologen Urologie	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom FGFR3- und PDL-1-Expression, molekulare Analyse

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	ger Ingelheim, Cepheid, Dia-ceutics, Gilead, Illumina, Ipsen, Janssen, Lilly, Merck, MSD, Nanostring, Novartis, Pfizer, Qiagen, QUIP, Roche, Sanofi						thologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Uropathologie, Referenzpathologie, Klinische Tätigkeit: Klinische Tätigkeit in der Pathologie	COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom sowie FGFR-3-, PDL-1-Expression und molekularer Analyse
PD Dr. Hass, Holger	Nein	Nein	Fa. Roche	Nein	Universität Würzburg Krebsliga Ostschweiz	Nein	Mitglied: DGRW DGHO DKG	- COI: keine: keine
Dr. Hege-mann, Miriam	Nein	Roche	Ipsen, Janssen, Roche, Eusa, MSD	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU (Mitglied der AG Oberärzte), GESRU (passives Mitglied), EAU (passives Mitglied), DGP (passives Mitglied), BvdU (passives Mitglied), DÄB (passives Mitglied), Die Chirurgeninnen (passives Mitglied), DGRU (passives Mitglied), Klinische Tätigkeit: operative Expertise in der Uroonkologie, Fachweiterbildung medikamentöse Tumorthherapie und Palliativmedizin	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom
Henscher, Ulla	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Autorin in verschiedenen Leitlinienprojekten benannt von Physio Deutschland	- COI: keine: keine
Dr. Hoffmann,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft	-

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Wilfried							für Urologie Deutsche Krebsgesellschaft Arbeitskreis AGORS, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie Onkologie, Klinische Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation	COI: keine: keine
Hucke, Birthe	IQWiG	Nein	Freiberuflich und für verschiedene Fortbildungsanbieter	Fachartikel und Fachbuchbeiträge; Schulz-Kirchner-Verlag, Thieme-Verlag, Fachartikel und Fachbuchbeiträge; Schulz-Kirchner-Verlag, Thieme-Verlag	Nein	Nein	Mitglied: Deutscher Verband der Ergotherapeuten e.V. (DVE), Vorstandstätigkeit, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Ergotherapiewissenschaft (DGEW) aktive Mitgliedschaft, Mitglied: Council of Occupational Therapists for the European Countries (COTEC) aktive Mitgliedschaft, Mitglied: World Federation of Occupational Therapists (WFOT, Mitgliedschaft, Mitglied: Spitzenfrauen Gesundheit, Mitgliedschaft, Mitglied: EBM-Netzwerk, institutionelle Mitgliedschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: diverse Fachthemen Ergotherapie, ICF,	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Management im Gesundheitswesen, Ethik, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Freiberuflich und für verschiedene Fortbildungsanbieter	
Prof. Dr. Knüchel-Clarke, Ruth	Roche, Astra-Zeneca, MSD	keine	Lehre Medizin-studium	s. Pubmed unter Knuchel R OR Knuechel R OR Knuechel-Clarke OR Knuchel-Clarke	Referenzpathologie SEAL-2 Studie (Leitung Prof. A. Heidenreich)	keine	Mitglied: DFG Fachkollegiat DGPathologie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Uro-pathologie, Klinische Tätigkeit: Konsiltätigkeit Uro-pathologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Internationale Akademie für Pathologie: Tutorials Uro-pathologie, Persönliche Beziehung: keine	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom
Prof. Dr. Kotzerke, Jörg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, Altpräsident	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Krege, Susanne	Nein	Ipsen, BMS, Bayer, MSD, Merck Serono, ESAI, MSD	Solution Akademie UroUpdate, Niedergelassenen Abend, Sanofi, Bayer, Astellas, Janssen-Cilag, Bosten Scientific, Roche, BMS, Ipsen, MSD, Nationales Blasen-Ca UroUpdate, Best of Europe, J. Eickeler,	Springer-Verlag, Zuckschwerdt-Verlag, Solution Akdademie, UroAktuell, Schwarzwald-Baar Klinik, AKO, UroLive, Janssen Uro-Panorama, Uro-Onko Hamm, Best	BMS, SAKK	Nein	Mitglied: DKG, AUO, DGU, AKO	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Takeda, Think wired, DGU, Streamed Up, Onkologischer AK Köln, Apogepha, Forum Onkologie Bonn, Urol Tumorzentrum Köln, medUpdate, Merck, Klinikum St. Georg	of Europe,				
Prof. Dr. Kristiansen, Glen	Nein	Nein	AstraZeneca, "IQTIG Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen MSD, Solution akademie, Med publico, Jansen-Cilag PathoTres Gemeinschaftspraxis für Pathologie Ärztliche Akademie für medizinische Fort- und Weiterbildung in	Nein	Nein	Nein	Mitglied: 1.Universitätsklinikum Bonn (AöR), Institutsdirektor (UKB) 2.Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP) 3.Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP) 4.Internationale Akademie für Pathologie (IAP) 5.Internationale Gesellschaft für Urologischen Pathologie (ISUP) 6.Europäisches Netzwerk für Uro-pathologie (ENUP) 7.Deutsche Prostatakarzinom Konsortium (DPKK) 8. Vorstand des Integrativen Darmzentrums Bonn / Rhein-Sieg e.V. (IDZB) , Klinische Tätigkeit: Klinische und Molekulare Pathologie	FGFR/EGFR-Analytik in der Pathologie COI: gering: Limitation der Leitungsfunktion

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Nord-rhein					
Professor Dr. Krug, Utz	Sander Stiftung	JazzPharma, Johnson	Celgene / BMS, AbbVie	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft der Hämatologen und Onkologen im Krankenhaus (ADHOK), , Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, ordentliches Mitglied. , Mitglied: AML-Studiengruppen "AMLCG" sowie "SAL", Arbeitsgruppenleiter der gemeinsamen Arbeitsgruppe "Registerstudien", Mitglied: Deutsche Krebshilfe. Ausschußmitglied Fachausschuß Versorgungsforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetische und epigenetische Prognosefaktoren sowie Behandlungsoptimierung der akuten myeloischen Leukämie, Klinische Tätigkeit: Behandlung von stationären und ambulanten Patienten aus dem gesamten Spektrum der Hämatologie und internistischen Onkologie, inkl. Blasen-Ca., sowie von Palliativpatienten auf der Palliativstation der Medizinischen Klinik 3	- COI: keine: keine
Dr. Lackner, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitarbeiterin der DGU, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematische Reviews zu onkologischen und nicht-onkologischen urologischen Themen	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dipl.Soz.Wiss. Langer, Thomas	Nein	Nein	AWMF	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Netzwerk evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk)	- COI: keine: keine
PD Dr. Maisch, Philipp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGU e.V.	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Maurer, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Röntgengesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schweizerische Röntgengesellschaft, Klinische Tätigkeit: Europäische Röntgengesellschaft, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: European Society of Urogenital Radiology, Persönliche Beziehung: European Society of Abdominal and Gastrointestinal Radiology	- COI: keine: keine
Dr. Mohr, Bernhard	Nein	Nein	Hexal, BDU, Recordati, Ärztereverein Steimbürg, Medizinisches Qualitätsnetzwerk Westküste, Astellas, Regionales urologisches Netzwerk Westküste, Apogepha, OSKAR-Summit Berlin, Janssen, BvDU 12. Urologi-	Nein	Nein	Besitz von Aktien verschiedener Pharmaunternehmen (aktuell Pfizer, Roche, Novartis, Amgen)	Mitglied: Mitgliedschaft in DGU, EAU, AUA, Berufsverband der deutschen Urologen, Deutsche Gesellschaft für Andrologie, Deutsche Kontinenzgesellschaft keine herausgehobenen Positionen, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom Urothelkarzinom BPH-Syndrom	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: hoch: Ausschluss aus Beratungen zur medikamentösen Therapie des Blasenkarzinom

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			sches Sommerforum					
Dr. Müller, Guido	Nein	Nein	Nein	Nein	Urologische Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum Marien Hospital Herne (Zuwendungsempfänger); Arbeitsgemeinschaft für Krebsbekämpfung NRW (Zuwendungsgeber)	Nein	Mitglied: Arbeitskreis Rehabilitation der Deutschen Gesellschaft für Urologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Outcome-Forschung nach uroonkologischer Primärtherapie, Klinische Tätigkeit: Rehabilitation nach uroonkologischer Primärtherapie	- COI: keine: keine
PD Dr. Nawroth, Roman	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Niegisch, Günter	Roche Pharma AG, G-BA	BMS, Roche, Merck Serono, Merck, Janssen-Cilag, Ipsen, Pfizer, urotrials	Solution academy Roche, think wired, urotube/DGU, AstraZeneca, BMS, medac, AEKNO, eisai, Janssen, Merck,	Pfizer, BMS	IMS Health AG, Ingress Health	Nein	Mitglied: DKG, Mitglied: AUO, Mitglied: DGU, Mitglied: IABC, Mitglied: ASCO, Mitglied: EAU, Wissenschaftliche Tätigkeit: fortgeschrittenes Urothelkarzinom, Klinische Tätigkeit: fortgeschrittenes Urothelkarzinom	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom
Dr. Nothacker, Monika	no positions with payment	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid , Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Prepared-	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		- Member of Steering Group National Cancer Plan no payment , IQTIG			ness 2.0 , G-BA Innovationfund		Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	
Prof. Dr. Ohlmann, Carsten	Janssen-Cilag	Janssen-Cilag, Bayer AG, Sanofi-Aventis GmbH, MSD, BMS, AstraZeneca, Recordati, Accord	Janssen-Cilag, Bayer AG, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Recordati, Accord	AstraZeneca, Astellas, Recordati	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der DKG (AUO), Mitglied: Arbeitskreis Onkologie der DGU (AKO), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Wissenschaftliche Tätigkeit: Prostatakarzinom, Wissenschaftliche Tätigkeit: Harnblasenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Prostatakarzinom, Klinische Tätigkeit: Harnblasenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Nierenzellkarzinom, Klinische Tätigkeit: Hodenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Peniskarzinom, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Uro-Onkologie (Solution Akademie), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Arbeitskreis Onkologie der DGU, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Urotube, Persönliche Beziehung: Uro-Tube Online Fortbildungsporta der DGU	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Ost, Ekkehard	MD/MD Bund	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	- COI: keine: keine
Paradies, Kerstin	Nein	Nein	AstraZeneca	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Prott, Franz-Josef	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: BVDST - Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten e.V., Klinische Tätigkeit: adaptive Radiotherapie	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Retz, Margitta	Nein	MSD, Ipsen, MSD, AstraZeneca, Janssen	Janssen-Cilag, Pfizer, BMS, MSD, Janssen Oncology	Nein	Nein	Nein	Mitglied: IABC, AUO (beides DKG), Klinische Tätigkeit: Uro-Onkologie (BCA, RCC, PC)	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom
Rexer, Heidrun	keine	keine	keine	keine	Abnoba GmbH	keine	Mitglied: DKG	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom
Prof. Dr. Rick, Oliver	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Rehabilitation, Klinische Tätigkeit: Onkologische Rehabilitation	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Rödel, Claus	Nein	Merck, GSK	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGRO, ESTRO, ASTRO	- COI: keine: keine
Dr. Schiek-Kunz, Edmond	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. med. Utzig, Martin	Nein	Nein	Institut für Qualität in der Onkologie (IGO) GmbH	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft, Entwicklung von Qualitätsindikatoren von S3-Leitlinien	- COI: keine: keine
Weier, Joachim	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Selbsthilfe-Bund Blasenkrebs e.V.	- COI: keine: keine
Prof. Dr. Weiss, Christian	Merck	BMS	Varian medical Systems	Janssen	Vision RT	Nein	Mitglied: DEGRO BVDST DKG ASTRO ESTRO Hessische Krebsgesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Radioonkologie Trimodale Therapie des Harnblasenkarzinoms, Klinische Tätigkeit: Radioonkologie	- COI: keine: keine
Dr. Welslau, Manfred	AMGEN, Bristol-Myers Squibb, Celgen, Gilead, HEXAL, Janssen, Lilly, Novartis, Roche, Sanofi, medac, Astra Zeneca, GSK	Pfizer, AstraZeneca, Novartis, Sanofi, Lilly	AMGEN, Astellas, AstraZeneca, Celgene, GILEAD, Hexal, Janssen, Lilly, Novartis, Roche, Sanofi, Merck	Nein	Nein	Nein	Nein	Studie AVENUE NIS COI: gering: Limitierung von Leitungsfunktionen
Wenzel, Gregor	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
PD Dr. Wesselmann MBA, Simone	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bereichsleitung Zertifizierung bei der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (seit 2008) , Wissenschaftliche Tätigkeit: Publikationen mit den Daten bzw. über die zertifizierten Zentren (seit 2008)	- COI: keine: keine
Dr. Wolff, Franziska	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	- COI: keine: keine
Prof. Dr. de Santis, Maria	AAA, Accord, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Basilea, Bayer, Bioclin, BMS, Eisai, Ferring, Immunomedics, Ipsen, Janssen, MSD, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre Oncology, Roche, Sandoz, Sanofi, SeaGen, Orion	Nein	AAA, Accord, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Basilea, Bayer, Bioclin, BMS, Eisai, Ferring, Immunomedics, Ipsen, Janssen, MSD, Merck, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre Oncology, Roche, Sandoz, Sanofi, SeaGen	EAU, ESMO	Nein	Nein	Mitglied: EAU, ESMO, ASCO, IABC	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom
Prof. Dr. de Wit, Maïke	Nein	Astra zeneca	Janssen, AstraZeneca, Art Temp, Pierre Fabre Vortrags und	AstraZeneca, Deutscher Ärzteverlag	AstraZeneca, Pfizer, Nutide, Merck, BMS, Abbvie Forschungs-vorhaben/Durchführung	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie - Beirat und Vorstand, Mitglied: AIO - Mitglied, Mitglied: ASCO - Mit-	- COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Schulungstätigkeit		klinischer Studie, GSK Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studie, Novartis Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studie, Pierre Fabre Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studie, Sanofi-Adventis Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studie, Roche Forschungs-vorhaben/Durchführung klinischer Studie		glied, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin Mitglied, Mitglied: ESMO - Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Lungenkarzinom, Supportive Therapie, Blasenkarzinom, Klinische Tätigkeit: Onkologie und Hämatologie sowie Palliativmedizin in jeder Entität, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Onkologische und Hämatologische Repetitorien	
Prof. Dr. von Amsberg, Gunhild	Roche, MSD, AstraZeneca, Astellas, Pfizer, Ipsen, Sanofi, BMS, Janssen, Merck, Eisai, Amgen, Lilly	Roche, BMS, Astellas, Sanofi, Janssen, MSD, Ipsen, Pfizer, Astra Zeneca, Merck, Eisai, Lilly, AMGEN	Roche, AstraZeneca, Astellas, Ipsen, Sanofi, BMS, Janssen, Merck, Eisai, MSD, Pierre Fabre	Sanofi, Ipsen	BMS, MSD, Roche, AstraZeneca, Pfizer, Sanofi, AvenCell, Lilly	Nein	Mitglied: DGHO, Mitglied: AIO, Wissenschaftliche Tätigkeit: Resistenzentwicklung und Überwindung beim Prostatakarzinom (präklinisch und translational), Klinische Tätigkeit: W2 Professur für Uroonkologie mit Schwerpunkt Systemtherapie des Prostatakarzinoms, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Facharztkurs Onkologie Fortbildung AUO/ AKO	Medikamentöse Therapie des Blasenkarzinom COI: moderat: Enthaltung bei medikamentöser Therapie des Blasenkarzinom

13.2. Ergebnisse der Konsultationsphase

Tabelle 9: Eingetroffene Kommentare zu Empfehlungen und deren Bearbeitung

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
Empfehlung 9.8	Bei der neoadjuvanten Therapie soll alle 2 Zyklen ein bildgebendes Restaging erfolgen, um eine Progression auszuschließen.	Bei der neoadjuvanten Therapie sollte nach 6 Wochend.h. der Hälfte der Zyklen ...	Bei ddMVAC wäre das restaging sonst alle 4 Wochen, was die Strahlenbelastung erhöht und nicht notwendig wäre	Wird bei 100 % Abstimmung nicht geändert
Empfehlung 5.17	... ein MR-Urogramm, ein MRT oder ein MRT...	... ein MRT mit MR-Urogramm oder ein MRT mit mehreren ...	Einfache Umstellung, so klingt es gedoppelt	Wurde redaktionell angepasst
Empfehlung 12.6	Empfehlung 12.6 ist wie 12.13	Eine kann weg		Wird nicht geändert, da in unterschiedlichen Unterkapiteln
Empfehlung 12.7	Empfehlung 12.7 ist wie 12.14	Eine kann weg		Wird nicht geändert, da in unterschiedlichen Unterkapiteln
4.3./74	Die neue Klassifikation der WHO ist im Frühjahr 2016 in recht großem Abstand zur vorausgegangenen Edition aus dem Jahre 2004 erschienen	Die neue Klassifikation der WHO ist 2022 erschienen.		Keine Änderung, da sich das Kapitel derzeit in Überarbeitung befindet.
4.3.1./76	Es ist nicht klar, ob die Wertigkeit der Fettgewebsinfiltration sicher eine pT3-Kategorie ist. Die Diagnose pT2	schwerverständliche Formulierung: Aufgrund der Ausstülpung der Schleimhaut durch Schwachstellen der Muscularis propria ins		

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
	sollte wegen fehlender Mus- cularis propria hier nicht ge- stellt werden	Fettgewebe hinein, ist eine adä- quate Beurteilung der Infiltration- stiefe schwierig. Durch die feh- lende Detrusormuskelschicht im Bereich des Divertikels sollte ein pT2-Stadium im Allgemeinen nicht diagnostiziert werden. UND eventuell erwähnen, dass wenig untersucht und aktuelle ISUP-Be- strebungen zur genaueren Unter- suchungen in größerer Kohorte be- stehen.		
5.4 S. 103	...	Die Standarddiagnostik „...soll Weißlich-Zystoskopie...“ sollte von der Reihenfolge her VOR den Ta- bellen zum MRT etc genannt wer- den, da sie ja auch vorher zum Einsatz kommen sollte und hier die bessere Evidenz vorliegt.		Die Reihenfolge der Empfehlungen wurde angepasst
5.4, Tab. 5.11 / S. 104	Eine Fluoreszenz-basierte Zystoskopie (PDD) kann in der Primärdiagnostik des Harnblasenkarzinoms einge- setzt werden.	Kleine Änderung des Wortlauts: Eine Fluoreszenz-basierte Zysto- skopie (PDD) kann in der Primär- diagnostik des Harnblasenkarzi- noms für eine verbesserte Tumo- rererkennung eingesetzt werden. Es können zudem Daten hinzuge- fügt werden, die die Stärke der	Zum Thema flexible Fluoreszenz-Zystoskopie sind weitere, neuere Daten verfügbar, darunter ein RCT bei 304 Patienten, die zeigt, dass 21 % der Patienten mit bekanntem oder vermutetem NMIBC bei einer alleinigen Weißlicht-Zystosko- pie übersehen worden wären. Daneshmand S, Patel S, Lotan Y, Pohar K, Trabulsi E, Woods M, et al. Efficacy and Safety of Blue Light Flexible Cystoscopy with Hexaminolevulinate in the	Die Empfehlung wurde nicht geändert. Im Hin- tergrund wurden zwei Literaturstellen ergänzt

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
		Empfehlung widerspiegeln: siehe Begründung	Surveillance of Bladder Cancer: A Phase III, Comparative, Multicenter Study. J Urol 2018;199:1158–65. Im Allgemeinen verbessert der Einsatz der fluoreszenzgestützten Zystoskopie (PDD) die Erkennung von Tumorerkrankungen (Ta, T1) und insbesondere von CIS während der TURBT erheblich. Mehrere RCTs und Meta-Analysen wurden bei Patienten mit Verdacht auf NMIBC während der TURBT durchgeführt und zeigen eine verbesserte Erkennung, die sich positiv auf die klinischen Ergebnisse wie Rezidiv und Progression auswirkt. Dazu gehören z.B.: Burger M, Grossman HB, Droller M, Schmidbauer J, Hermann G, Dragoescu O, et al. Photodynamic diagnosis of non-muscleinvasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on raw data. Eur Urol 2013;64:846—54. Maisch P, Koziarz A, Vajgrt J, Narayan V, Kim MH, Dahm P. Blue versus white light for transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021. BJU Int 2022, 130, 730 Veeratterapillay R, Gravestock P, Nambiar A, Gupta A, Aboumarzouk O, Rai B, et al. Time to turn on the blue lights: a systematic review and meta-analysis of photodynamic diagnosis for bladder cancer. Eur Urol Open Sci 2021;31:17—27. Auf Basis der Evidenz könnte	

Kapitel/ Seite	Entwurfstext der Leitlinie	Vorgeschlagene Änderung	Begründung (mit Literaturangaben)	Antwort der Leitlinien- gruppe
			der Empfehlungsgrad und der Evidenzgrad der obigen Ausführungen u.U. angepasst werden (z.B. Empfehlung B, Evidenzgrad 2).	
12.11/ 355	Eine positive Urinzytologie sollte eine weitere Abklärung via Zystoskopie indizieren. Ist die Zystoskopie auffällig, sollte ein PDD-gestütztes Mapping inkl. Abklärung der prostatistischen Harnröhre sowie des oberen Harntraktes mittels Schnittbildgebung mit urographischer Phase erfolgen.	Eine positive Urinzytologie sollte eine weitere Abklärung via Zystoskopie indizieren. Ist die Zystoskopie auffällig, sollte ein Fluoreszenz-gestütztes (PDD) Mapping inkl. Abklärung der prostatistischen Harnröhre sowie des oberen Harntraktes mittels Schnittbildgebung mit urographischer Phase erfolgen.	Vorschlag zur Änderung der Empfehlung 12.11., damit die Wahl der Begriffe kongruent ist. Die Empfehlung steht z. B. im Einklang mit der nachdrücklichen Empfehlung für die Nachsorge von Patienten in Kapitel 8:2 der EAU NMIBC-Leitlinie 2024: „Während der Nachsorge bei Patienten mit positiver Zytologie und keinem sichtbaren Tumor in der Blase werden Mapping-Biopsien oder PDD-geführte Biopsien (wenn Geräte verfügbar sind) und die Untersuchung extravasikaler Lokalisationen (CT-Urographie, prostatistische Urethra-Biopsie) empfohlen.“	Die Schreibweise wurde angepasst, inhaltlich jedoch keine Änderung vorgenommen.

14. Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. Vol. 2. Auflage 2020. 2020: Ständige Kommission Leitlinien.
2. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. Cmaj, 2010. **182**(18): p. E839-42.
3. Higgins, J., Green, S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. 2011.
4. Wells GA, S.B., O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P, *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*.
5. Whiting, P., et al., *ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed*. J Clin Epidemiol, 2016. **69**: p. 225-34.
6. Guo, B., et al., *A principal component analysis is conducted for a case series quality appraisal checklist*. J Clin Epidemiol, 2016. **69**: p. 199-207.e2.
7. SIGN, *Sign Grading System 1999-2012*. 2012.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Ständige Kommission, L. *AWMF-Regelwerk "Leitlinien"*. 1. Auflage 2012 [cited 09.12.2013; Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/awmf-regelwerk.html>].