

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Urologie

Prof. Dr. med. Margit Fisch

ÜBER DEN EINFLUSS DER PERIOPERATIVEN ALLOGENEN BLUTTRANSFUSION AUF DAS ONKOLOGISCHE UND GESAMTÜBERLEBEN NACH RADIKALER ZYSTEKTOMIE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Philipp August Eberhard Gild
aus Tübingen

Hamburg 2018

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.10.2018**




**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Atiqullah Aziz

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Bernd Saugel

1. Publikation: British Journal of Urology International 1 (2018), 101-110.....	3
2. Darstellung der Publikation	14
2.1. Vorwort.....	14
2.2. Einleitung.....	14
2.3. Methodik.....	18
2.3.1. Studienpopulation.....	18
2.3.2. Datenerfassung und klinische Kovariaten	18
2.3.3. Statistische Endpunkte und Exposition	19
2.3.4. Statistische Analyse	19
2.4. Ergebnisse	23
2.4.1. Patientenkollektiv	23
2.4.2. Unabhängige Prädiktoren einer PBT.....	23
2.4.3. Überlebensanalysen vor IPTW.....	23
2.4.4. Überlebensanalysen nach IPTW.....	24
2.5. Diskussion	26
2.6. Zusammenfassung.....	31
2.6.1. Summary	32
2.7. Literaturverzeichnis	33
3. Erklärung des Eigenanteils an der Arbeit	37
4. Danksagung	38
5. Lebenslauf.....	39
6. Eidesstattliche Versicherung	40

Peri-operative allogeneic blood transfusion does not adversely affect oncological outcomes after radical cystectomy for urinary bladder cancer: a propensity score-weighted European multicentre study

Malte W. Vetterlein^{*}, Philipp Gild^{*}, Luis A. Kluth^{*}, Thomas Seisen[†], Michael Gierth[‡], Hans-Martin Fritsche[‡], Maximilian Burger[‡], Chris Protzel[§], Oliver W. Hakenberg[§], Nicolas von Landenberg[¶], Florian Roghmann[¶], Joachim Noldus[¶], Philipp Nuhn^{**}, Armin Pycha^{††,‡‡}, Michael Rink^{*}, Felix K.-H. Chun^{*}, Matthias May^{§§}, Margit Fisch^{*} and Atiqullah Aziz[§] for the PROMETRICS 2011 Study Group

^{*}Department of Urology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, [†]Department of Urology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Pierre and Marie Curie University, Paris, France, [‡]Department of Urology, Caritas St. Josef Medical Centre, University of Regensburg, Regensburg, Germany, [§]Department of Urology, University Medical Centre Rostock, Rostock, Germany, [¶]Department of Urology, Marien Hospital Herne, Ruhr-University Bochum, Herne, Germany, ^{**}Department of Urology, Mannheim Medical Centre, University of Heidelberg, Mannheim, Germany, ^{††}Department of Urology, Central Hospital of Bolzano, Bolzano, Italy, ^{‡‡}Centre for Urology and Nephrology, Faculty of Medicine, Sigmund Freud University Vienna, Vienna, Austria, and ^{§§}Department of Urology, St. Elisabeth Medical Centre, Straubing, Germany

M.W.V. and P.G. contributed equally to the work.

PROMETRICS 2011 Study Group members are present in Appendix 1.

Objectives

To evaluate the effect of peri-operative blood transfusion (PBT) on recurrence-free survival, overall survival, cancer-specific mortality and other-cause mortality in patients undergoing radical cystectomy (RC), using a contemporary European multicentre cohort.

Patients and Methods

The Prospective Multicentre Radical Cystectomy Series (PROMETRICS) includes data on 679 patients who underwent RC at 18 European tertiary care centres in 2011. The association between PBT and oncological survival outcomes was assessed using Kaplan–Meier, Cox regression and competing-risks analyses. Imbalances in clinicopathological features between patients receiving PBT vs those not receiving PBT were mitigated using conventional multivariable adjusting as well as inverse probability of treatment weighting (IPTW).

Results

Overall, 611 patients had complete information on PBT, and 315 (51.6%) received PBT. The two groups (PBT vs no PBT) differed significantly with respect to most clinicopathological features, including peri-operative blood loss: median (interquartile range [IQR]) 1000 (600–1500)

mL vs 500 (400–800) mL ($P < 0.001$). Independent predictors of receipt of PBT in multivariable logistic regression analysis were female gender (odds ratio [OR] 5.05, 95% confidence interval [CI] 2.62–9.71; $P < 0.001$), body mass index (OR 0.91, 95% CI 0.87–0.95; $P < 0.001$), type of urinary diversion (OR 0.38, 95% CI 0.18–0.82; $P = 0.013$), blood loss (OR 1.32, 95% CI 1.23–1.40; $P < 0.001$), neoadjuvant chemotherapy (OR 2.62, 95% CI 1.37–5.00; $P = 0.004$), and $\geq pT3$ tumours (OR 1.59, 95% CI 1.02–2.48; $P = 0.041$). In 531 patients with complete data on survival outcomes, unweighted and unadjusted survival analyses showed worse overall survival, cancer-specific mortality and other-cause mortality rates for patients receiving PBT ($P < 0.001$, $P = 0.017$ and $P = 0.001$, respectively). After IPTW adjustment, those differences no longer held true. PBT was not associated with recurrence-free survival (hazard ratio [HR] 0.92, 95% CI 0.53–1.58; $P = 0.8$), overall survival (HR 1.06, 95% CI 0.55–2.05; $P = 0.9$), cancer-specific mortality (sub-HR 1.09, 95% CI 0.62–1.92; $P = 0.8$) and other-cause mortality (sub-HR 1.00, 95% CI 0.26–3.85; $P > 0.9$) in IPTW-adjusted Cox regression and competing-risks analyses. The same held true in conventional multivariable Cox and competing-risks analyses, where PBT could not be confirmed as a predictor of any given endpoint (all P values > 0.05).

Conclusion

The present results did not show an adverse effect of PBT on oncological outcomes after adjusting for baseline differences in patient characteristics.

Radical cystectomy (RC) with bilateral pelvic lymph node dissection is the standard of care in muscle-invasive non-metastatic bladder cancer and is indicated in recurrent high-risk non-muscle-invasive disease [1]. Nevertheless, the procedure is associated with significant morbidity, intra-operative blood loss and considerable peri-operative blood transfusion (PBT) rates, ranging from 15% up to 66% [2–4]. Despite its potentially life-saving features, PBT entails significant risks, such as transfusion-related lung injury, the transmission of infectious agents, and allergic reactions [5]. Unrestricted use of PBT is even more controversial in surgical oncology, as a potential adverse effect on oncological outcomes in patients with cancer undergoing curative surgery has been suggested. This concerning association has been demonstrated in several malignancies, including colorectal [6], hepatocellular [7] and pancreatic cancer [8]. The postulated underlying mechanisms are manifold and are attributed to transfusion-related immunomodulation [9], inflammatory response [10], intra-operative release of circulating tumour cells [11,12] and decreased host immunity resulting from anaesthetics and opioids [13]. Those severe effects were not confirmed, however, in other selected malignancies, such as prostate [14,15] or cervical cancer [16]. Remarkably, in patients undergoing RC for bladder cancer, highly conflicting results have been reported over the last two decades. While PBT administration *per se*, as well as its timing, was associated with impaired oncological outcomes and overall survival in some studies [17–21], other studies were not able to confirm this association [22–24].

Differences among patient cohorts as well as methodological barriers rather than PBT itself have been postulated as the cause of the observed impaired outcomes [19,23]. In fact, when assessing the effect of administration of PBT on any oncological outcome, a major challenge lies in the multiplicity of confounders and their high degree of interdependence. Overfitting and residual confounding, therefore, pose a source of inaccuracy in conventional multivariable regression analysis.

The aim of the present study was to assess the impact of PBT on oncological outcomes in a large multi-institutional contemporary cohort of patients treated with RC, using both conventional multivariable and inverse probability of treatment weighting (IPTW) regression analyses.

Keywords

blood transfusion, cystectomy, propensity score, recurrence, survival

Patients and Methods

Study Population

We relied on the Prospective Multicentre Radical Cystectomy Series (PROMETRICS) 2011, a prospectively collected data pool of 679 men and women undergoing RC for high-grade non-muscle-invasive or muscle-invasive bladder cancer at 18 tertiary care centres in Germany, Austria and Italy between 1 January 2011 and 31 December 2011. This dataset is an institutional review board-approved study, as all cooperating centres provided compulsory data sharing agreements. For the purpose of the study, patients with missing information on PBT as well as those with clinically metastatic disease (cM1) were excluded before analyses. This yielded a study population of 611 patients.

Data Assessment and Covariates

Clinicopathological patient characteristics were assessed and documented at the time of surgery and consisted of age, gender, American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status, age-adjusted Charlson comorbidity index, body mass index (BMI), number of lymph nodes removed, type of urinary diversion, pathological T and N stage according to the 2009 TNM classification [25], soft tissue surgical margin status, presence of lymphovascular invasion, administration of peri-operative chemotherapy (neoadjuvant and adjuvant), any complication within 30 days of RC, defined based on the classification as described by Clavien and Dindo [26], and estimated blood loss. Pathological grade was not explicitly reported, as most patients harboured high-risk disease. The overall estimated blood loss was a compound variable incorporating intra-operative and postoperative blood loss. PBT was defined as any transfusion of allogeneic red blood cells during RC or within the postoperative inpatient stay. PBT hinged on the clinician's discretion because no inter-institutional standards for intra- or postoperative thresholds for transfusion were applied. Covariates were coded as indicated in Table 1.

Endpoints and Outcomes

Primary study endpoints were disease recurrence-free survival and overall survival, which were defined as the time from RC to diagnosis of local or distant disease recurrence and to

Table 1 Clinicopathological characteristics of 611 patients undergoing radical cystectomy for urinary bladder cancer in the Prospective Multicentre Radical Cystectomy Series 2011, stratified by receipt of peri-operative blood transfusion.

	Overall <i>N</i> = 611	PBT <i>N</i> = 315	No PBT <i>N</i> = 296	<i>P</i>
Mean (SD) age, years	68.1 (10.0)	69.2 (10.2)	67.0 (9.7)	0.005
Gender, <i>n</i> (%)				
Men	491 (80.4)	228 (72.4)	263 (88.9)	<0.001
Women	120 (19.6)	87 (27.6)	33 (11.2)	
ASA physical status (<i>N</i> = 610), <i>n</i> (%)				
≤2	322 (52.7)	146 (46.4)	176 (59.5)	0.003
≥3	288 (47.1)	169 (53.7)	119 (40.2)	
Mean (SD) age-adjusted Charlson comorbidity index (<i>N</i> = 537)	4.1 (2.2)	4.5 (2.4)	3.8 (2.0)	<0.001
Mean (SD) BMI (<i>N</i> = 605)	26.8 (4.7)	26.4 (4.8)	27.3 (4.6)	0.020
Mean (SD) lymph nodes removed (<i>N</i> = 605)	16.7 (10.8)	16.3 (10.6)	17.2 (11.0)	0.3
Urinary diversion, <i>n</i> (%)				
Incontinent	420 (68.7)	249 (79.1)	171 (57.8)	<0.001
Continent	191 (31.3)	66 (21.0)	125 (42.2)	
Pathological T stage, <i>n</i> (%)				
≤pT2	333 (54.5)	154 (48.9)	179 (60.5)	0.004
≥pT3	278 (45.5)	161 (51.1)	117 (39.5)	
Pathological N stage, <i>n</i> (%)				
pN0	453 (74.1)	227 (72.1)	226 (76.4)	0.2
pN+	158 (25.9)	88 (27.9)	70 (23.7)	
Positive soft tissue surgical margins (<i>N</i> = 610), <i>n</i> (%)	47 (7.7)	30 (9.5)	17 (5.7)	0.1
Presence of lymphovascular invasion (<i>N</i> = 599), <i>n</i> (%)	209 (34.2)	119 (37.8)	90 (30.4)	0.088
Neoadjuvant chemotherapy (<i>N</i> = 609), <i>n</i> (%)	12 (2.0)	7 (2.2)	5 (1.7)	0.9
Adjuvant chemotherapy (<i>N</i> = 544), <i>n</i> (%)	109 (17.8)	55 (17.5)	54 (18.2)	0.3
Any complication within 30 days (<i>N</i> = 583), <i>n</i> (%)	333 (54.5)	196 (62.2)	137 (46.3)	<0.001
Median (IQR) estimated blood loss, mL (<i>N</i> = 532)	700 (500–1200)	1000 (600–1500)	500 (400–800)	*<0.001

ASA, American Association of Anesthesiologists; BMI, body mass index; IQR, interquartile range; PBT, peri-operative blood transfusion. *Mann–Whitney *U*-test.

death from any cause, respectively. Secondary endpoints were bladder cancer-specific mortality and other-cause mortality. We compared all the aforementioned outcomes in patients who received PBT with those who did not receive PBT.

Statistical Analyses

Our statistical analyses consisted of several steps. First, variables coded continuously were reported using means and SD values or medians and interquartile ranges (IQRs), while categorical variables were reported as frequencies and proportions. The study population was stratified according to receipt of PBT vs no PBT, and Pearson's chi-squared test, Student's *t*-test and the Mann-Whitney *U*-test were used, as appropriate, to compare categorical and continuous covariates between the two groups.

Second, to identify clinicopathological factors associated with the receipt of PBT, we estimated the crude odds ratios (ORs) for all available covariates in univariable logistic regression analyses, which were then further evaluated in a multivariable logistic regression model using all available characteristics.

Third, in all patients with complete information on follow-up, disease recurrence and survival data, unadjusted Kaplan–Meier curves were calculated to compare disease recurrence-free survival and overall survival rates in patients who received PBT and in those who did not. Equality of the survival curves was tested using the log-rank test. In addition,

unadjusted cumulative incidence curves to compare cancer-specific mortality and other-cause mortality (PBT vs no PBT) were calculated using a univariable competing-risks regression model according to Fine and Gray [27]. Equality of cumulative incidences was assessed using the Pepe–Mori test.

Fourth, multivariable Cox proportional hazard regression models were developed to evaluate the association of PBT with disease recurrence-free survival and overall survival, accounting for clinicopathological covariates. A multivariable competing-risks regression model according to Fine and Gray [27] was used to control for informative censoring in cancer-specific mortality and the aforementioned clinicopathological covariates. Proportional subhazards of cancer-specific mortality for both groups (PBT vs no PBT) were estimated accounting for other-cause mortality and vice versa. All regression analyses were clustered by facility and adjusted for annual hospital caseload to account for variation in baseline characteristics on a facility level.

Fifth, we performed a sensitivity analysis to mitigate imbalances between the clinicopathological characteristics of patients who received PBT and those who did not. To approximate randomization regarding the receipt of PBT mathematically, we controlled for the aforementioned imbalances using an IPTW analysis [28]. Specifically, the propensity of receiving PBT vs not receiving PBT was estimated from a logistic regression model including all

available clinicopathological covariates. Each patient was further weighted by the inverse probability of being in the PBT vs the no PBT group to balance out observable characteristics. The balance in significant covariates, included in the propensity score model, between the weighted groups was assessed using the standardized differences approach and by comparing their distribution with unweighted data. Subsequently, IPTW-adjusted Kaplan–Meier curves were calculated to compare disease recurrence-free survival and overall survival between the treatment groups, and equality was tested using an IPTW-adjusted log-rank test. Univariable Cox regression analyses were performed to calculate IPTW-adjusted hazard ratios (HRs) of the PBT effect. Likewise, IPTW-adjusted cumulative incidences and proportional subhazards of bladder cancer-specific mortality accounting for other-cause mortality (and vice versa) were estimated. Equality of the cumulative incidence curves was tested using a modified log-rank test. To eliminate residual imbalance in prognostically important covariates, we performed additional sensitivity analyses by using multivariable regression adjustment after IPTW [29].

All statistical analyses were performed using STATA[®] (version 14; StataCorp LP, College Station, TX, USA). Two-sided statistical significance was defined as *P* value < 0.05.

Results

Of 611 patients undergoing RC for bladder cancer, 315 (51.6%) received PBT, with a median (IQR) number of units transfused of 2 (2–4). Patients differed between the two groups with respect to most clinicopathological characteristics (Table 1). Patients who received PBT had greater blood loss (median [IQR] 1000 [600–1500] mL) than those who did not receive a PBT (median [IQR] 500 [400–800] mL; *P* < 0.001).

Characteristics Associated with Peri-operative Blood Transfusion

Results from univariable and multivariable logistic regression analyses are reported in Table 2. The majority of covariates showed a significant association with the receipt of PBT in univariable models; however, only female gender (OR 5.05, 95% CI 2.62–9.71; *P* < 0.001), BMI (OR 0.91, 95% CI 0.87–0.95; *P* < 0.001), type of urinary diversion (OR 0.38, 95% CI 0.18–0.82; *P* = 0.013), estimated blood loss (OR 1.32, 95% CI 1.23–1.40; *P* < 0.001), pathological tumour stage \geq pT3 (OR 1.59, 95% CI 1.02–2.48; *P* = 0.041) and neoadjuvant chemotherapy (OR 2.62, 95% CI 1.37–5.00; *P* = 0.004) remained independent predictors of receipt of PBT in multivariable analysis (Table 2).

Unweighted Survival Analyses

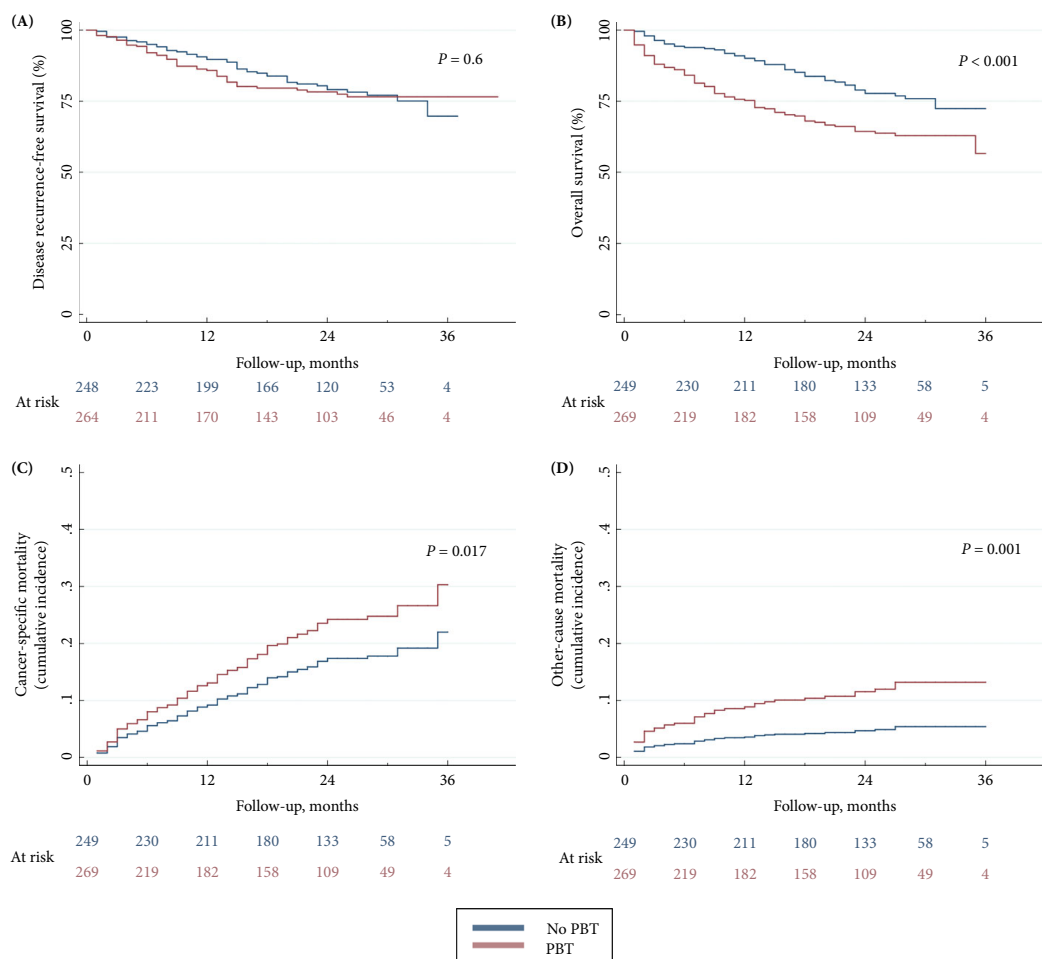
Follow-up, recurrence and survival data were available in 531 patients. At a median (IQR) follow-up of 26 (21–30) months, 104 patients had disease recurrence (19.6%), 104 patients had died from bladder cancer (19.6%), and 148 patients had died from any cause (27.9%). Unadjusted Kaplan–Meier curves showed that disease recurrence-free survival was not different between the groups (*P* = 0.6; Fig. 1A), whereas overall survival curves differed significantly between patients who received PBT vs no PBT (median time to overall survival not estimable in both groups; *P* < 0.001 [Fig. 1B]). When accounting for other-cause mortality in unadjusted competing-risks analyses, a significant increase in cumulative incidences of cancer-specific mortality was observed with PBT vs no PBT (*P* = 0.017; Fig. 1C), and a similar adverse effect regarding increased other-cause mortality in the PBT group was seen when accounting for cancer-specific mortality (*P* = 0.001; Fig. 1D).

Table 2 Univariable and multivariable logistic regression analyses with facility clustering predicting receipt of peri-operative blood transfusion in 611 patients undergoing radical cystectomy for urinary bladder cancer in the Prospective Multicentre Radical Cystectomy Series 2011.

Characteristics	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>P</i>
Age (years)*	1.02 (1.01–1.04)	0.005	0.98 (0.96–1.01)	0.2
Gender (women vs men)	3.04 (1.96–4.71)	<0.001	5.05 (2.62–9.71)	<0.001
Age-adjusted Charlson comorbidity index*	1.16 (1.07–1.26)	<0.001	1.21 (0.99–1.48)	0.064
BMI*	0.96 (0.93–1.00)	0.021	0.91 (0.87–0.95)	<0.001
Urinary Diversion (Continent vs Incontinent)	0.36 (0.25–0.52)	<0.001	0.38 (0.18–0.82)	0.013
Estimated Blood Loss (L)*	1.23 (1.18–1.30)	<0.001	1.32 (1.23–1.40)	<0.001
Pathological T Stage (\geq pT3 vs \leq pT2)	1.60 (1.16–2.21)	0.004	1.59 (1.02–2.48)	0.041
Pathological N Stage (pN+ vs pN0)	1.25 (0.87–1.80)	0.2	1.11 (0.71–1.72)	0.6
Number of lymph nodes removed*	0.99 (0.98–1.01)	0.3	1.00 (0.98–1.03)	0.9
Positive STSM (vs negative)	1.73 (0.93–3.21)	0.081	1.21 (0.47–3.10)	0.7
Presence of LVI	1.36 (0.97–1.91)	0.072	0.90 (0.57–1.41)	0.6
Neoadjuvant chemotherapy	1.32 (0.42–4.21)	0.6	2.62 (1.37–5.00)	0.004
Annual hospital caseload*	1.00 (0.99–1.00)	0.4	1.00 (0.99–1.01)	>0.9

BMI, body mass index; HR, hazard ratio; LVI, lymphovascular invasion; OR, odds ratio; STSM, soft tissue surgical margins. *Continuously coded.

Fig. 1 Unadjusted Kaplan-Meier curves showing (A) disease recurrence-free survival and (B) overall survival, and unadjusted cumulative incidence curves showing (C) cancer-specific mortality and (D) other-cause mortality in the unweighted study population, stratified by administration of peri-operative blood transfusion (PBT).



After adjusting for clinicopathological covariates in multivariable regression analyses, the receipt of PBT could not be identified as an independent predictor of disease recurrence (HR 0.96, 95% CI 0.54–1.70; $P = 0.9$), overall mortality (HR 1.34, 95% CI 0.90–1.99; $P = 0.2$), cancer-specific mortality (subhazard ratio (SHR) 1.03, 95% CI 0.57–1.87; $P > 0.9$), or other-cause mortality (SHR 2.16, 95% CI 0.99–4.74; $P = 0.054$ [Table 3]). Higher pathological T stage, number of lymph nodes removed, presence of lymphovascular invasion, and lower annual hospital caseload

were adversely associated with overall and cancer-specific mortality, whereas BMI and any complication within 30 days were the only cofactors adversely affecting other-cause mortality (Table 3).

Weighted Survival Analyses

After IPTW adjustment, standardized difference analyses showed that the distribution of clinicopathological covariates included in the propensity score model was similar in the

Table 3 Multivariable Cox regression analyses with facility clustering predicting disease recurrence and overall mortality as well as multivariable competing-risks regression analysis with facility clustering predicting bladder cancer-specific and other-cause mortality in 531 patients undergoing radical cystectomy for urinary bladder cancer in the Prospective Multicentre Radical Cystectomy Series 2011.

Characteristics	Disease recurrence		Overall mortality		Cancer-specific mortality		Other-cause mortality	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P	SHR (95% CI)	P	SHR (95% CI)	P value
Age (years)*	1.02 (0.98–1.07)	0.3	1.02 (0.98–1.06)	0.3	1.00 (0.96–1.04)	>0.9	1.05 (0.99–1.10)	0.056
Gender (women vs men)	1.37 (0.65–2.88)	0.4	0.96 (0.56–1.67)	0.9	0.96 (0.42–2.19)	>0.9	1.02 (0.37–2.82)	>0.9
Age-adjusted Charlson comorbidity index*	0.91 (0.72–1.15)	0.4	1.03 (0.93–1.14)	0.5	1.03 (0.87–1.23)	0.7	1.02 (0.83–1.24)	0.9
BMI*	0.98 (0.95–1.02)	0.3	0.96 (0.91–1.01)	0.1	0.99 (0.93–1.05)	0.7	0.92 (0.86–0.98)	0.012
Urinary diversion (continent vs incontinent)	1.69 (1.07–2.64)	0.023	1.04 (0.65–1.65)	0.9	1.19 (0.70–2.00)	0.5	0.80 (0.24–2.69)	0.7
Administration of PBT	0.96 (0.54–1.70)	0.9	1.34 (0.90–1.99)	0.2	1.03 (0.57–1.87)	>0.9	2.16 (0.99–4.74)	0.054
Estimated blood loss (cl)*	0.98 (0.94–1.03)	0.5	0.97 (0.95–0.99)	0.010	0.97 (0.93–1.02)	0.3	0.99 (0.93–1.06)	0.7
Pathological T stage (\geq pT3 vs \leq pT2)	4.78 (2.67–8.58)	<0.001	2.15 (1.36–3.37)	0.001	3.80 (2.11–6.84)	<0.001	0.90 (0.39–2.04)	0.8
Pathological N stage (pN+ vs pN0)	1.08 (0.49–2.38)	0.9	1.78 (1.26–2.52)	0.001	1.59 (0.90–2.80)	0.1	2.27 (0.91–5.68)	0.080
Number of LNs removed*	0.97 (0.94–1.00)	0.057	0.97 (0.95–0.99)	0.001	0.96 (0.94–0.98)	<0.001	0.99 (0.94–1.04)	0.6
Positive STSM (vs negative)	0.85 (0.29–2.52)	0.8	1.63 (0.90–2.95)	0.1	2.28 (1.30–4.01)	0.004	0.35 (0.04–3.13)	0.4
Presence of LVI	2.60 (1.32–5.11)	0.006	2.00 (1.32–3.03)	0.001	2.48 (1.25–4.93)	0.009	0.91 (0.40–2.08)	0.8
Peri-operative chemotherapy	1.05 (0.61–1.83)	0.9	0.71 (0.48–1.05)	0.08	0.83 (0.50–1.37)	0.5	0.53 (0.22–1.27)	0.2
Any complication within 30 days	0.66 (0.42–1.04)	0.08	1.41 (0.98–2.04)	0.06	0.95 (0.66–1.35)	0.8	2.78 (1.10–6.99)	0.030
Annual hospital caseload*	0.99 (0.98–1.01)	0.4	0.99 (0.98–1.00)	0.007	0.98 (0.97–0.99)	0.039	1.00 (0.99–1.01)	0.7

BMI, body mass index; HR, hazard ratio; LN, lymph nodes; LVI, lymphovascular invasion; PBT, peri-operative blood transfusion; SHR, subhazard ratio; STSM, soft tissue surgical margins. *Continuously coded.

PBT and no PBT group (Fig. 2). IPTW-adjusted Kaplan–Meier and cumulative incidence curves (Fig. 3) showed that there was no difference between patients who received PBT vs no PBT regarding the median time to disease recurrence ($P = 0.8$; Fig. 3A), overall survival ($P = 0.9$; Fig. 3B), cancer-specific mortality ($P = 0.8$; Fig. 3C), and other-cause mortality ($P > 0.9$; Fig. 3D). Finally, in univariable IPTW-adjusted Cox regression analyses, PBT was not associated with disease recurrence (HR 0.92, 95% CI 0.53–1.58; $P = 0.8$) or overall survival (HR 1.06, 95% CI 0.55–2.05; $P = 0.9$). Similarly, no association between PBT and cancer-specific mortality (SHR 1.09, 95% CI 0.62–1.92; $P = 0.8$) and other-cause mortality (SHR 1.00, 95% CI 0.26–3.85; $P > 0.9$) was found in univariable IPTW-adjusted competing-risks regression analysis. Similar results were found in sensitivity analyses, when performing multivariable regression after IPTW (Table S1).

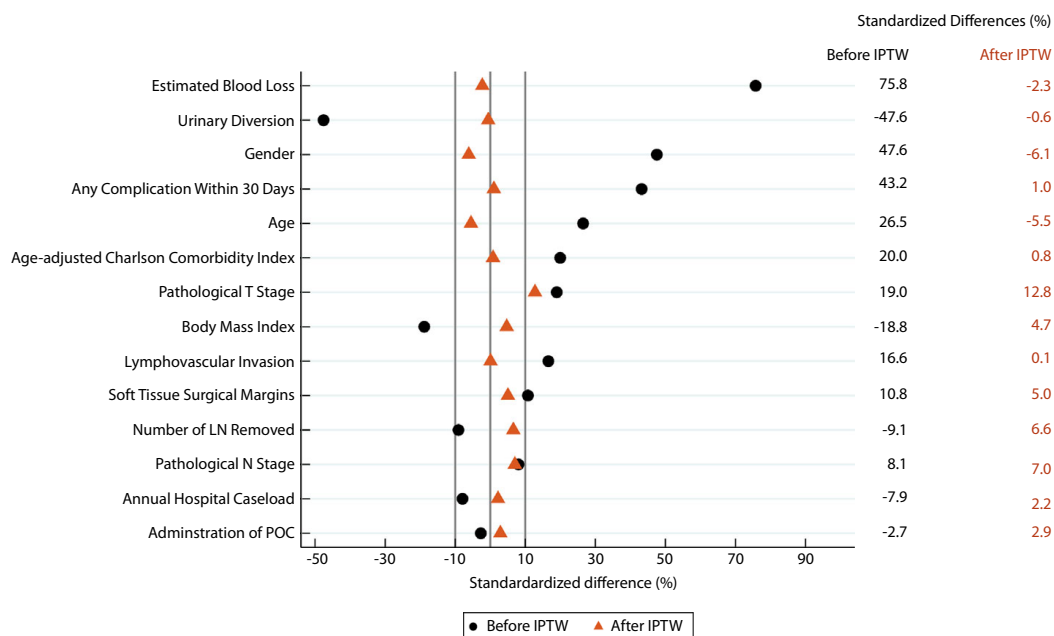
Discussion

First described almost four decades ago [30], the adverse effect of PBT on survival in oncological patients remains controversial. Conflicting results have been published for most solid non-urolological and urolological tumours, including kidney [31] and bladder cancer [20, 32]. We therefore sought to assess the impact of PBT on survival in a contemporary, multicentre European cohort of patients undergoing RC. We found PBT to be significantly associated with overall and cancer-specific mortality in unadjusted Kaplan–Meier and regression analyses; however, after IPTW adjustment for known confounders, this association no longer held true for either endpoint.

In the peri-operative period, a multitude of measurable and immeasurable confounders inherent to the surgical process and the disease pathology need to be considered, apart from PBT, when assessing the effect of PBT on oncological outcomes. Specifically, extirpative surgery may lead to the release of circulating tumour cells and proliferation inducers via surgical manipulation [33,34]. Peri-operative stress, as well as postoperative pain and several mainstay anaesthetics have been shown to promote metastatic growth by suppression of natural killer cell activity [13]. Further evidence suggests, that morphine, and its derivatives, which are routinely used to manage postoperative pain, also promote angiogenesis and tumour growth [13].

Several notable points were demonstrated in the present study. Firstly, the distribution of advanced disease characteristics, such as pT and N+ stage, and rates of PBT in the study cohort did not limit us in assessing a possible correlation between PBT and oncological outcomes. A look at the distribution of advanced disease characteristics in cohorts that did show an impact of PBT on survival, such as those in the studies by Linder et al. [20] (40% pT3/4, 16% pN+) and Moschini et al. [17] (58% pT3/4, pN stage not available), and those that did not, such as in Morgan et al. [19] (51% pT3/4, 24% pN+) and Kluth et al. [23] (51% pT3/4, 30% pN+) reveals great heterogeneity. The distribution of these features was, however, similar to that in the present study cohort (43% pT3/4, and 23% pN+). Intriguingly, PBT rates (52%) in the present population were among the highest published so far in bladder cancer and are only surpassed by those of Linder et al. [20] (62%) and Abel et al. [18] (67%).

Fig. 2 Dot plot showing pre- (black dots) and post-weighted (orange triangles) standardized differences between peri-operative blood transfusion (PBT) and no PBT treatment groups. IPTW, inverse probability of treatment weighting; LN, lymph nodes; POC, peri-operative chemotherapy.

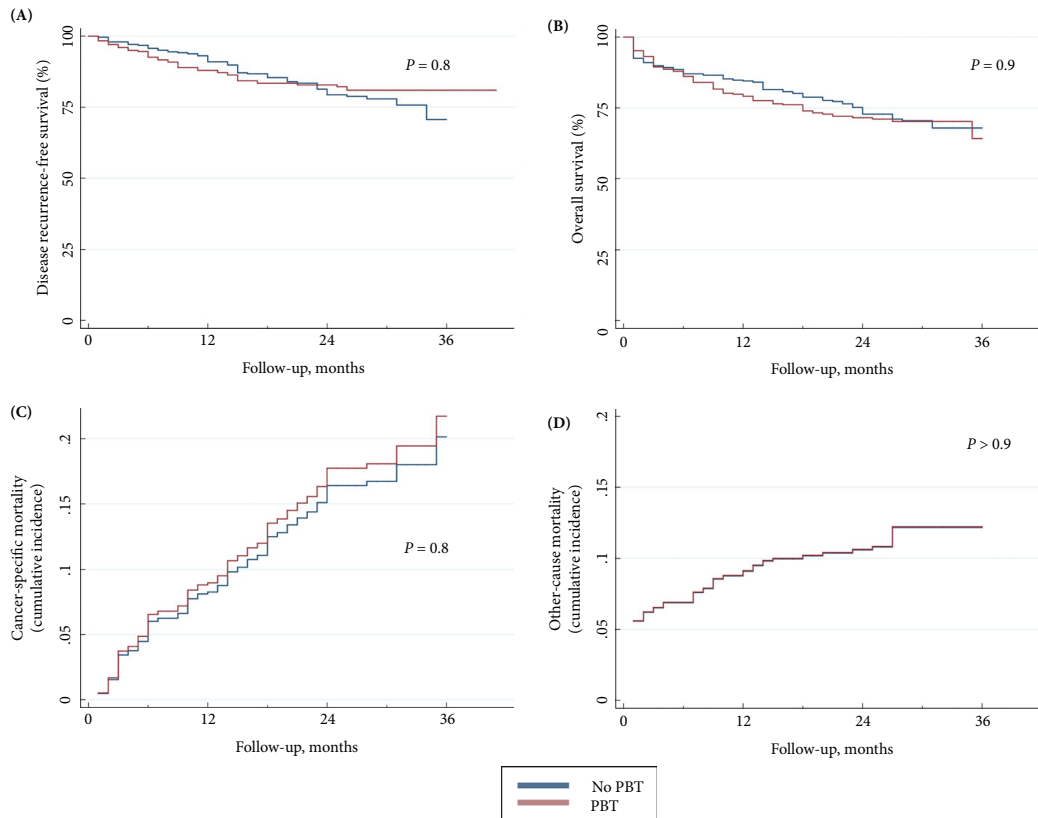


Secondly, we showed that the necessity of PBT is probably a proxy for advanced stage disease and comorbidity. Apart from the significant differences in clinicopathological features, including blood loss, ASA status, and pathological T stage between recipients and non-recipients of PBT (Table 1); female gender, lower BMI, estimated blood loss and neoadjuvant chemotherapy independently predicted PBT. Previous studies have shown an association of female gender with presentation at an advanced disease stage, recurrence and cancer-specific survival after RC [19,20]. Decreasing BMI, however, is linked to inferior outcomes in colorectal, breast and bladder cancer alike [35–37]. Reasons for the association between blood loss and progressive disease are advanced tumour stage and invasiveness, which make surgical resection more demanding, resulting in greater blood loss [38]. Taken together, the necessity for PBT indicates a higher burden of disease and comorbidities that lead to inferior survival, regardless of PBT administration. This assertion was confirmed, when we found the adverse effect of PBT on both cancer-specific and other-cause mortality vanished after accounting for imbalances in disease characteristics in IPTW-adjusted competing-risks analyses. Adjusting for the numerous measurable confounders has proven difficult previously [19,23]. In conventional

multivariable analyses, it poses the risk of overfitting, depending on the cohort size and number of events. Further, a high degree of multi-collinearity between factors that affect the receipt of PBT and survival might persist even after adjustment, which eventually leads to a biased treatment effect observed. This has led previous authors to doubt the suitability of multivariable analyses and suggest different methodology [19,23,39]. The novelty and strength of the present study lies in the combined methodology of IPTW and competing-risks analyses. Differences in either oncological endpoints in our cohort were levelled after applying IPTW-adjustment.

Finally, a look at other cancer entities reveals a similar heterogeneity in study outcomes. To date, two large randomized controlled trials have evaluated the impact of PBT on oncological outcomes [40,41]. To avoid the bias carried by the disease burden, patients with colorectal cancer undergoing curative surgery and in need of PBT were randomized to receive either allogeneic or autologous blood, and no difference in oncological outcomes was found between the groups [41]. Recurrence rates were not significantly different (23% vs 26%) even after incorporation into a meta-analysis [39]. Patients with prostate cancer undergoing curative surgery tend to be

Fig. 3 Inverse probability of treatment weighting-adjusted Kaplan-Meier curves depicting (A) disease recurrence-free survival and (B) overall survival, and adjusted cumulative incidence curves depicting (C) cancer-specific mortality and (D) other-cause mortality in the weighted study population, stratified by administration of peri-operative blood transfusion (PBT).



younger and have a greater life expectancy than their bladder cancer counterparts, which might further limit potential confounders such as comorbidities and advanced disease characteristics [42]. Nevertheless, contemporary retrospective studies in prostate cancer cohorts undergoing curative surgery do not support an adverse effect of PBT on disease recurrence, cancer-specific and overall mortality [14,43,44]. The authors compared receipt of autologous and allogeneic PBT with non-receipt and, in addition to known confounders, adjusted for the type of anaesthesia [43,44].

Despite its methodological strengths, the present study should be interpreted within the limitations of an observational study design. Although patient data were collected prospectively, we cannot preclude residual confounding in the form of

unmeasured differences in baseline characteristics. In this regard, it is possible that inadvertent biases were introduced by excluding patients with missing data on follow-up or recurrence and survival information. Likewise, a limited sample size may have affected the identification of independent predictors in conventional multivariable analyses by the potential occurrence of interactions between covariates, thus, masking statistical significance in certain variables. Furthermore, as this is a multi-institutional study, we did not perform central pathological review. RC was performed by different surgeons and PBT was administered at the discretion of each physician. All patients were treated at academic centres by uro-oncologists, however, and baseline as well as follow-up data were collected according to a

standardized protocol. To mitigate this variability on the facility level, all multivariable analyses were adjusted for hospital caseload and clustered by facility. Finally, we were not able to adjust for preoperative haemoglobin levels or the exact timing of PBT.

In conclusion, univariable analyses showed a significant association between the administration of PBT, inferior oncological outcome, and other-cause mortality among patients undergoing RC; however, after imbalances in patient characteristics between recipients and non-recipients of PBT were adjusted for using an IPTW approach, this association no longer held true. A greater burden of disease and comorbidities, regardless of administration of PBT, were the key drivers of inferior survival in the present analysis.

Conflict of Interest

Margit Fisch has received honoraria, travel and accommodation expenses from Boston Scientific and is a member of the Advisory Board. Florian Roghmann discloses membership of the Novartis Advisory Board and an unrestricted lecture with Hexal. The remaining authors have nothing to disclose.

References

- Witjes JA, Comperat E, Cowan NC et al. EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol* 2014; 65: 778–92
- Moschini M, Simone G, Stenzl A, Gill IS, Catto J. Critical review of outcomes from radical cystectomy: can complications from radical cystectomy be reduced by surgical volume and robotic surgery? *Eur Urol Focus* 2016; 2: 19–29
- Novotny V, Hakenberg OW, Wiessner D et al. Perioperative complications of radical cystectomy in a contemporary series. *Eur Urol* 2007; 51: 397–401
- Liedberg F. Early complications and morbidity of radical cystectomy. *Euro Urol Suppl* 2010; 9: 25–30
- Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology* 2011; 115: 635–49
- Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2012; 256: 235–44
- Wang CC, Iyer SG, Low JK et al. Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1832–42
- Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK et al. Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1327–34
- Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev* 2007; 21: 327–48
- Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth* 2013; 110: 690–701
- Juratli MA, Sarimollaoglu M, Siegel ER et al. Real-time monitoring of circulating tumor cell release during tumor manipulation using in vivo photoacoustic and fluorescent flow cytometry. *Head Neck* 2014; 36: 1207–15
- Bosch B, Guller U, Schnider A et al. Perioperative detection of disseminated tumour cells is an independent prognostic factor in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 882–8
- Kavanagh T, Buggy DJ. Can anaesthetic technique effect postoperative outcome? *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25: 185–98
- Boehm K, Beyer B, Tennstedt P et al. No impact of blood transfusion on oncological outcome after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *World J Urol* 2015; 33: 801–6
- Gallina A, Briganti A, Chun FK et al. Effect of autologous blood transfusion on the rate of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2007; 100: 1249–53
- Studer UE, Sylvester R. Re: Shahrokh F. Shariat, Behfar Ehdai, Michael Rink, et al. Clinical nodal staging scores for bladder cancer: a proposal for preoperative risk assessment. *Eur Urol* 2012; 61: 237–42. *Eur Urol* 2012; 62: e61–2
- Moschini M, Bianchi M, Rossi MS et al. Timing of blood transfusion and not ABO blood type is associated with survival in patients treated with radical cystectomy for nonmetastatic bladder cancer: Results from a single high-volume institution. *Urol Oncol* 2016; 34: 256.e7–256.e13.
- Abel EJ, Linder BJ, Bauman TM et al. Perioperative blood transfusion and radical cystectomy: does timing of transfusion affect bladder cancer mortality? *Eur Urol* 2014; 66: 1139–47
- Morgan TM, Barocas DA, Chang SS et al. The relationship between perioperative blood transfusion and overall mortality in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol* 2013; 31: 871–7
- Linder BJ, Frank I, Cheville JC et al. The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *Eur Urol* 2013; 63: 839–45
- Gierth M, Aziz A, Fritsche HM et al. The effect of intra- and postoperative allogenic blood transfusion on patients' survival undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 2014; 32: 1447–53
- Lee JS, Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. The prognostic impact of perioperative blood transfusion on survival in patients with bladder urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *Korean J Urol* 2015; 56: 295–304
- Kluth LA, Xylinas E, Rieken M et al. Impact of peri-operative blood transfusion on the outcomes of patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2014; 113: 393–8
- Sadeghi N, Badalato GM, Hrubby G, Kates M, McKiernan JM. The impact of perioperative blood transfusion on survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma. *Can J Urol* 2012; 19: 6443–9
- Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edn. New York: Springer, 2010.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–13
- Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 1999; 94: 496
- Austin PC. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med* 2014; 33: 1242–58
- Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; 46: 399–424
- Francis DM, Shenton BK. Blood transfusion and tumour growth: evidence from laboratory animals. *Lancet* 1981; 2: 871
- Park YH, Kim YJ, Kang SH et al. Association between Perioperative Blood Transfusion and Oncologic Outcomes after Curative Surgery for Renal Cell Carcinoma. *J Cancer* 2016; 7: 965–72

- 32 Soubra A, Zabel JR, Adejoro O, Konety BR. Effect of perioperative blood transfusion on mortality for major urologic malignancies. *Clin Genitourin Cancer* 2015; 13: e173–81
- 33 Pesta M, Fichtl J, Kulda V, Topolcan O, Treska V. Monitoring of circulating tumor cells in patients undergoing surgery for hepatic metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res* 2013; 33: 2239–43
- 34 Demicheli R, Retsky MW, Hrushesky WJM, Baum M, Gukas ID. The effects of surgery on tumor growth: a century of investigations. *Ann Oncol* 2008; 19: 1821–8
- 35 Psutka SP, Carrasco A, Schmit GD et al. Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer* 2014; 120: 2910–18
- 36 Marret H, Perrotin F, Bougnoux P et al. Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66: 17–23
- 37 Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2013; 119: 1528–36
- 38 Morner ME, Gunnarsson U, Jestin P, Svanfeldt M. The importance of blood loss during colon cancer surgery for long-term survival: an epidemiological study based on a population based register. *Ann Surg* 2012; 255: 1126–8
- 39 Vamvakas EC. Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion* 1996; 36: 175–86
- 40 Heiss MM, Mempel W, Delanoff C et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1859–67
- 41 Busch OR, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA, Marquet RL, Jeekel J. Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372–6
- 42 Vamvakas EC. Allogeneic blood transfusion and cancer recurrence: 20 years later. *Transfusion* 2014; 54: 2149–53
- 43 Chalfin HJ, Frank SM, Feng Z et al. Allogeneic versus autologous blood transfusion and survival after radical prostatectomy. *Transfusion* 2014; 54: 2168–74
- 44 Yeoh TY, Scavonetto F, Weingarten TN et al. Perioperative allogeneic nonleukoreduced blood transfusion and prostate cancer outcomes after radical prostatectomy. *Transfusion* 2014; 54: 2175–81

Appendix 1

PROMETRICS 2011 Study Group Collaborators

Bartsch G, Bolenz C, Brookman-May S, Buchner A, Durschnabel M, Ellinger J, Froehner M, Georgjeva G, Gilfrich C, Gördük M, Grimm MO, Hadaschik B, Haferkamp A, Hartmann F, Herrmann E, Hertle L, Hohenfellner M, Janetschek G, Keck B, Kraischits N, Krausse A, Lusuardi L, Martini T, Michel MS, Moritz R, Müller SC, Novotny V, Pahernik S, Palisaar RJ, Ponholzer A, Roigas J, Schmid M, Schramek P, Seitz C, Sikic D, Stief CG, Syring I, Traumann M, Vallo S, Wagenlehner FM, Weidner W, Wirth MP, Wullich B.

Correspondence: Atiqullah Aziz, MD, FEBU, Department of Urology, University Medical Centre Rostock, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock, Germany.

e-mail: atiqullah.aziz@gmail.com

Abbreviations: ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; HR, hazard ratio; IPTW, inverse probability of treatment weighting; IQR, interquartile range; OR, odds ratio; PBT, peri-operative blood transfusion; RC, radical cystectomy; SHR, subhazard ratio.

2. Darstellung der Publikation

2.1. Vorwort

Diese Arbeit dient der zusammenfassenden Darstellung der im Januar 2018 im British Journal of Urology International (BJUI) erschienenen Publikation mit dem Titel "Perioperative Allogeneic Blood Transfusion Does Not Adversely Impact Oncological Outcomes After Radical Cystectomy For Urinary Bladder Cancer – A Propensity Score-weighted European Multicentre Study". Die Schrift orientiert sich am Aufbau der Originalarbeit, ergänzende, detaillierte Informationen über die angewandte Methodik und Ergebnisse inklusive der Abbildungen sind der oben aufgeführten Publikation zu entnehmen.

2.2. Einleitung

Mit einer für 2018 prognostizierten Inzidenz von 16.000 Neuerkrankungen ist das muskelinvasive Urothelkarzinom der Harnblase die viert- bzw. vierzehnthäufigste Krebserkrankung unter Männern und Frauen in Deutschland, und mit einer Mortalität von 5.835 Fällen eine führende Ursache krebsassoziierter Todesfälle¹.

Die radikale Zystektomie (RZE) in Kombination mit einer bilateralen Lymphadenektomie stellt den derzeitigen Behandlungsstandard in der Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinoms dar². Aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters bei Erstdiagnose, sowie der im Patientenkollektiv ausgeprägten Komorbiditäten ist die RZE mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet³. Hierunter fällt auch ein erhöhtes Risiko signifikanter intraoperativer Blutverluste, die eine perioperative Bluttransfusion (PBT) nach sich ziehen können; in der Literatur werden Transfusionsraten zwischen 15 % und 66 % beschrieben⁴. Wiewohl die Bluttransfusion als solche potentiell lebensrettende Eigenschaften trägt, ist sie doch

mit signifikanten Risiken verbunden, wie etwa mit Transfusionszwischenfällen, der Übertragung infektiöser Krankheiten, als auch mit allergischen Reaktionen⁵. Darüber hinaus und insbesondere im Kontext der kurativ intendierten chirurgischen Behandlung onkologischer Erkrankungen gibt es Hinweise, dass die Transfusion von Blutkomponenten einen negativen Einfluss auf das rezidivfreie-, krebsspezifische-, und das Gesamtüberleben haben kann⁶. Hinweise auf einen solchen Effekt wurden in der Vergangenheit für das kolorektale, hepatozelluläre, sowie das Pankreaskarzinom und andere solide Tumorentitäten beschrieben⁷⁻⁹. Die postulierten Ursachen für einen solchen nachteiligen Effekt sind vielfältig. Hierzu zählen perioperative Umstände, die eine Transfusion nach sich ziehen, wie ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium oder eine ausgeprägte Komorbidität⁴. Weiterhin ein pro-tumorales Umfeld im Rahmen der chirurgischen Maßnahmen, wie etwa die Freisetzung zirkulierender Tumorzellen durch chirurgische Manipulation, der Postaggressionsstoffwechsel inklusive Hyperglykämie und erhöhter Cortisolspiegel, sowie herabgesetzte Immunität, vermittelt durch Anästhetika und Opiode; beschrieben sind in diesem Zusammenhang z.B. eine Suppression der natürlichen Killerzellen^{6, 10}. Neben den Transfusionsumständen und einem pro-tumoralen Umfeld wird Bluttransfusionen eine transfusionseigene Immunmodulation, bekannt als *transfusion-related immune modulation* (TRIM), zugeschrieben^{11, 12}. Letztere wurde erstmalig 1973 durch Opelz et al. als verbessertes abstoßungsfreies Überleben von nierentransplantierten Patienten beschrieben¹³. Darüber hinaus wurde TRIM als Ursache verringerter Rezidivraten bei Patienten mit Morbus Crohn, oder aber auch eines erhöhten Risikos postoperativer septischer Komplikationen und Wundheilungsstörungen beschrieben¹¹. Ursächlich für TRIM scheinen Alloimmunisierung, Immuntoleranz, und Immunsuppression zu sein¹⁴. Gantt et al. postulierten 1981 erstmals die These einer Assoziation von Bluttransfusionen und

hierunter erhöhtem Risiko von Tumorrezidiven¹⁵. Dieser nachteilige Effekt wurde bis dato in zahlreichen Arbeiten untersucht, hierunter auch drei randomisiert kontrollierten Studien⁶. Letztere untersuchten das onkologische Überleben von Patienten nach kurativ intendierter Kolonresektion, denen perioperativ allogene versus autologe Transfusionen verabreicht wurden¹⁶⁻¹⁸. Allerdings konnten diese Arbeiten, auch nach Aufnahme in eine Metaanalyse, keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Überlebens feststellen¹².

Obwohl die RZE mit einer relativ hohen Transfusionswahrscheinlichkeit vergesellschaftet ist, war die Studienlage zu dieser Thematik (dem Einfluss der PBT auf das Überleben nach RZE auf Grund eines Urothelkarzinoms) bis ca. 2013 mit nur einer einzigen publizierten Arbeit relativ dünn und ist seitdem als widersprüchlich zu betrachten¹⁹⁻²⁵. Ursächlich für diskrepante Ergebnisse scheinen neben unterschiedlichen, mitunter nicht-zeitgenössischen Patientenkohorten und retrospektivem Studiencharakter methodologische Limitationen herkömmlicher Statistik zu sein. So konnten z.B. Morgan et al. zeigen, dass die Darstellung eines negativen Effekts von Bluttransfusionen auf das Überleben abhängig von der angewandten statistischen Methode ist²². Da es bei der Betrachtung der Assoziation von PBT und onkologischem Überleben eine Vielzahl an sogenannten "Confoundern" also Störfaktoren gibt (s.o.), für die z.B. in multivariablen Regressionsanalysen adjustiert werden muss, besteht hierüber die Möglichkeit eines "overfittings" oder auch statistischer Überanpassung. Letztere bezeichnet die artifizielle Erzeugung signifikanter bzw. unabhängiger Prädiktoren (abhängig von der zu erwartenden Anzahl an Ereignissen und den Variablen für die adjustiert wird). In der Folge ergeben sich nur eingeschränkt aussagekräftige Analysen, die sich nicht auf andere Studienkohorten übertragen lassen^{22, 23, 26}.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es im Kontext der derzeit widersprüchlichen Studienlage und in Anbetracht der oben aufgeführten Limitationen den Einfluss der PBT auf das onkologische und das Gesamtüberleben in einer zeitgenössischen, multi-institutionellen Kohorte mittels konventioneller multivariabler, als auch *inverse probability of treatment weighting* (IPTW) adjustierter Regressionsanalysen zu untersuchen.

2.3. Methodik

2.3.1. Studienpopulation

Als Datenquelle diente unserer Arbeit die PROspective MulticEnTre Radlcal Cystectomy Series (PROMETRICS) 2011, eine prospektiv und multizentrisch geführte Datenbank von 679 Patienten, welche an 18 Tertiärzentren in Deutschland, Österreich und Italien im Zeitraum vom 01. Januar bis 31. Dezember 2011 einer radikalen Zystektomie unterzogen wurden. Dem Studienvorhaben lag ein zentrales Ethikvotum der Ludwig-Maximilians-Universität München vor.

Vor Beginn der statistischen Analyse wurden Patienten mit fehlenden Informationen über erfolgte Bluttransfusionen sowie solche im metastasierten Krankheitsstadium (und somit nicht kurativ intendierter Therapie) exkludiert, so dass die finale Studienkohorte aus 611 Patienten bestand.

2.3.2. Datenerfassung und klinische Kovariaten

Klinisch-pathologische Daten und Patientencharakteristika wurden zur Zeit der Operation erfasst und bestanden aus Patientenalter, -geschlecht, *American Society of Anesthesiologists* (ASA) Status, altersadjustiertem *Charlson Comorbidity Index* (CCI), Body Mass Index (BMI), der Anzahl entfernter Lymphknoten, Art der Harnableitung, dem pathologischen Tumor- (T) und Nodalstadium (N) anhand der TNM Klassifikation²⁷, Absetzungsränder, lymphovaskulärer Invasion, Gabe von perioperativer Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant), jeglicher Komplikation innerhalb von 30 Tagen nach RZE (kategorisiert nach Clavien und Dindo)²⁸, und dem geschätzten Blutverlust. Das Tumorgrading wurde nicht erfasst, da nahezu alle

Patienten high-grade Tumoren aufwiesen. Der geschätzte Blutverlust beinhaltete sowohl den intra- wie auch postoperativen Blutverlust. PBT wurde definiert als jegliche allogene Bluttransfusion während der RZE oder im Rahmen des stationären postoperativen Aufenthalts. Die Indikation zur PBT wurde nach klinischem Ermessen durch die behandelnden Ärzte gestellt und unterlag keinem zentralen Algorithmus.

2.3.3. Statistische Endpunkte und Exposition

Die primären Endpunkte unserer Analyse waren das rezidivfreie sowie das Gesamtüberleben, jeweils definiert als Zeitraum von der RZE bis zum Auftreten von Lokalrezidiven und Fernmetastasen bzw. Versterben der Patienten. Sekundäre Endpunkte waren das krebsspezifische Überleben und die sogenannte "*other-cause mortality*" (definiert als Versterben durch eine nicht krebsbedingte Ursache). Verglichen wurden die genannten Endpunkte zwischen Patienten, die PBT erhielten und denen, die keine PBT erhielten.

2.3.4. Statistische Analyse

Zunächst wurde die Patientenkohorte in den Erhalt von PBT versus nicht-Erhalt von PBT stratifiziert. Kontinuierliche Variablen wurden in Mittelwerten (*mean*) und Standardabweichungen (*standard deviation* [SD]) oder Medianen und Interquartilsabständen (*interquartile range* [IQR]) beschrieben; kategoriale Variablen wurden in Häufigkeiten und Proportionen angegeben. Um die Gruppen hinsichtlich ihrer (in kategorischen oder kontinuierlichen Variablen erfassten) Charakteristika zu vergleichen, wurden der T-Test (kategorisch) sowie der Mann-Whitney-U-Test (kontinuierlich) genutzt.

Hierauf wurden klinisch-pathologische Faktoren, die mit dem Erhalt von PBT assoziiert waren, mittels univariabler logistischer Regressionsanalyse unter Darstellung der *Odds Ratio* ermittelt und anschließend mittels multivariabler logistischer Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren für den Erhalt der PBT bestätigt.

Überlebensanalyse vor IPTW

Anschließend wurden die beiden Patientenkohorten (PBT versus nicht-PBT) in der unadjustierten Überlebenszeitanalyse nach Kaplan Meier hinsichtlich des primären Endpunkts, des rezidivfreien und Gesamtüberlebens graphisch verglichen. Die jeweiligen Überlebensschätzungen wurden mittels log-rank Test auf Unterschiedlichkeit verglichen. Gleichmaßen wurden die sekundären Studienendpunkte, also die krebsspezifische Mortalität bzw. *other cause mortality* mittels kumulierter-Inzidenz Überlebenskurven unter Verwendung von *Competing-risk* Regressionsmodellen nach Fine und Gray erstellt und graphisch verglichen²⁹. Anstatt des log-rank Tests wurden die Kurven mit Hilfe des Pepe-Mori Test verglichen³⁰.

Schließlich wurden multivariable Cox Regressionsanalysen genutzt, welche für alle erhältlichen klinisch-pathologischen Variablen adjustiert wurden, um die Assoziation zwischen dem Erhalt von PBT und dem rezidivfreien bzw. Gesamtüberleben darzustellen. Gleichfalls wurden erneut *Competing-risk* Cox Regressionsanalysen (ebenfalls adjustiert für alle zur Verfügung stehenden klinisch-pathologischen Variablen) genutzt, um den Zusammenhang zwischen Erhalt von PBT und krebsspezifischer Mortalität bzw. *other-cause mortality* aufzuzeigen. Alle Überlebensanalysen waren "geclustert", also adjustiert für den Effekt einzelner

Institutionen sowie adjustiert nach dem jährlichen Operationsvolumen der jeweiligen Krankenhäuser^{31, 32}.

Überlebensanalyse *nach* IPTW

Nun wurden Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Patientencharakteristika zwischen den beiden Kohorten (PBT versus nicht-PBT) mittels IPTW mathematisch abgeschwächt. Ziel des IPTW war es, durch den Ausgleich der unterschiedlichen Verteilung der Charakteristika zwischen beiden Gruppen (z.B. der Variable "Patientenalter" bei Patienten, die eine PBT erhalten versus nicht-Erhalten), eine Randomisierung hinsichtlich des Erhalts oder auch nicht-Erhalts von PBT nachzuahmen. Konkret wurde für jeden Patienten die Wahrscheinlichkeit ("*propensity*") eine PBT zu erhalten mittels einer logistischen Regression, welche für alle klinisch-pathologischen Variablen adjustiert wurde, geschätzt. In Folge wurde jeder Patient anhand der reziproken ("*inverse*") Wahrscheinlichkeit ("*probability*") eine Behandlung mittels PBT ("*treatment*") zu erhalten gewichtet ("*weighted*"). In der Folge gehen z.B. Patienten, die eine hohe Wahrscheinlichkeit haben eine PBT zu erhalten, mit einem geringeren Gewicht in die Analyse ein, als Patienten mit einer gleichgroßen Wahrscheinlichkeit sowohl eine, als auch keine PBT zu erhalten^{33, 34}. Um den Erfolg des IPTW, also die ausgeglichene Verteilung der einzelnen Patientencharakteristika zwischen beiden Kohorten zu überprüfen, wurde die standardisierte Differenz, also die Differenz der Mittelwerte der Variablen zweier Kohorten, vor und nach dem IPTW gebildet. Generell wird von einem adäquaten IPTW ausgegangen, wenn eine standardisierte Differenz von 10-15% zwischen zwei Kohorten erreicht wird³⁵.

Nach Sicherstellung einer ausgeglichenen Verteilung der Patientencharakteristika wurden die vorher beschriebenen Überlebensanalysen (Kaplan Meier und kumulative

Inzidenzkurven sowie einfache Cox und *Competing-risk* Cox Regressionen zur Darstellung des Effekts der PBT auf das rezidivfreie und das Gesamtüberleben sowie die krebsspezifische und Gesamtmortalität) in den IPTW gewichteten Kohorten wiederholt.

2.4. Ergebnisse

2.4.1. Patientenkollektiv

Von den 611 Patienten der finalen Studienkohorte erhielten 315 (51,6%) eine PBT; im Median (IQR) wurden 2 (2-4) PBT gegeben. Die Patientenkohorten unterschieden sich hinsichtlich der erfassten Patientencharakteristika in nahezu zu allen Bereichen signifikant (s. Tabelle 1 der Publikation). Hierbei waren Patienten, die PBT erhielten, durchschnittlich älter (Mittelwert 69,2 Jahre (SD 10,2) versus 67,0 Jahre (SD 9,7), $p=0,005$), hatten einen höheren ASA Status (ASA ≥ 3 in 169 (53,7 %) versus 119 (40,2 %), $p=0,003$), boten höhere Tumorstadien ($\geq pT3$ in 161 (51,5%) versus 117 (39,5%), $p=0,004$), häufigere Kurzzeitkomplikationen (jegliche Komplikation innerhalb von 30 Tagen 196 (62,2%) versus 137 (46,3 %), $p<0,001$), und hatten einen höheren geschätzten Blutverlust (Median (IQR) 1000 ml (600-1500) versus 500 ml (400-800), $p<0,001$).

2.4.2. Unabhängige Prädiktoren einer PBT

Uni- und multivariable Regressionsanalysen zur Bestimmung unabhängiger Prädiktoren einer PBT können der Publikation (S. 4, Tabelle 2) entnommen werden. Letztere waren weibliches Geschlecht, ein niedrigerer BMI, der geschätzte Blutverlust, das pathologische Tumorstadium, sowie die Durchführung einer neoadjuvanten Chemotherapie.

2.4.3. Überlebensanalysen vor IPTW

Innerhalb des Nachsorgezeitraums der Studie (Median (IQR) 26 Monate (21-30)), erlitten 104 Patienten (19,6 %) ein Krankheitsrezidiv, ebenso unterlagen 104 (19,6

%) einer krebsspezifischen und 148 (27,9 %) einer Gesamtmortalität. In den unadjustierten Überlebenskurven nach Kaplan Meier (rezidivfreies und Gesamtüberleben) sowie den kumulativen Inzidenzkurven der *Competing-risk* Regressionen (krebsspezifische Mortalität und *other-cause mortality*) unterschieden sich die Kohorten signifikant in allen Endpunkten und zu Lasten der PBT-erhaltenden Kohorte, ausgenommen des rezidivfreien Überlebens (s. S. 5, Abbildung 1 der Publikation).

In den multivariablen (adjustierten) Cox und *Competing-risk* Regressionsmodellen (s. S. 6, Tabelle 3 der Publikation), konnte die Gabe der PBT hinsichtlich keines der untersuchten Endpunkte als unabhängiger Prädiktor dargestellt werden, letztere waren lediglich ein höheres pathologisches Tumorstadium, Anzahl entfernter Lymphknoten, geringeres jährliches Operationsvolumen (gesamt und krebsspezifische Mortalität), sowie ein geringerer BMI und jegliche Kurzzeitkomplikation (*other-cause mortality*).

2.4.4. Überlebensanalysen nach IPTW

Die Analyse der standardisierten Differenz zwischen beiden Patientenkohorten vor und nach dem IPTW (s. S. 7, Abbildung 2 der Publikation) zeigte eine ausgewogene Verteilung der erfassten Patientencharakteristika. In den hierauf durchgeführten, IPTW-adjustierten Überlebensanalysen (Kaplan Meier und kumulative Inzidenzkurven der *Competing-risk* Regressionen) ließ sich ein Unterschied hinsichtlich der statistischen Endpunkte (rezidivfreies und Gesamtüberleben sowie krebsspezifische Mortalität und *other-cause mortality*) nicht weiter aufzeigen.

In den danach durchgeführten univariablen (IPTW-adjustierten) Cox und *Competing-risk* Regressionsanalysen (s. S. 6 der Publikation) bestätigte sich, dass die Gabe von PBT nicht mit den untersuchten statistischen Endpunkten assoziiert war. Als

Sensitivitätsanalyse und auf ausdrücklichen Wunsch eines Reviewers des Journals wurden die Regressionsanalysen ebenfalls multivariabel (IPTW-adjustiert) durchgeführt, hierbei kam es zu nahezu gleichen Ergebnissen (s. Appendix Table der Publikation).

2.5. Diskussion

Ein negativer Einfluss der PBT auf das Überleben nach kurativ intendierter Tumorchirurgie wird seit mehr als 30 Jahren kontrovers diskutiert. Ziel der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Publikation war es, den Einfluss der PBT auf das onkologische und Gesamtüberleben nach radikaler Zystektomie anhand einer prospektiv erfassten, retrospektiv ausgewerteten Kohortenstudie zu untersuchen. Ausschlaggebend für unser Vorhaben waren neben den im Vergleich zu anderen uro-onkologischen Eingriffen vergleichsweise hohen für die RZE beschriebenen Transfusionsraten, die zu Beginn des Studienvorhabens dünne und kontroverse Studienlage (durchgeführt an primär retrospektiv erfassten, häufig nicht-kontemporären Patientenkollektiven), sowie in der Vergangenheit angebrachte Methodenkritik der herkömmlichen multivariablen logistischen und Cox Regressions- sowie univariablen Überlebensanalyse nach Kaplan Meier.

Mehrere Erkenntnisse unserer Arbeit sind erwähnenswert. Erstens, ist die Verteilung der klinisch-pathologischen Charakteristika unserer Kohorte, insbesondere des pathologischen Tumor- und Nodalstadiums oder die Transfusionsrate, vergleichbar mit denen vorheriger Patientenkohorten, welche zu diesem Thema publiziert wurden. So berichten z.B. Linder et al. in ihrem Patientenkollektiv von 40% der Patienten mit einem pT3/4 und 16% pN+ Stadium³⁶, Moschini et al. von 58% pT3/4 (das Nodalstadium wurde nicht erfasst)³⁷, Kluth et al. von 51% pT3/4 und 30% pN+²³, und Morgan et al. von 51% pT3/4 und 23% pN+²². Die Verteilung der genannten Charakteristika in unserer Kohorte (43% pT3/4 und 23% pN+) ist also vergleichbar mit vorherigen Arbeiten und somit nicht als Einschränkung zu verstehen. Darüber hinaus ist die Rate an PBT in unserem Patientenkollektiv eine der höchsten die bis dato publiziert wurden, übertroffen nur durch Linder (62%) und Abel (67%) et al.^{20, 36}.

Ein weiteres Merkmal unserer Patientenkohorte ist der zeitgenössische und prospektive Charakter und hierunter Reduzierung eines möglichen Bias durch z.B. über die Zeit verbesserte Bildgebungs- und Operationstechniken und/oder perioperativer Chemotherapie-Regimes (vorherigen Arbeiten beinhalten retrospektive Datenerhebungen, die den Zeitraum 1980 bis 2012 umfassen). Darüber hinaus bieten sich durch den Einschluss von nicht-akademischen Zentren mit geringeren Fallzahlen ein realistisches Bild der gegenwärtigen Patientenversorgung im deutschsprachigen Raum, sowie eine mögliche Erklärung der relativ hohen Bluttransfusionsrate (die PBT im eigenen Patientenkollektiv liegt bei ca. 15%).

Zweitens, können wir mit unserer Arbeit verdeutlichen, dass die Gabe der PBT als Surrogatparameter für ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium und eine höhere Last an Begleiterkrankungen dient. Abgesehen von den signifikanten Unterschieden hinsichtlich der Verteilung der Patientencharakteristika beider Kohorten (PBT vs. nicht-PBT), wie z.B. dem Blutverlust, ASA Status und pathologischem Tumor bzw. Nodalstadium (Tabelle 1 der Publikation), zeigt sich dies an den in dieser Arbeit identifizierten unabhängigen Prädiktoren einer PBT (Tabelle 2 der Publikation). Letztere waren weibliches Geschlecht, niedriger BMI, geschätzter Blutverlust und neoadjuvante Chemotherapie. Mehrere Arbeiten in der Vergangenheit haben eine negative Assoziation zwischen weiblichem Geschlecht und fortgeschrittenem Tumorstadium sowie rezidivfreiem, krebsspezifischem und Gesamtüberleben von Patientinnen nach RZE gezeigt³⁸. Gleichmaßen konnte ein niedriger BMI in der Vergangenheit wiederholt als negativer unabhängiger Prädiktor des onkologischen Überlebens für u.A. das muskelinvasive Urothelkarzinom oder kolorektale Karzinom dargestellt werden^{39,40}. Ein erhöhter Blutverlust schließlich ist assoziiert mit einem

fortgeschrittenen und invasiverem Tumorstadium, welches über eine erschwerte Resektion zu einem erhöhten Blutverlust führen kann⁴¹.

Zusammenfassend lassen unsere Daten also den Schluss zu, dass die Notwendigkeit einer PBT Indikator eines fortgeschrittenen Tumorleidens und/oder begleitender Patientencharakteristika sind, die zu einem erniedrigten Überleben - unabhängig der PBT - führen. Diese Annahme wird in unserer Arbeit dadurch gestützt, dass der negative Effekt der PBT auf alle Endpunkte mittels Adjustierung für die genannten Faktoren (letztlich aller messbaren Variablen) durch das IPTW aufgehoben werden konnte (s. Abbildungen 1 und 3 der Publikation).

Drittens, stützt unsere Arbeit die These vorheriger Autoren, dass die vielen im Kontext der PBT und des Überlebens im Rahmen onkologischer Chirurgie zu berücksichtigenden *Confounder* ("Störfaktoren") eine methodische Schwierigkeit herkömmlicher Statistik darstellen^{22, 23, 42}. So besteht in der konventionellen multivariablen Analyse in Abhängigkeit der Größe der Kohorte, der zu adjustierenden *Confounder* und der Anzahl an untersuchten Ereignissen das Risiko des *Overfittings* ("Überanpassung") und somit falsch signifikanter Assoziationen. Weiterhin besteht durch einen hohen Grad an Multikollinearität zwischen Variablen, die den Erhalt von PBT und gleichzeitig das Überleben beeinflussen eine weitere Fehlerquelle bzw. die Möglichkeit, dass signifikante Prädiktoren maskiert werden könne. Eine Stärke und im Rahmen der Literatur auch Neuigkeit unserer Arbeit liegt in der kombinierten Anwendung eines IPTW und gleichzeitiger *Competing-risk* Regressionen, um den Einfluss o.g. *Confounder* zu minimieren.

Abschließend gewährt ein Blick in andere solide Tumorentitäten eine ähnlich heterogene Studienlage wie es für das Urothelkarzinom der Harnblase der Fall ist.

Bis dato wurden zwei randomisiert kontrollierte Studien durchgeführt, die den Einfluss der PBT auf das Überleben untersuchten. Hierbei wurden Patienten mit kolorektalem Karzinom, welche sich einer kurativen Resektion unterzogen, randomisiert, entweder eine Eigen- oder Fremdbluttransfusion zu erhalten^{16, 43}. Auch nach Inkorporation beider Studien in eine Metaanalyse unterschieden sich die Kohorten nicht signifikant hinsichtlich des onkologischen Überlebens⁴². Die Mehrheit der retrospektiven Arbeiten die sich mit der PBT im Kontext der radikalen Prostatektomie befassten - erwähnenswert ist das jüngere Alter zum Zeitpunkt der Operation in diesem Kollektiv und hierdurch geringeren Einfluss der Komorbiditäten und eingeschränkter Lebenserwartung als mögliche Confounder - bieten ebenfalls keinen Anhalt eines schädlichen Einflusses auf das onkologische Überleben¹². Hervorzuheben sind hier zwei Arbeiten der jüngeren Zeit, die sowohl zwischen dem Erhalt von autologer und allogener PBT unterschieden, als auch für die Art des gewählten Narkoseverfahrens (welche einen weiteren möglichen Confounder darstellt) adjustierten, ohne einen negativen Effekt der PBT feststellen zu können^{44, 45}.

Neben den Stärken dieser Arbeit, namentlich der prospektiven Datenerfassung in multizentrischem Studiendesign und einer zeitgenössischen Kohorte, sowie der erweiterten statistischen Methodik (welche in dieser Form in der gegebenen Fragestellung bis dato nicht publiziert worden ist), sollte diese Arbeit im Kontext ihres Beobachtungscharakters ("*observational study design*") bewertet werden. Zu diesen Limitationen zählt die Größe der Kohorte, die möglicherweise eine zu geringe statistische Power besaß um signifikante Unterschiede zwischen beiden Patientenkohorten festzustellen, residuales *Confounding* durch nicht erfasste Unterschiede in den Patientencharakteristika, und weiterhin die Möglichkeit eines

Bias durch die Exklusion von Patienten mit fehlenden Schlüsselvariablen und/oder Nachsorgedaten. Zusätzlich erfolgte die Gabe der PBT nicht nach einem zentralen Protokoll sondern gemäß klinischer Handhabung der jeweils behandelnden Ärzte. Als weitere Limitation war es anhand der Daten nicht möglich, für den präoperativen Hämoglobinwert sowie den exakten Zeitraum der PBT (intra- versus postoperativ) zu adjustieren. Nichtsdestotrotz wurden alle Patienten an Häusern der Maximalversorgung und in urologisch-onkologischen Zentren gemäß aktueller Leitlinien behandelt. Um die Varianz durch den Einfluss der einzelnen Krankenhäuser zu berücksichtigen, waren alle multivariablen Analysen geclustered und adjustiert für das jeweilige jährliche Operationsvolumen.

2.6. Zusammenfassung

Der Einfluss der PBT auf das Überleben von Patienten, die sich einer RZE in kurativer Intention unterziehen war bis ca. 2013 kaum untersucht, hiernach bietet sich eine sehr heterogene Datenlage. Diese Tatsache, sowie die in der Vergangenheit geäußerten methodologischen Einschränkungen und ausschließlich in retrospektivem Studiendesign an mitunter nicht zeitgenössischen Patientenkohorten durchgeführten Arbeiten veranlassten uns zur Durchführung der hier vorliegenden Arbeit. In unserer prospektiven, zeitgenössischen und multizentrischen Kohorte konnten wir zeigen, dass die Gabe von PBT einen negativen Einfluss in der unadjustierten Überlebensanalyse hat, sich dieser aber aufhebt, wenn Unterschiede in den Patientencharakteristika von Patienten die eine PBT erhalten versus nicht erhalten mittels IPTW abgeschwächt bzw. ausgeglichen werden. Diese Daten interpretieren wir so, dass in unserem Patientenkollektiv nicht die eigentliche PBT, sondern die Umstände, die diese bedingen, also ein fortgeschrittenes Tumorleiden, ausgeprägte Komorbidität, weibliches Geschlecht, Ursache des verringerten Überlebens von Patienten die eine PBT benötigen, sind. Obwohl wir durch unser Studiendesign und statistische Methodik eine Minimalisierung möglicher *Confounder* zu erreichen versuchten, bieten sich weiterhin zahlreiche mögliche Störquellen (s.o.). Da eine abschließende Klärung der Frage mittels idealerweise randomisiert kontrolliertem Studiendesign ethisch nicht vertretbar sein kann, sollten sich zukünftige Studienvorhaben neben einer genauen Erkundung der Ursachen und möglicher Prävention von TRIM insbesondere um eine verbesserte Prävention der PBT richten. Beispiele hierfür sind aktuelle Arbeiten, die über das perioperative Volumenmanagement⁴⁶, bzw. Gabe von Hämostyptika⁴⁷ eine signifikante Reduzierung des perioperativen Blutverlusts bzw. der Gabe von PBT bei Patienten die eine RZE unterlaufen, erreichen konnten.

2.6.1. Summary

The impact of PBT on survival in patients that undergo curatively intended radical cystectomy (RC) had received only limited study up to 2013. Studies published thereafter were inconclusive and partly contradictory. Notably, the majority of these studies relied on retrospective study design, patient cohorts that spanned several decades and possibly methodological inconsistencies. These shortcomings let us to propose the current work. Using a contemporary, multi-institutional cohort of prospectively enrolled patients, we were able to demonstrate that PBT have a significant impact in unadjusted survival analyses. However, after mitigating imbalances in patient characteristics via IPTW, we found that this association no longer held true. Our interpretation of these data is that in our patient cohort, the circumstances necessitating PBT, such as advanced disease stage, comorbidities, or female gender are the cause of inferior survival, regardless of PBT.

Even though we attempted to minimize confounding (i.e. relying on prospective data collection; multicentre, contemporary patient cohort; IPTW and competing-risk regression) our study is subject to multiple sources of remaining bias. However, a conclusive assessment of the question at stake, optimally via randomized controlled study design appears technically and moreover ethically impossible. Therefore, future avenues of research may be exploring the causation leading to TRIM as well as measures to minimize PBT. Examples of such approach are recent works that utilized perioperative hydration volume management⁴⁶, as well as use of hemostatic agents⁴⁷ to significantly reduce perioperative blood loss in patients undergoing RC.

2.7. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Krebs in Deutschland für 2013/2014, 11. Ausgabe. 2017
2. Witjes, J. A., Comperat, E., Cowan, N. C. et al.: EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2013 guidelines. *Eur Urol*, **65**: 778, 2014
3. Aziz, A., May, M., Burger, M. et al.: Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European multicenter cohort. *Eur Urol*, **66**: 156, 2014
4. Liedberg, F.: Early Complications and Morbidity of Radical Cystectomy. *European Urology Supplements*, **9**: 25, 2010
5. Gilliss, B. M., Looney, M. R., Gropper, M. A.: Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology*, **115**: 635, 2011
6. Cata, J. P., Wang, H., Gottumukkala, V. et al.: Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth*, **110**: 690, 2013
7. Acheson, A. G., Brookes, M. J., Spahn, D. R.: Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*, **256**: 235, 2012
8. Wang, C. C., Iyer, S. G., Low, J. K. et al.: Perioperative factors affecting long-term outcomes of 473 consecutive patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, **16**: 1832, 2009
9. Kneuert, P. J., Patel, S. H., Chu, C. K. et al.: Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, **18**: 1327, 2011
10. Vamvakas, E. C., Blajchman, M. A.: Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*, **21**: 327, 2007
11. Vamvakas, E. C., Blajchman, M. A.: Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood*, **97**: 1180, 2001
12. Vamvakas, E. C.: Allogeneic blood transfusion and cancer recurrence: 20 years later. *Transfusion*, **54**: 2149, 2014
13. Opelz, G., Terasaki, P. I.: Poor kidney-transplant survival in recipients with frozen-blood transfusions or no transfusions. *Lancet*, **2**: 696, 1974
14. Buddeberg, F., Schimmer, B. B., Spahn, D. R.: Transfusion-transmissible infections and transfusion-related immunomodulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, **22**: 503, 2008

15. Gantt, C. L.: Red blood cells for cancer patients. *Lancet*, **2**: 363, 1981
16. Busch, O. R., Hop, W. C., Hoyneck van Papendrecht, M. A. et al.: Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, **328**: 1372, 1993
17. Busch, O. R., Hop, W. C., Marquet, R. L. et al.: Autologous blood transfusions and prognosis in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol*, **13**: 1280, 1995
18. Blumberg, N., Heal, J. M.: Blood transfusions and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med*, **329**: 1355; author reply 1355, 1993
19. Jahnsen, S., Bergstrom, R., Pedersen, J.: Extent of blood transfusion and cancer-related mortality after cystectomy and urinary diversion for bladder cancer. *Br J Urol*, **74**: 779, 1994
20. Abel, E. J., Linder, B. J., Bauman, T. M. et al.: Perioperative blood transfusion and radical cystectomy: does timing of transfusion affect bladder cancer mortality? *Eur Urol*, **66**: 1139, 2014
21. Soubra, A., Zabell, J. R., Adejoro, O. et al.: Effect of perioperative blood transfusion on mortality for major urologic malignancies. *Clin Genitourin Cancer*, **13**: e173, 2015
22. Morgan, T. M., Barocas, D. A., Chang, S. S. et al.: The relationship between perioperative blood transfusion and overall mortality in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Urol Oncol*, **31**: 871, 2013
23. Kluth, L. A., Xylinas, E., Rieken, M. et al.: Impact of peri-operative blood transfusion on the outcomes of patients undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *BJU Int*, **113**: 393, 2014
24. Lee, J. S., Kim, H. S., Jeong, C. W. et al.: The prognostic impact of perioperative blood transfusion on survival in patients with bladder urothelial carcinoma treated with radical cystectomy. *Korean J Urol*, **56**: 295, 2015
25. Sadeghi, N., Badalato, G. M., Hruby, G. et al.: The impact of perioperative blood transfusion on survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma. *Can J Urol*, **19**: 6443, 2012
26. Babyak, M. A.: What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med*, **66**: 411, 2004
27. Edge, S. B., Compton, C. C.: The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, **17**: 1471, 2010

28. Dindo, D., Demartines, N., Clavien, P. A.: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*, **240**: 205, 2004
29. Fine, J. P., Gray, R. J.: A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*, **94**: 496, 1999
30. Chen, B. E., Kramer, J. L., Greene, M. H. et al.: Competing risks analysis of correlated failure time data. *Biometrics*, **64**: 172, 2008
31. McLachlan, G. J.: Cluster analysis and related techniques in medical research. *Stat Methods Med Res*, **1**: 27, 1992
32. Fletcher, S. A., Gild, P., Cole, A. P. et al.: The effect of treatment at minority-serving hospitals on outcomes for bladder cancer. *Urol Oncol*, 2018
33. Cole, A. P., Trinh, Q. D.: Secondary data analysis: techniques for comparing interventions and their limitations. *Curr Opin Urol*, **27**: 354, 2017
34. Austin, P. C.: The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments. *Stat Med*, **33**: 1242, 2014
35. Austin, P. C.: Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Stat Med*, **28**: 3083, 2009
36. Linder, B. J., Frank, I., Cheville, J. C. et al.: The impact of perioperative blood transfusion on cancer recurrence and survival following radical cystectomy. *Eur Urol*, **63**: 839, 2013
37. Moschini, M., Dell' Ooglio, P., Capogrosso, P. et al.: Effect of Allogeneic Intraoperative Blood Transfusion on Survival in Patients Treated With Radical Cystectomy for Nonmetastatic Bladder Cancer: Results From a Single High-Volume Institution. *Clin Genitourin Cancer*, **13**: 562, 2015
38. Kluth, L. A., Rieken, M., Xylinas, E. et al.: Gender-specific differences in clinicopathologic outcomes following radical cystectomy: an international multi-institutional study of more than 8000 patients. *Eur Urol*, **66**: 913, 2014
39. Psutka, S. P., Carrasco, A., Schmit, G. D. et al.: Sarcopenia in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy: impact on cancer-specific and all-cause mortality. *Cancer*, **120**: 2910, 2014
40. Marret, H., Perrotin, F., Bougnoux, P. et al.: Low body mass index is an independent predictive factor of local recurrence after conservative treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, **66**: 17, 2001

41. Morner, M. E., Gunnarsson, U., Jestin, P. et al.: The importance of blood loss during colon cancer surgery for long-term survival: an epidemiological study based on a population based register. *Ann Surg*, **255**: 1126, 2012
42. Vamvakas, E. C.: Transfusion-associated cancer recurrence and postoperative infection: meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Transfusion*, **36**: 175, 1996
43. Heiss, M. M., Mempel, W., Delanoff, C. et al.: Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. *J Clin Oncol*, **12**: 1859, 1994
44. Chalfin, H. J., Liu, J. J., Gandhi, N. et al.: Blood Transfusion is Associated with Increased Perioperative Morbidity and Adverse Oncologic Outcomes in Bladder Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy. *Ann Surg Oncol*, **23**: 2715, 2016
45. Yeoh, T. Y., Scavonetto, F., Weingarten, T. N. et al.: Perioperative allogeneic nonleukoreduced blood transfusion and prostate cancer outcomes after radical prostatectomy. *Transfusion*, **54**: 2175, 2014
46. Wuethrich, P. Y., Burkhard, F. C., Thalmann, G. N. et al.: Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*, **120**: 365, 2014
47. Zaid, H. B., Yang, D. Y., Tollefson, M. K. et al.: Efficacy and Safety of Intraoperative Tranexamic Acid Infusion for Reducing Blood Transfusion During Open Radical Cystectomy. *Urology*, **92**: 57, 2016

3. Erklärung des Eigenanteils an der Arbeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit gehen aus statistischen Analysen hervor, die Herr Dr. Vetterlein und ich gemeinsam vornahmen. Erfahrungen in statistischer Arbeit sammelten wir beide während unseres einjährigen Forschungsaufenthalts am "Center for Surgery and Public Health" in Boston (USA) unter der Führung von Prof. Quoc-Dien Trinh. Der Anstoß zu unseren Überlegungen wurde durch unsere Institutsdirektorin, Frau Prof. Fisch, sowie meinen Doktorvater, Herrn PD Dr. Aziz gegeben. Nach dem gemeinsamen Ausarbeiten einer Projektskizze und dem Anstellen der statistischen Analysen verfassten wir hieraus gemeinsam ein Manuskript - alle Teilschritte wurden durch PD Dr. Aziz betreut -, das wir schließlich nach zwei Revisionen im Januar 2018 im British Journal of Urology International (BJUI) veröffentlichen konnten.

4. Danksagung

Zu besonderem Dank bin ich Frau Prof. Dr. Margit Fisch verpflichtet für die Möglichkeit in der Klinik und Poliklinik für Urologie promovieren zu können. Hierunter fällt explizit die Ermöglichung meines Forschungsjahres, Unterstützung und Anregung beim Erstellen der Publikation und Überlassung des Themas - vielen herzlichen Dank!

Herrn PD Dr. Atiqullah Aziz, meinem Doktorvater danke ich für das in mich gesetzte Vertrauen, Bereitstellung der Kapazitäten und die ausdauernde und enge Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit.

Allen Mitarbeitern der PROMETRICS Studiengruppe für das engagierte Arbeiten am Erstellen einer multiinstitutionellen Datenbank, welche als Grundlage dieser Arbeit diente.

Mein besonderer Dank gilt auch meinem Freund, Arbeitskollegen und Koautor Malte W. Vetterlein für die gemeinsame Zusammenarbeit und Unterstützung, insbesondere im Publikationsprozess.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie für die liebevolle und andauernde Unterstützung und Motivation während meines Studiums, Arbeitslebens und Promotionsvorhabens.

5. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten

6. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: