

Aus der V. Medizinischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Krämer)

Über den Einfluss von Tageszeit und Wochentag auf die Ergebnisse der
Nierentransplantation nach postmortalen Spende hinsichtlich
kurzfristigem und langfristigem Outcome.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Justus Johannes Conrad Windeler

aus
Vechta

2023

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. Bernhard Krämer

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Historische Entwicklung	2
1.2 Aktuelle Abläufe und operatives Vorgehen bei der Nierentransplantation....	2
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	4
2 MATERIAL UND METHODEN.....	6
2.1 Studienaufbau	6
2.2 Risikofaktoren/Einflussgrößen.....	6
2.2.1 Einflussgrößen mit Bezug zur Tageszeit.....	6
2.2.2 Einflussgrößen mit Bezug zum Wochentag.....	7
2.3 Primäre Endpunkte/ Zielgrößen.....	8
2.3.1 Frühoperative Komplikationen.....	8
2.3.2 Langzeitergebnisse	9
2.4 Probanden.....	9
2.5 Spender.....	10
2.6 Störgrößen	11
2.7 Statistische Verfahren	12
2.7.1 Deskriptive Statistik.....	12
2.7.2 Analytische Statistik	12
3 ERGEBNISSE	16
3.1 Deskriptive Statistik	16
3.1.1 Patientenkollektiv	16
3.1.2 Spenderkollektiv.....	17
3.1.3 Einflussgrößen	17

3.1.4	Zielgrößen	19
3.1.5	Störgrößen	22
3.2	Analytische Statistik	23
3.2.1	Einfluss von Tageszeit und Tag auf das kurz- und langfristige Outcome nach Nierentransplantation	23
3.2.2	Analytische Tests zur Überprüfung einer Beeinflussung der Hauptauswertung durch Störgrößen.....	41
4	DISKUSSION	55
4.1	Einfluss der Tageszeit der Nierentransplantation auf das Outcome.....	55
4.1.1	Outcome nach Nierentransplantation am Tag vs. in der Nacht.....	55
4.1.2	Outcome nach Nierentransplantation im Tagdienst vs. Nachtdienst ...	55
4.1.3	Outcome nach Nierentransplantation an den Tag-Nacht-Übergängen	56
4.1.4	Outcome nach Nierentransplantation an den Tag-Nacht-Übergängen nach Dienstzeit	56
4.1.5	Einfluss von Störfaktoren auf die tageszeitabhängigen Ergebnisse....	56
4.1.6	Fazit Einfluss der Tageszeit auf das Outcome nach Nierentransplantation	57
4.2	Einfluss des Wochentages der Nierentransplantation auf das Outcome....	57
4.2.1	Outcome nach Nierentransplantation an den einzelnen Tagen der Woche	57
4.2.2	Outcome nach Nierentransplantation am Wochenende	58
4.2.3	Outcome nach Nierentransplantation an gesetzlichen Feiertagen	58
4.2.4	Einfluss von Störfaktoren auf die tagesabhängigen Ergebnisse	58
4.2.5	Fazit Einfluss des Wochentages auf das Outcome nach Nierentransplantation	59
4.3	Auswertung der sekundären Ergebnisse.....	59
4.3.1	Tageszeitabhängig verkürzte Kaltischämiezeit	59
4.3.2	Verlängerte Operationsdauer bei chirurgischen Komplikationen.....	60
4.3.3	Tageszeitabhängig erhöhte „Expanded Criteria Donor“-Anzahl	60
4.3.4	Erhöhtes Patientenalter an Wochenenden.....	60
4.3.5	Erhöhtes Donoralter bei chirurgischen Komplikationen.....	60
4.3.6	Unterschiede der Todesursache des Donors bei chirurgischen Komplikationen	60
4.4	Methodenkritik.....	61
4.4.1	Kritische Betrachtung des Studienaufbaus.....	61
4.4.2	Kritische Betrachtung der statistischen Testverfahren	62

4.5	Diskussion der erhobenen Größen und der deskriptiven Ergebnisse.....	62
4.5.1	Einflussgrößen	62
4.5.2	Zielgrößen	63
4.5.3	Patientenkollektiv	64
4.5.4	Spenderkollektiv	64
4.5.5	Allgemeine Störgrößen	65
4.5.6	Zusammenfassung erhobene Größen und deskriptive Ergebnisse.....	65
4.6	Schlussfolgerung	66
4.6.1	Einfluss der Tageszeit der Nierentransplantation	66
4.6.2	Einfluss des Wochentages der Nierentransplantation	66
5	ZUSAMMENFASSUNG	67
6	LITERATURVERZEICHNIS	69
7	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS	74
8	ANHANG	76
9	LEBENS LAUF	77
10	DANKSAGUNG	78

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

DGF 1 / 2	Delayed Graft Function 1 / 2 (Definition siehe S.9)
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
ECD	Expanded Criteria Donor (Definition siehe S.11)
HLA	Humane Leukozytenantigene
Letzter Krea	Letzter Kreatininwert
Nikotin vor/nach Tx	Nikotinabusus vor/nach Transplantation
p-Wert	Signifikanzwert (Definition siehe S.14)
OP	Operation
TPG	Transplantationsgesetz
Tx	Transplantation
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)

1 EINLEITUNG

1.1 Historische Entwicklung

Die Geschichte der Organtransplantation und mit ihr der Nierentransplantation begann Ende des 19., Anfang des 20. Jahrhunderts. Nach initialen Erfolgen mit Nierentransplantationen am Tiermodell blieb der Erfolg am Menschen jedoch aus. Die Beschreibung von, zur damaligen Zeit unerklärlichen, Abstoßungsreaktionen hemmte für mehrere Jahrzehnte die weitere Forschung.¹ Erst der Beweis immunologischer Grundlagen für die Organabstoßungen in den 1940er Jahren motivierte die Ärzte erneut. Es kam zu zahlreichen, erfolglosen Versuchen der allogenen Nierentransplantation bis Joseph Murray und seinem Team in Boston 1954 die erste erfolgreiche Nierentransplantation zwischen monozygoten Zwillingen gelang. Möglich war diese Transplantation nur, da keine Immunsuppression nötig war.² Es folgten weitere solcher Transplantationen bevor 1959 die erste erfolgreiche Nierentransplantation bei heterozygoten Zwillingen durchgeführt werden konnte.³ Begleitet und vorangetrieben wurde die Forschung auf dem Gebiet der Nierentransplantation durch die Entdeckung immer neuer Immunsuppressiva. Der Einsatz hochdosierter Kortikosteroide in Kombination mit Azathioprin bei Abstoßungsreaktionen Anfang der 1960er Jahre führte zum Durchbruch.³ 1962 gelang Murray durch die Gewebetypisierung zur Spender- und Empfängerauswahl die erste Nierentransplantation nach Todorganspende.³ In der Folge kam es zur weltweiten Zunahme von Nierentransplantationen und der ersten Transplantation in Deutschland durch Brosig und Nagel.³ Bis Ende des 20sten Jahrhunderts kam es zur stetigen Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Immunsuppression. Die Nierentransplantation wurde zur Therapie der Wahl bei terminaler Niereninsuffizienz.³ Wichtige Schritte stellten dabei die Gründung von Eurotransplant 1967, die Festlegung der Hirntodkriterien durch die Harvard Deklaration 1968 und die Entdeckung von Ciclosporin A 1970 dar.^{2,3} Der Grundstein für die heutige Regelung der Nierentransplantation in Deutschland wurde mit Inkrafttreten des deutschen Transplantationsgesetzes (TPG) im Jahre 1997 gelegt.³ Die aktuell gültige Fassung ist die Novelle des TPG vom 04.09.2007 in seiner zuletzt am 04.05.2021 bearbeiteten Form.⁴

1.2 Aktuelle Abläufe und operatives Vorgehen bei der Nierentransplantation

Die postmortale Nierenspende wird in Deutschland nach zweifelsfreier Feststellung des Todes und der Einwilligung des Patienten zur Organspende möglich. Mit der Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) werden vor Organexplantation die medizinischen und juristischen Voraussetzungen abgeklärt.⁵ Die Organvergabe erfolgt durch Eurotransplant. Eurotransplant ist eine eigens für die Zuteilung von Organspenden in acht europäischen Ländern gegründete Stiftung mit Büro in Leiden, Niederlande. Im Organvergabeprozess für die Nierentransplantation übermittelt die Klinik des Spenders alle relevanten medizinischen Informationen. Diese umfassen unter anderem: Ort der Organentnahme, Alter, Geschlecht, Körpermaße, Blutgruppe, Rhesusfaktor, HLA-Typisierung und Todesursache.⁶

Auf Grundlage der übermittelten Informationen startet der Zuteilungsprozess. Die geeigneten Empfänger werden hauptsächlich nach Gewebe-Kompatibilität und Wartezeit als auch nach Alter, medizinischer Dringlichkeit, und Spenderregion ausge-

wählt.⁷ Einen unabhängigen Vergabeprozess gibt es für über 65 Jahre alte Spender und Empfänger sowie für Kinder.⁸ Der behandelnden Klinik des ausgewählten Empfängers wird das Organ unter Angabe der Spenderinformationen angeboten. Akzeptieren die Ärzte das Organ, wird der Patient informiert sowie die Spenderniere zum Empfängerzentrum transportiert. Akzeptiert die Klinik das initiale Angebot nicht, wird das Organ anderen Kliniken bzw. Patienten angeboten.⁶

Der chirurgische Eingriff der Nierentransplantation folgt seit Jahren einer sehr standardisierten Technik.⁹ Das Spenderorgan wird in der Fossa iliaca platziert und an die Iliakalgefäße angeschlossen.⁷ Der Zugang erfolgt retroperitoneal im Unterbauch, um die epigastrischen Gefäße und den Musculus rectus abdominis zu schonen.² Für die Anastomose der Nierenarterie und -vene wird die Arteria und Vena iliaca externa so kurzstreckig wie möglich freipräpariert, um eine spätere Lageänderung mit Abklemmung zu vermeiden.² Aufgrund der höheren Komplexität und um die Abklemmzeit der Beckenarterie zu minimieren, wird zuerst die Vena renalis mit der Vena iliaca externa End-zu-Seit anastomosiert. Anschließend erfolgt die End-zu-Seit Anastomosierung der Arteria renalis auf die Arteria iliaca externa.⁷ Das Belassen eines Carrel-Patches, eines kragenförmigen Teils der Aorta abdominalis, an der Nierenarterie vereinfacht diesen Schritt.² Bei stark verkalkten Iliakalarterien muss gelegentlich die Arteria iliaca communis anstelle der Arteria iliaca externa verwendet werden.² Bei langer Arteria renalis kann ein Kürzen nötig werden, um ein Abknicken des Gefäßes zu verhindern.² Eine häufig physiologisch bestehende Mehrfachanlage der Arteria renalis verkompliziert die Anastomosierung.⁷ Das Freipräparieren von Iliakalgefäßen und Nierenhilus birgt die Gefahr von Lymphgefäßverletzungen. Um der Entstehung einer Lymphozele entgegen zu wirken, werden die verletzen Lymphgefäße sorgfältig mit Clips oder Ligaturen versorgt.² Daraufhin erfolgt zuerst die Freigabe der Durchblutung in der Transplantatvene und anschließend in der Transplantatarterie.² Mithilfe der Dopplersonografie wird die Transplantatperfusion kontrolliert.² Die Entnahme einer Nullbiopsie aus der Transplantatniere erfolgt zu Referenzzwecken, um einen neuen von einem vorbestehenden Parenchymschaden zu unterscheiden.² Zuletzt wird der Ureter transplantiert, teilweise mit Anlage einer Antirefluxplastik und Schienung des Ureters mit Doppel-J-Katheter.¹⁰ Vor Verschluss der Bauchdecke wird die Niere optimal platziert, um einen möglichst geraden und spannungsfreien Verlauf der Nierenarterie und -vene zu garantieren.² Der Gefäßverlauf wird unmittelbar postoperativ nochmals mittels Duplexsonografie kontrolliert.¹⁰ Das Risiko einer Minderperfusion des Organs durch Abknicken der Transplantatarterie soll vermieden werden.² In der Regel dauert die Nierentransplantation ca. 2 Stunden. Eine Entlassung aus der Klinik kann in den meisten Fällen nach ca. einer Woche erfolgen.^{2,11}

Nach Transplantation ist eine dauerhafte Immunsuppression zur Unterbindung von Abstoßungsreaktionen nötig. Häufig wird eine Induktionstherapie mit Antikörpern durchgeführt.¹² Standardmäßig wird im Anschluss eine „Tripletherapie“ mit einem Steroid, Kalzineurininhibitor und Mycophenolsäure angewandt.¹³ Alternativ werden mTOR-Inhibitoren und Belcept zur steroidfreien und Kalzineurininhibitorfreien Immunsuppressionstherapie verwendet.¹³ Eine Abstoßung sollte früh erkannt, in der Regel durch eine Biopsie gesichert und adäquat behandelt werden.¹⁴ Kardiovaskuläre Erkrankungen bestimmen maßgeblich das Langzeitüberleben. Blutdruck, Blutzuckerwerte und Gewicht sollten optimal eingestellt sowie auf Nikotin verzichtet werden.¹³ Die Immunsuppression birgt ein hohes Infektionsrisiko und ein 4-fach erhöhtes Tumorrisiko. Eine interdisziplinäre Betreuung und eine engmaschige Tumurvorsorge sind essentiell.¹³

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Für eine Nierentransplantation in Deutschland beziehungsweise in der europäischen Union herrschen strenge Vergabekriterien und Auflagen für die durchführenden Zentren. Flächendeckend soll das Risiko für die Nierenempfänger sinken und die Gesundheit der Menschen geschützt werden.¹⁵ Der Fokus liegt dabei auf der Minimierung der Kaltischämiezeit sowie der Kompetenz der Operationsteams.^{15,16} Dies hat zur Folge, dass bei der Wahl des Operationstermins der Wochentag und die Tageszeit eine untergeordnete Rolle spielen. Ein Einfluss der Tageszeit auf die Arbeitsleistung wird für verschiedene Berufsgruppen kontrovers diskutiert. Beispielsweise berichten Studien von höheren Fehlerraten bei alltäglichen Aufgaben von Polizisten und Krankenschwestern während Nachtschichten.^{17,18} Auch in unterschiedlichen chirurgischen Fachgebieten wird ein schlechteres Outcome nach Operationen in der Nacht berichtet.^{19–24} Beispielsweise zeigten sich in der Schweiz signifikant höhere chirurgische Komplikationsraten und eine höhere Mortalität für unfallchirurgische Eingriffe am Abend und in der Nacht.²⁰ In den USA wird für allgemein chirurgische Eingriffe ein schlechteres Outcome in der Nacht berichtet.^{21,22} Zumeist wird Erschöpfung bzw. Schlafmangel als Fehlerquelle vermutet.^{25–28} Ebenso wird der Einfluss des Wochentages auf das postoperative Outcome und Patientenüberleben in mehreren Fachrichtungen diskutiert.²⁹ Verschiedene Studien weisen ein höheres Sterberisiko nach Myokardinfarkten, Schlaganfällen, rupturierte Aortenaneurysmata und Lungenembolien bei Krankenseinweisung am Wochenende nach.^{30–33} Unterschiedliche Aspekte werden als Ursache für diesen sogenannten „Weekend Effect“ diskutiert. Dazu gehören die geringere Anzahl und Expertise von anwesendem, medizinischem Personal. Für operative Eingriffe wird exemplarisch in den USA eine erhöhte chirurgische Komplikationsrate nach allgemein chirurgischen Notoperationen, wie beispielsweise einer Appendektomie, berichtet.³⁴ Es stellt sich die Frage, ob auch bei Nierentransplantationen eine ähnliche Beeinflussung des Outcomes festzustellen ist und bei der Planung des Operationszeitpunktes berücksichtigt werden sollte.

Die Literaturrecherche liefert verschiedene Vergleichsstudien aus den letzten Jahren, die das Outcome nach Nierentransplantationen hinsichtlich des Einflusses der Tageszeit oder der Durchführung an Wochenenden untersuchen. Die Studien beschreiben das Outcome bei Nierentransplantationen nach postmortalen Spenden.

Den Einfluss der Tageszeit, beziehungsweise des Operationsbeginns in der Nacht gegenüber einem Beginn am Tag, untersuchten in den letzten Jahren vier Studien aus Europa und eine Studie aus den USA.^{35–40} Die Studien aus Österreich³⁸, dem Vereinigten Königreich³⁷ und den USA³⁹ zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes. Eine Studie aus den Niederlanden weist ein verbessertes Transplantatüberleben für Transplantationen in der Nacht auf.³⁵ Eine Studie aus Deutschland zeigt im Widerspruch dazu eine höhere chirurgische Komplikationsrate und ein verkürztes Transplantatüberleben bei Transplantationen in der Nacht.³⁶ Ergänzend zeigte eine Studie höhere Verletzungsraten des Transplantats bei Explantation in der Nacht.⁴¹

Der Einfluss einer Nierentransplantation am Wochenende auf das Outcome wurde in den letzten Jahren in vier multizentrischen Studien in England⁴², Italien⁴³, Australien⁴⁴ und den USA⁴⁵ untersucht. Die aufgezählten Studien weisen keine signifikante Beeinflussung des Outcomes durch eine Transplantation am Wochenende nach. Eine Monozentrische Studie aus Münster, Deutschland beschreibt ein gehäuftes Auftreten chirurgischer Komplikationen am Wochenende ohne signifikanten Einfluss auf das Langzeitüberleben und die Nierenfunktion.⁴⁶ In den USA wurden Unterschiede

bei der Organbeschaffung und erhöhte Abstoßungsraten am Wochenende beobachtet.^{47,48}

Zusammengefasst umfasst die Studienlage in Deutschland zu diesem Thema lediglich eine monozentrische Studie aus Bonn³⁶ zum Einfluss der Tageszeit mit 260 Probanden und eine Studie aus Münster⁴⁶ zum Einfluss einer Transplantation am Wochenende mit 580 Patienten. Beide Studien widersprechen den internationalen Vergleichsstudien und beschreiben eine signifikant höhere chirurgische Komplikationsrate nachts beziehungsweise am Wochenende.

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es daher, die Nierentransplantationen am Universitätsklinikum Mannheim zu untersuchen und neue Erkenntnisse hinsichtlich des Einflusses von Tageszeit und Wochentag der Nierentransplantation auf das kurz- und langfristige Outcome zu gewinnen. Insbesondere soll der Fokus neben der allgemein üblichen Untersuchung der postoperativen Nierenfunktion und des Patientenüberlebens auf den intra- und postoperativen chirurgischen Komplikationen liegen. Mögliche regionale, deutschlandspezifische Unterschiede im Outcome nach Nierentransplantationen beispielsweise aufgrund von Organvergabemechanismen, operativem Vorgehen und dem Patientenkollektiv sollen untersucht werden. Dazu werden detailliert Charakteristika von Spendern und Empfängern, wie Alter und Vorerkrankungen, als auch die Art der auftretenden chirurgischen Komplikationen ausgewertet. Abschließend soll eine Handlungsempfehlung hinsichtlich der Wahl des Operationszeitpunktes erarbeitet werden, um das Outcome für Empfänger einer Transplantatnieren nach Todspende zu verbessern.

Aus den angestellten Überlegungen und den bisherigen Forschungsergebnissen ergibt sich folgende konkrete Fragestellung für diese Dissertation:

Welchen Einfluss haben Tageszeit und Wochentag auf die Ergebnisse der Nierentransplantation nach Todspende hinsichtlich kurzfristigem und langfristigem Outcome?

2 MATERIAL UND METHODEN

Im ersten Abschnitt des Methodik-Kapitels werden der Studienaufbau und die erhobenen Daten beziehungsweise Größen erläutert und definiert. Der zweite Abschnitt beschreibt die statistische Auswertung.

2.1 Studienaufbau

Die Studie untersuchte den Einfluss von Tageszeit und Wochentag der Nierentransplantation nach postmortalen Spenden auf das frühpostoperative Outcome und Langzeitüberleben. Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt.⁴⁹ Die Probanden mit möglichen Risikofaktoren wurden beobachtet und auf das Eintreten definierter Endpunkte überprüft.⁵⁰ Hinsichtlich der zu untersuchenden Fragestellung wurden Tageszeit und Tag als zu untersuchende Risikofaktoren bei Studieneintritt definiert. Als primäre Endpunkte wurden einerseits die chirurgischen Komplikationen und eine verzögert einsetzende postoperative Nierenfunktion mit Notwendigkeit zu Dialyse, andererseits das Transplantatversagen und der Tod des Patienten festgelegt. Die Studie wurde monozentrisch am Universitätsklinikum Mannheim organisiert. Ein positives Votum der Medizinischen Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim (Aktenzeichen: 2015-869R-MA vom 10.12.2015; siehe ANHANG) lag vor.

2.2 Risikofaktoren/Einflussgrößen

Die untersuchten Risikofaktoren wurden im Rahmen der statistischen Analyse als Einflussgrößen bezeichnet. Gemäß der Fragestellung wurde der Einfluss von Tageszeit und Wochentag der Nierentransplantation auf das Outcome untersucht. Dazu wurden mehrere Einflussgrößen in zwei Kategorien definiert. Erhoben wurden die benötigten Daten aus den chirurgischen Operationsberichten.

2.2.1 Einflussgrößen mit Bezug zur Tageszeit

Zur Beurteilung des Einflusses der Tageszeit auf das Outcome wurde primär der Unterschied zwischen einem Beginn der Nierentransplantation am Tag und in der Nacht untersucht. Die Größe „OP-Beginn“ wurde definiert als der Tagesabschnitt dem sich die Schnitt-Zeit der Nierentransplantation als offizieller OP-Beginn zuordnen ließ. Der Abschnitt „Tag“ ist als Zeitraum von 8:00 Uhr bis 19:59 Uhr und der Abschnitt „Nacht“ als Zeitraum von 20:00 Uhr bis 7:59 Uhr definiert.

Ein schlechteres Outcome zum Ende der jeweiligen Tageszeit und Arbeitszeit der Operationsteams, zum Beispiel wegen Übermüdung, wurde vermutet. Eine weitere Unterteilung des Tages in die folgenden vier Zeitintervalle wurde vorgenommen, um die Übergänge zwischen Tag und Nacht näher zu untersuchen. Die Größe „OP-Intervall“ wurde definiert als der Tagesabschnitt, dem sich der Operationszeitraum der Nierentransplantation zuordnen ließ. Der Operationszeitraum wurde definiert von Schnitt-Zeit zu Naht-Zeit. Der Abschnitt „Tag“ wurde als Zeitraum von 8:00 Uhr bis

19:59 Uhr und der Abschnitt „Nacht“ als Zeitraum von 20:00 Uhr bis 7:59 Uhr definiert. Die Schnitt-Zeiten und Naht-Zeiten der Nierentransplantationen wurden diesen Abschnitten zugeordnet. Die separat für Schnitt-Zeit und Naht-Zeit berechneten Tagesabschnitte wurden zusammengesetzt zu einer Größe. Der erste Abschnitt bezieht sich auf die Schnitt-Zeit, der zweite Abschnitt auf die Naht-Zeit. Es ergeben sich die vier Merkmalsausprägungen beziehungsweise Zeitintervalle „NachtNacht“: die OP fand in der Nacht statt, „NachtTag“: die OP fand am Übergang von Nacht zu Tag statt, „TagNacht“: die OP fand am Übergang von Tag zu Nacht statt und „TagTag“: die OP fand am Tag statt.

Für eine genauere Abbildung der klinischen Abläufe wurde eine separate Unterteilung in den regulären Tagdienst und den Nachtdienst vorgenommen. Die Größe „OP-Dienst“ wurde definiert als der Dienstabschnitt, dem sich die Schnitt-Zeit der Nierentransplantation zuordnen ließ. Der Abschnitt „Tag“-Dienst ist als Zeitraum von 8:00 Uhr bis 16:59 Uhr und der Abschnitt „Nacht“-Dienst als Zeitraum von 17:00 Uhr bis 7:59 Uhr definiert.

Ebenfalls wurden die Übergänge zwischen den Dienstintervallen untersucht. Die Größe „Dienst-Intervall“ wurde definiert als der Dienstabschnitt, dem sich der Operationszeitraum der Nierentransplantation zuordnen ließ. Der Operationszeitraum wurde definiert von Schnitt-Zeit zu Naht-Zeit. Der Abschnitt „Tag“-Schicht wurde als Zeitraum von 8:00 Uhr bis 16:59 Uhr und der Abschnitt „Nacht“-Dienst ist als Zeitraum von 17:00 Uhr bis 7:59 Uhr definiert. Die Schnitt-Zeiten und Naht-Zeiten der Nierentransplantationen wurden diesen Abschnitten zugeordnet. Die separat für Schnitt-Zeit und Naht-Zeit berechneten Dienstabschnitte wurden zusammengesetzt zu einer Größe. Der erste Abschnitt bezieht sich auf die Schnitt-Zeit, der zweite Abschnitt auf die Naht-Zeit. Es ergeben sich die vier Merkmalsausprägungen „NachtNacht“: der OP fand im Nachtdienst statt, „NachtTag“: die OP fand am Übergang vom Nachtdienst zur Tagesschicht statt, „TagNacht“: die OP fand am Übergang von der Tagesschicht zum Nachtdienst statt und „TagTag“: die OP fand in der Tagesschicht statt.

2.2.2 Einflussgrößen mit Bezug zum Wochentag

Um den Einfluss des Tages der Nierentransplantation auf das Outcome zu prüfen, wurde primär der Unterschied zwischen den einzelnen Tagen der Woche untersucht. Die Größe „Einzeltag“ wurde definiert als der Wochentag, an dem die Nierentransplantation offiziell begann. Als Startzeitpunkt wurde die OP-Schnitt-Zeit gewählt. Es ergeben sich sieben Merkmalsausprägungen, die nach dem jeweiligen Tag benannt sind.

In Anlehnung an Vergleichsstudien ^{42–46} wurde außerdem eine gröbere Unterteilung in Wochenende und Wochentage vorgenommen. Ein Vergleich zwischen regulären Arbeitstagen und den Dienstzeiten am Wochenende wurde angestrebt. Der bereits erwähnte und in Studien aus anderen medizinischen Fachrichtungen beschriebene „Weekend Effect“ ³⁴, sollte im Zusammenhang mit Nierentransplantationen untersucht werden. Die Größe „Wochenendtag“ wurde definiert als den Beginn der Nierentransplantation in einem Zeitraum von Freitag 17:00 Uhr bis Montag 07:59 Uhr. Als Startzeitpunkt wurde die OP-Schnitt-Zeit gewählt. Es wurden die zwei Merkmalsausprägungen „ja“: die OP begann am Wochenende und „nein“: die OP begann nicht am Wochenende erhoben.

Als schlechteste Tage im Jahr hinsichtlich der Verfügbarkeit von medizinischem Personal und Ressourcen zur Patientenversorgung wurden Feiertage angenommen. Sie wurden daher als Extremsituation untersucht. Die Größe „Feiertag“ wurde definiert als Beginn der Nierentransplantation an einem gesetzlichen Feiertag. Als Startzeitpunkt wurde die OP-Schnitt-Zeit gewählt. Es wurden die zwei Merkmalsausprägungen „ja“: die OP begann an einem Feiertag und „nein“: die OP begann nicht an einem Feiertag erhoben.

2.3 Primäre Endpunkte/ Zielgrößen

Die untersuchten Endpunkte wurden im Rahmen der statistischen Analyse als Zielgrößen bezeichnet. Gemäß der Fragestellung wurden die folgenden Zielgrößen ausgewählt, um das Outcome bei Nierentransplantationen nach postmortalen Spenden zu beschreiben. Zur besseren Übersicht wurden die Zielgrößen unterteilt in die kurzfristigen Endpunkte, genannt „frühoperative Komplikationen“, und die langfristigen Endpunkte, genannt „Langzeitergebnisse“. Erhoben wurden die benötigten Daten aus den Transplantationsakten sowie chirurgischen Patientenakten und Operationsberichten.

2.3.1 Frühoperative Komplikationen

Es wurde vermutet, dass die größten Unterschiede hinsichtlich der Einflussgrößen Tageszeit und Wochentag durch das involvierte medizinische Personal hervorgerufen werden. Eine variierende Leistungsfähigkeit des medizinischen Personals, zum Beispiel durch Übermüdung, oder eine variierende medizinische Expertise wurden diskutiert. Daher wurde das Auftreten chirurgischer Komplikationen als Zielgröße ausgewählt. Die Größe „Chirurgische Komplikation“ wurde definiert als das Auftreten von Komplikationen im direkten Zusammenhang mit dem operativen Vorgehen während der Nierentransplantation. Eingeschlossen wurden unter anderem Gefäß-Komplikationen, Ureter-Komplikationen, Wundinfekte und das Auftreten einer Lymphocele.⁵¹ Es wurden die zwei Merkmalsausprägungen „ja“: es gab eine Komplikation und „nein“: es gab keine Komplikation erhoben. Die folgenden Operativen Komplikationen wurden zusätzlich separat ausgewertet:

Die Größe „Gefäß-Komplikation“ wurde definiert als das intra- oder postoperative Auftreten einer Nierenarterienstenose, einer Nierenvenenthrombose und/oder einer Nachblutung. Es wurden die Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ erfasst.

Die Größe „Ureter-Komplikation“ wurde definiert als das intra- oder postoperative Auftreten einer Ureterstenose und/oder Ureterleckage. Es wurden die Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ erfasst.

Die Größe „Wundinfekt“ wurde definiert als das postoperative Auftreten eines Wundinfektes im direkten Zusammenhang mit der Nierentransplantation. Es wurden die zwei Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ erfasst.

Die Größe „Lymphocele“ wurde definiert als das intra- oder postoperative Auftreten einer Lymphocele. Es wurden die zwei Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ erfasst.

Um das frühpostoperative Outcome nach der Nierentransplantation abzuschätzen, wurde die Funktion der Transplantatniere herangezogen. Sie wurde in Form der zwei Größen Delayed Graft Function 1 und Delayed Graft Function 2 erhoben.

Die Größe „Delayed Graft Function 1“ ist in der Literatur allgemein definiert als die Durchführung mindestens einer Dialyse in der ersten Woche nach der Nierentransplantation. Ursächlich ist eine verzögert einsetzende Funktion des Nierentransplantates. Die Größe wurde „DGF_1“ abgekürzt. Es wurden zwei Merkmalsausprägungen erhoben „ja“: es wurden eine oder mehr Dialysen in der 1. Woche post transplantationem durchgeführt und „nein“: es wurde keine Dialyse in der 1. Woche post transplantationem durchgeführt.

Die Größe „Delayed Graft Function 2“ ist in der Literatur allgemein definiert als die Durchführung von mindestens zwei Dialysen in der ersten Woche nach der Nierentransplantation. Ursächlich ist eine deutlich verzögert einsetzende Funktion der Transplantatniere. Die Größe wurde abgekürzt „DGF_2“. Es wurden zwei Merkmalsausprägungen erhoben „ja“: es wurden zwei oder mehr Dialysen in der 1. Woche post transplantationem durchgeführt und „nein“: es wurden eine oder keine Dialyse in der 1. Woche post transplantationem durchgeführt.

Bei Eintreten einer „DGF_2“ liegt per Definition ebenfalls eine „DGF_1“ vor.

2.3.2 Langzeitergebnisse

Wie allgemein üblich wurde das Transplantatüberleben als Endpunkt zur Beurteilung der langfristigen Funktion des Nierentransplantates gewählt. Die Größe „Transplantatüberleben“ wurde definiert als die Zeit in Jahren zwischen dem Datum der Nierentransplantation und dem Datum des Transplantatversagens. Berechnet wurde das Überleben auf den Tag genau. Die Merkmalsausprägungen konnten theoretisch Werte zwischen 0 und der längst möglichen Überlebenszeit annehmen oder als „zensiert“ gelten. Ein „zensierter“ Fall lag vor, wenn das Transplantatversagen bei Erhebung der Daten noch nicht eingetreten oder bekannt war. Für die Auswertung wurde außerdem das Transplantatüberleben ein Jahr und fünf Jahre nach der Nierentransplantation in Prozent berechnet.

Das langfristige Outcome für die Patienten wurde wie üblich mit dem Empfängerüberleben beschrieben. Die Größe „Empfängerüberleben“ wurde definiert als die Zeit in Jahren zwischen dem Datum der Nierentransplantation und dem Todesdatum des Empfängers. Berechnet wurde das Überleben auf den Tag genau. Die Merkmalsausprägungen konnten theoretisch Werte zwischen 0 und der längst möglichen Patientenüberlebenszeit annehmen oder als „zensiert“ gelten. Ein „zensierter“ Fall lag vor, wenn der Empfänger bei Erhebung der Daten noch lebte beziehungsweise der Tod nicht bekannt war. Für die Auswertung wurde außerdem das Empfängerüberleben ein Jahr und fünf Jahre nach der Nierentransplantation in Prozent berechnet.

2.4 Probanden

Als Probanden wurden alle Patienten der Universitätsklinik Mannheim mit einer allogenen Nierentransplantation nach postmortalen Spende im Zeitraum von 01.01.1997 bis 31.01.2015 ausgewählt. Kombinierte Pankreas-Nierentransplantationen wurden ausgeschlossen. Insgesamt belief sich die Zahl der Patienten auf 363. Die Patienten

wurden durch die Vergabe fortlaufender Identifikationsnummern anonymisiert. Die benötigten Falldaten der Patienten wurden größtenteils aus dem SAP-Patientenorganisationssystem des Universitätsklinikum Mannheim bezogen. Unvollständige und fehlende Informationen, besonders älterer Transplantationsfälle wurden anhand der Patientenakten aus dem Transplantationsbüro des Uniklinikums sowie aus den archivierten chirurgischen und internistischen Fallakten ergänzt. Initial wurden die Daten von den behandelnden Ärzten erhoben und dokumentiert. Einige patientenbezogene Daten, insbesondere Risikofaktoren wie Nikotinabusus, wurden im Rahmen einer strukturierten Anamnese vom Patienten erfragt. Die Patientendaten wurden in der Transplantationsdatenbank der Universitätsklinik Mannheim in Form einer Access-Datenbank⁵² erfasst. Mit Hilfe dieser Datenbank wurden bereits früher wissenschaftliche Arbeiten verfasst.^{53,54}

Um das untersuchte Patientenkollektiv mit anderen Studien vergleichen zu können und eine Beeinflussung der Ergebnisse zu untersuchen, wurden folgende Patientendaten im Rahmen der Studie erhoben:

„Empfängeralter“ wurde definiert als das Alter des Nierentransplantatempfängers zum Zeitpunkt der Transplantation angegeben in Jahren, berechnet auf den Tag genau.

„Geschlecht“ wurde definiert als das angegebene Geschlecht des Patienten. Es gab die Merkmalsausprägungen „männlich“ und „weiblich“.

„Diabetes“ wurde definiert als das Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2 auf Seiten des Organempfängers zum Zeitpunkt der Nierentransplantation. Es wurde in die zwei Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ unterteilt.

„Nikotin vor Tx“ wurde definiert als das Vorliegen eines Nikotinabusus seitens des Organempfängers vor der Nierentransplantation. Es wurde in die zwei Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ unterteilt.

„Nikotin nach Tx“ wurde definiert als das Vorliegen eines Nikotinabusus seitens des Organempfängers nach der Nierentransplantation. Es wurde in die zwei Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ unterteilt.

„Hypertonie“ wurde definiert als das Vorliegen eines diagnostizierten Hypertonus beziehungsweise Bluthochdrucks auf Seiten des Organempfängers vor der Nierentransplantation. Es wurde in die zwei Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ unterteilt.

2.5 Spender

Um die Qualität der Nierentransplantate abschätzen zu können, wurden ausgewählte Spenderdaten erhoben. Eine Beeinflussung der Endpunkte konnte so untersucht werden. Die Einordnung der Ergebnisse im Kontext der internationalen Vergleichsstudien mit unterschiedlicher Verfügbarkeit und Qualität von Nierentransplantaten in den Ursprungsländern wurde erleichtert. Die Informationen wurden aus der Online-

Transplantations- und -Spender-Datenbank von Eurotransplant⁵⁵ bezogen. Folgende Spenderdaten wurden erhoben:

„Donoralter“ wurde definiert als das Alter des Nierenspenders zum Zeitpunkt des Hirntodes angegeben in Jahren, berechnet auf den Tag genau.

„Todesursache Spender“ wurde definiert als das ursächliche Krankheitsbild für das Versterben des Nierenspenders. Es gibt die Merkmalsausprägungen „Schädelhirntrauma“, „intrakranielle Blutung“, „zerebrovaskulärer Insult“ (die Todesursache war ein zerebrovaskulärer Insult beziehungsweise Schlaganfall), „zerebrale Hypoxie“ (die Todesursache war ein hypoxischer Hirnschaden (z.B. nach Reanimation)), „zerebraler Tumor“ (Todesursache war eine maligne zerebrale Tumorerkrankung). Außerdem konnte eine Kombination der fünf Merkmalsausprägungen auftreten.

„Letzter Krea“ wurde definiert als der zuletzt bestimmt Kreatinin-Wert im Serum in mg/dl vor Explantation der Spenderniere.

„ECD“ beschreibt, ob ein Nierenspender ein „Expanded Criteria Donor“ war. Der „Expanded Criteria Donor“ wurde definiert als Spender der in die folgenden Gruppen fällt: Das Spenderalter liegt über 60 Jahren oder das Spenderalter liegt zwischen 50 und 59 Jahren bei zusätzlichem Vorliegen zwei der drei folgenden Kriterien: zerebrovaskuläres Geschehen als Todesursache, diagnostizierter Hypertonus, zuletzt bestimmter Kreatinin-Wert $\geq 1,5$ mg/dl.⁵⁶ Es wurde in die zwei Merkmalsausprägungen „ja“ und „nein“ unterteilt.

2.6 Störgrößen

Als Störgrößen werden Größen bezeichnet, die die definierten Endpunkte/ Zielgrößen beeinflussen ohne in direktem Zusammenhang mit den untersuchten Risikofaktoren/ Einflussgrößen Tageszeit und Tag zu stehen. Um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden, wurden bestimmte Störgrößen definiert und eine Beeinflussung der Endpunkte untersucht. Als Störgrößen wurden die bereits definierten patientenbezogenen Größen „Empfängeralter“, „Hypertonie“, „Diabetes“, „Nikotin vor Tx“ und „Nikotin nach Tx“ als Störgrößen definiert. Auch die bereits definierten spenderbezogenen Größen „Donoralter“, „Letzter Krea“, „ECD“ und „Todesursache“ wurden als Störgrößen ausgewählt. Zusätzlich wurden die folgenden zwei Störgrößen in Zusammenhang mit der Nierentransplantation erhoben:

In der Literatur wurde bereits eine Beeinflussung des Outcomes nach Nierentransplantationen durch die Kaltischämiezeit beschrieben.^{57–60} Daher wurde die Größe als Störfaktor identifiziert. Die Größe „Kaltischämiezeit“ ist allgemein definiert als die Zeit in Stunden zwischen Abklemmen des Nierentransplantats von der Blutversorgung durch den Spender und Wiederanschluss an den Blutkreislauf des Empfängers mit Reperfusion des Transplantats.⁶¹ Berechnet wurde die Zeit auf die Minute genau.

Die Operationsdauer kann indirekt Aufschluss über die Komplexität der Nierentransplantation und Expertise des Operationsteams geben. Sie wurde daher als Störfaktor ausgewählt. Die Größe „Operationsdauer“ wurde definiert als die Zeitdifferenz in Minuten zwischen OP-Beginn und OP-Ende, festgelegt auf OP-Schnitt-Zeit und OP-Naht-Zeit.

2.7 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung wurde in zwei Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt wurden rein deskriptiv das Patientenkollektiv und Spenderkollektiv beschrieben. Außerdem wurde die Häufigkeit des Auftretens einzelner Merkmalsausprägungen der definierten Einflussgrößen, Zielgrößen und Störgrößen in Bezug auf alle ausgewerteten Nierentransplantationen ausgewertet. Im zweiten Abschnitt wurden die analytischen Tests zur Beantwortung der Fragestellung durchgeführt. Außerdem wurde eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die definierten Störgrößen untersucht.

Die Rohdaten wurden in einer Microsoft Access Datenbank⁵² in Tabellenform erhoben. Für die Auswertung wurde die Datenbank in eine Microsoft Excel-Tabelle konvertiert, anonymisiert und auf die auswertungsrelevanten Daten komprimiert. Die statistische Auswertung fand mit dem Programm SAS statt. SAS ist ein Datenanalyseprogramm der Firma SAS Institute.⁶² Unterstützt wurde die Auswertung von der Abteilung für Medizinische Statistik des Universitätsklinikums Mannheim.

2.7.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden die Häufigkeitsverteilung einzelner Patientendaten beziehungsweise Merkmalsausprägungen innerhalb der definierten Größen beschrieben. Die Merkmalsausprägungen in einer Größe konnten dabei in unterschiedlichem Bezug zueinander stehen.⁶³

In den meisten Fällen konnten die Merkmalsausprägungen in keine Rangfolge gebracht werden. Die Größe wurde als nominalskaliert bezeichnet. Die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Ausprägungen wurde durch Zahl und Prozentrang angegeben.⁶⁴

Die Größen „Transplantatüberleben“, „Empfängerüberleben“, „Empfängeralter“, „Donoralter“, „Letzter Krea“, „Kaltischämiezeit“ und „Operationsdauer“ konnten in einer numerischen Rangfolge mit definiertem Nullpunkt angeordnet werden. Diese Größen wurden als verhältnisskaliert bezeichnet. Die Häufigkeitsverteilung wurde mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben.⁶⁵

Für das Patientenüberleben und Transplantatüberleben ergaben sich unterschiedlich lange Zeiträume zwischen Datum der Nierentransplantation und Zeitpunkt der Datenerfassung. So waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Endpunkte „Tod des Patienten“ und „Transplantatversagen“ bei vielen Patienten nicht eingetreten. Diese Fälle wurden als „zensierte Ereignisse“ definiert. Um die Studienergebnisse nicht durch Ausschluss dieser Patienten zu verzerren wurde die Kaplan-Meier Methode zur Schätzung der Patienten- und Transplantatüberlebenswahrscheinlichkeit angewandt.⁶⁵

2.7.2 Analytische Statistik

Im Rahmen der analytischen Statistik wurde der Einfluss von Tageszeit und Tag der Nierentransplantation auf das kurzfristige und langfristige Outcome untersucht. Mathematisch ausgedrückt: Es wurde untersucht, ob sich die Häufigkeitsverteilung der gewählten Zielgrößen unter dem Einfluss der gewählten tageszeit- und tagesabhängigen Einflussgrößen signifikant ändert. Außerdem wurde der Einfluss von Störfaktoren untersucht.

Die analytische Testung wurde standardisiert nach folgendem Vorgehen durchgeführt:

1. Aus den Fragestellungen wurden Null- und Alternativhypothese aufgestellt. Die Testverfahren prüften, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese zutrifft. Die vermutete Beeinflussung der Zielgröße durch Einfluss- oder Störgröße wurde in Form der Alternativhypothese indirekt geprüft.⁶⁶
2. Ein gängiges Signifikanzniveau von 5% oder auch $\alpha=0,05$ wurde festgelegt. Das Signifikanzniveau ist definiert als die Grenzwahrscheinlichkeit, ab der nicht mehr von einem zufälligen Eintreten des Ergebnisses auszugehen ist.⁶⁶ Somit wurde festgelegt, dass ein Test mit einer Sicherheit von mindestens 95% nachweisen musste, dass die Ergebnisse nicht zufällig auftraten.
3. Die passenden Testverfahren wurden auf Grundlage der Eigenschaften der beteiligten Größen und ihrer Merkmalsausprägungen gewählt.

Mit folgenden statistischen Testverfahren wurde die primäre Fragestellung untersucht:

Wurde der Einfluss einer nominalskalierten Einflussgröße auf eine nominalskalierte Zielgröße getestet, wurde der „Chi²-Test“ oder der „Fisher-Test“ verwendet.^{65,67} Der Fisher-Test ist eine genauere Alternative zum Chi²-Test, die auch bei niedrigen absoluten Häufigkeiten korrekte Aussagen erlaubt. Der Rechenaufwand ist jedoch höher. In folgenden Fällen wurde der Fisher-Test durchgeführt: 1. Die Testgrößen hatten jeweils exakt zwei Merkmalsausprägungen. 2. Die absolute Fallzahl einer Kombination zweier Merkmalsausprägungen nahm während des Fisher-Tests den kritischen Wert von 5 oder weniger an.⁶⁶

Für die Zielgrößen „Patientenüberleben“ und „Transplantatüberleben“ wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode durchschnittliche Überlebenszeiten geschätzt.⁶⁸ Um den Einfluss von Tag und Tageszeit auf das Langzeitüberleben zu analysieren, wurde der Logrank-Tests durchgeführt.⁶⁵

Der Einfluss von Störfaktoren auf die Primärergebnisse wurde durch folgende statistische Testverfahren untersucht:

Für die Analyse nominalskalierter Störfaktoren wurde der Chi²-Test beziehungsweise der Fisher-Test durchgeführt. Bei der Testung von Größen mit zwei Merkmalsausprägungen wurde der Fisher-Test verwandt. Für die übrigen Größen wurde der Chi²-Test angewendet.

Primär wurde der T-Test zur Untersuchung einer Korrelation zwischen verhältnisskaliertem Störfaktor und der Zielgröße beziehungsweise der Einflussgröße durchgeführt.^{65,67} Die Testkriterien setzten eine Normalverteilung und genau zwei Merkmalsausprägungen für Zielgröße beziehungsweise Einflussgröße voraus. Die Normalverteilung wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft und zusätzlich der Mittelwert und Median betrachtet.

Wurde die Beeinflussung einer Zielgröße mit mehr als zwei Merkmalsausprägungen durch eine mindestens intervallskalierte Störgröße untersucht, wurde die einfache Varianzanalyse durchgeführt. Eine Normalverteilung blieb Voraussetzung.⁶⁶

Für die Störgröße „Letzter Krea“ konnte keine Normalverteilung angenommen werden. Alternativ wurde der U-Test (auch Wilcoxon-Test genannt) und der Kruskal-Wallis-Test angewendet. Beim Kruskal-Wallis-Test handelt es sich um eine Verall-

gemeinerung des U-Tests, die den Vergleich mit einer Zielgröße mit mehr als zwei Merkmalsausprägungen erlaubt.⁶⁶

Die Auswertung erfolgte anhand der folgenden Testmatrix:

Tabelle 1: Testmatrix Beeinflussung Zielgröße durch Einflussgröße

Zielgröße \ Einflussgröße	Einflussgröße						
	Einzeltag	Wochenendtag	Feiertag	OP-Beginn	OP-Intervall	Dienst-Beginn	Dienst-Intervall
frühoperative Komplikationen							
chirurgische Komplikation	Chi	Fisher	Fisher	Fisher	Chi	Fisher	Chi
Gefäß-Komplikation	Chi -> Fisher	Fisher	Fisher	Fisher	Chi -> Fisher	Fisher	Chi -> Fisher
Ureter-Komplikation	Chi -> Fisher	Fisher	Fisher	Fisher	Chi -> Fisher	Fisher	Chi -> Fisher
Wundinfekt	Chi -> Fisher	Fisher	Fisher	Fisher	Chi -> Fisher	Fisher	Chi -> Fisher
Lymphocele	Chi -> Fisher	Fisher	Fisher	Fisher	Chi -> Fisher	Fisher	Chi -> Fisher
DGF 1	Chi	Fisher	Fisher	Fisher	Chi	Fisher	Chi
DGF 2	Chi	Fisher	Fisher	Fisher	Chi	Fisher	Chi
Langzeitergebnisse							
Transplantatüberleben	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank
Empfängerüberleben	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank	Logrank

Tabelle 2: Testmatrix Beeinflussung Zielgröße bzw. Einflussgröße durch Störgröße

Störgröße \ Einfluss- / Zielgröße	Einfluss- / Zielgröße					
	chirurgische Komplikation	Einzeltag	Wochenendtag	Feiertag	OP-Intervall	Dienst-Intervall
Empfängerseitig						
Empfängeralter	t-Test	Varianz	t-Test	t-Test	Varianz	Varianz
Diabetes	Fisher	Chi	Fisher	Fisher	Chi	Chi
Nikotin vor Tx	Fisher	Chi	Fisher	Fisher	Chi	Chi
Nikotin nach Tx	Fisher	Chi	Fisher	Fisher	Chi	Chi
Hypertonie	Fisher	Chi	Fisher	Fisher	Chi	Chi
Spenderseitig						
Donoralter	t-Test	Varianz	t-Test	t-Test	Varianz	Varianz
Letzter Krea	u-Test	Kruskal-Wallis	u-Test	u-Test	Kruskal-Wallis	Kruskal-Wallis
ECD	Fisher	Chi	Fisher	Fisher	Chi	Chi
Übergeordnete Faktoren						
Kaltischämiezeit	t-Test	Varianz	t-Test	t-Test	Varianz	Varianz
Operationsdauer	t-Test	Varianz	t-Test	t-Test	Varianz	Varianz
Todesursache Spender	Fisher	Chi	Fisher	Fisher	Chi	Chi

Die verwendeten statistischen Tests wurden in den Tabellen wie folgt abgekürzt:

- „Chi“ = Chi²-Test
- „Fisher“ = Fisher-Test
- „Chi -> Fisher“ = durchgeführter Fisher-Test bei Unterschreiten des kritischen Stichprobenwertes von 5 beim Chi²-Test (siehe oben)
- „Logrank“ = Logrank-Test
- „Varianz“ = Varianzanalyse
- „t-Test“ = t-Test
- „u-Test“ = u-Test
- „Kruskal-Wallis“ = Kruskal-Wallis-Test

4. Die Tests wurden mit Hilfe des Statistik-Computerprogramms SAS ⁶² programmiert und ausgeführt.

5. Die jeweiligen Testergebnisse wurden überprüft. Jeder Test gab als Ergebnis die Wahrscheinlichkeit für ein zufälliges Auftreten der beobachteten Häufigkeitsverteilungen, den sogenannten p-Wert, aus. Unterschritt der p-Wert das Signifikanzniveau von 5% beziehungsweise $\alpha=0,05$, so war das Ergebnis signifikant und eine Beeinflussung der Zielgröße durch Einflussgröße oder Störgröße wurde angenommen.⁶⁵

6. Die Ergebnisse wurden im medizinischen Kontext interpretiert.

3 ERGEBNISSE

Die Ergebnisse wurden in zwei Gruppen unterteilt. Im ersten Abschnitt werden die Charakteristika des Patientenkollektivs und des Spenderkollektivs beschrieben. Außerdem wird deskriptiv die Häufigkeitsverteilung der Einfluss-, Ziel- und Störgrößen bezogen auf die Gesamtheit aller Patientenfälle aufgeführt. Der zweite Abschnitt umfasst die Ergebnisse der analytischen Statistik. Es wurde gemäß der Fragestellung dieser wissenschaftlichen Arbeit der Einfluss von Tageszeit und Tag auf das kurz- und langfristige Outcome nach Nierentransplantationen überprüft. Außerdem wurde der Einfluss von Störfaktoren auf die Ergebnisse geprüft.

3.1 Deskriptive Statistik

Der folgende Abschnitt stellt rein deskriptiv die Verteilung der Merkmalsausprägungen innerhalb der einzelnen Zielgrößen, Einflussgrößen und Störgrößen dar. Die Verteilung wird je nach Größe entweder mit Zahl und Prozentrang oder mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Falldaten von 363 Nierentransplantationen im Zeitraum vom 01.01.1997 bis 31.01.2015 ausgewertet. Das durchschnittliche Alter der Nierentransplantatempfänger zum Zeitpunkt der Transplantation lag bei 53 Jahren. Dabei waren die Empfänger zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 23 und 77 Jahre alt. Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Empfängern entsprach ca. 2:1. Hinsichtlich Vorerkrankungen lag beim Großteil (94%) der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation ein diagnostizierter Hypertonus vor. 16,8% der Empfänger hatten einen diagnostizierten Diabetes Mellitus. Bei 21% der Empfänger lag vor der Nierentransplantation ein Nikotinabusus vor. 8% der Empfänger rauchten nach der Nierentransplantation weiter. Bei einem Teil der Patienten wurden jedoch keine Informationen hinsichtlich des Rauchverhaltens erhoben.

Tabelle 3: Charakteristika Patientenkollektiv

Patientenkollektiv	
Anzahl, n	363
Alter, Jahre	53,3 +- 12,4
Geschlecht, n	
männlich	231 (63,6%)
weiblich	132 (36,4%)
Hypertonie, n	342 (94,2%)
Diabetes, n	61 (16,8 %)
Nikotinabusus vor Transplantation, n ^a	63 (21,0 %)
Nikotinabusus nach Transplantation, n ^b	21 (8,0%)

Bemerkung:

a: Für 63 Patienten wurden keine Daten hinsichtlich des Rauchverhaltens vor der Nierentransplantation erhoben. Sie werden bei der Berechnung ausgeschlossen.

b: Für 99 Patienten wurden keine Daten hinsichtlich des Rauchverhaltens nach der Nierentransplantation erhoben. Sie werden bei der Berechnung ausgeschlossen.

3.1.2 Spenderkollektiv

Das durchschnittliche Todesalter der 363 Nierenspender lag bei 51 Jahren. Das Altersspektrum zum Todeszeitpunkt erstreckte sich von 6 bis 85 Jahre. Jeder dritte Nierenspender (33,6%) war ein „Expanded Criteria Donor“. Der durchschnittliche letzte Kreatininwert der Nierenspender lag bei 1,08 mg/dl. Mit etwa der Hälfte aller Tode (52,6%) stellte eine intrakranielle Blutung die häufigste Todesursache der Nierenspender dar. Schädelhirntraumata waren mit 19,3% die zweithäufigste Todesursache. Weitere Todesursachen waren in absteigender Häufigkeit: Hypoxie des Gehirns (beispielsweise nach Reanimation) (14,1%), zerebrovaskuläre Insulte (11,6%) und maligne zerebrale Tumoren (Astrozytom, Glioblastom, Ponsgliom, Dermoidzyste) (1,4%).

Tabelle 4: Charakteristika Spenderkollektiv

Spenderkollektiv	
Anzahl, n	363
Alter, Jahre	51,3 +- 16,2
Letzter Kreatininwert, mg/dl	1,08 +- 0,69
Expanded Criteria Donor, n	122 (33,6%)
Todesursache, n	
zerebraler Tumor	5 (1,4%)
zerebrale Hypoxie	51 (14,1%)
zerebrovaskulärer Insult	42 (11,6%)
intrakranielle Blutung	191 (52,6%)
Insult + Blutung	4 (1,1%)
Schädelhirntrauma	70 (19,3%)

3.1.3 Einflussgrößen

Einflussgrößen mit Bezug zur Tageszeit:

OP-Beginn:

Es wurden ca. 15% mehr Nierentransplantationen am Tag (58,1%) begonnen als in der Nacht (41,9%).

Tabelle 5: Beginn der Nierentransplantation am Tag vs. Nacht

OP-Beginn	Zahl	Prozentrang
Tag	211	58,1%
Nacht	152	41,9%

OP-Intervall:

Die meisten Nierentransplantationen starteten und endeten am Tag (43,5%). In der Nacht starteten und endeten 35,3% der Transplantationen. An den Übergängen zwischen Tag und Nacht wurden insgesamt 21,2% der Transplantationen durchgeführt.

Tabelle 6: Tagesintervall der Nierentransplantation

OP-Intervall	Zahl	Prozentrang
TagTag	158	43,5%
TagNacht	53	14,6%
NachtTag	24	6,6%
NachtNacht	128	35,3%

OP-Dienst:

Es wurden ca. 15% mehr Nierentransplantationen im Nachtdienst (57,3%) begonnen als im Tagdienst (42,7%).

Tabelle 7: Beginn der Nierentransplantation im Tagdienst vs. Nachtdienst

OP-Dienst	Zahl	Prozentrang
Tag	155	42,7%
Nacht	208	57,3%

Bemerkung: Man beachte das per definitionem um 6 Stunden längere Nachtdienstintervall im Vergleich zum Tagdienstintervall.

Dienst-Intervall:

Die meisten Nierentransplantationen starteten und endeten im Nachtdienst (50,7%). Im Tagdienst starteten und endeten 28,4% der Transplantationen. An den Übergängen zwischen Tag- und Nachtdienst wurden insgesamt 20,9% der Transplantationen durchgeführt.

Tabelle 8: Dienstintervall der Nierentransplantation

Dienst-Intervall	Zahl	Prozentrang
TagTag	103	28,4%
TagNacht	52	14,3%
NachtTag	24	6,6%
NachtNacht	184	50,7%

Bemerkung: Man beachte das per definitionem um 6 Stunden längere „NachtNacht“-Dienstintervall im Vergleich zum „TagTag“-Dienstintervall.

Einflussgrößen mit Bezug zum Tag:**Einzeltag:**

Die Transplantationen zeigten eine relativ homogene Aufteilung auf die Wochentage. Samstags (17,6%) wurden geringfügig mehr Nierentransplantationen durchgeführt. Montags (9,9%) war die Zahl der Transplantationen geringer.

Tabelle 9: Wochentag der Nierentransplantation

Einzeltag	Zahl	Prozentrang
Montag	36	9,9%
Dienstag	52	14,3%
Mittwoch	58	16,0%
Donnerstag	54	14,9%
Freitag	51	14,1%
Samstag	64	17,6%
Sonntag	48	13,2%

Wochenendtag:

Es zeigte sich eine homogene Verteilung der Nierentransplantationen auf Wochenendtage (33,1%) und Wochentage (66,9%) bedenkt man die Anzahl der per Definition eingerechneten Tage.

Tabelle 10: Nierentransplantation am Wochenende

Wochenendtag	Zahl	Prozentrang
Wochenendtag	120	33,1%
Wochentag	243	66,9%

Feiertag:

Eine sehr geringe Anzahl von Nierentransplantationen wurde an gesetzlichen Feiertagen durchgeführt. Die Gesamtzahl betrug 10 Transplantationen.

Tabelle 11: Nierentransplantation am Feiertag

Feiertag	Zahl	Prozentrang
Feiertag	10	2,8%
kein Feiertag	353	97,3%

3.1.4 Zielgrößen**Frühoperative Komplikationen:****Chirurgische Komplikationen:**

Ca. jeder dritte Patient (32,5%) hatte eine chirurgische Komplikation in Zusammenhang mit der Nierentransplantation. In den meisten Fällen trat eine Lymphocele (11,3%) auf. In 8,3% der Fälle kam es zu einer Gefäß-Komplikation, darunter Nachblutungen (5%), Nierenvenenstenosen (2,2%) und -thrombosen (1,7%). Ureter-Komplikationen waren mit 7,2% ähnlich häufig, darunter Ureterleckagen (2,2%) und Ureterstenosen (5,5%). Bei 245 Nierentransplantationen (67,5%) trat keine chirurgische Komplikation auf.

Tabelle 12: Auftreten einer chirurgischen Komplikation

	Zahl	Prozentrang
keine chirurgische Komplikation	245	67,5%
chirurgische Komplikation	118	32,5%
Gefäß-Komplikation	30	8,3%
Nierenarterienstenose	8	2,2%
Nierenvenenthrombose	6	1,7%
Nachblutung	18	5,0%
Ureter-Komplikation	26	7,2%
Ureterleckage	8	2,2%
Ureterstenose	20	5,5%
Wundinfekte	13	3,6%
Lymphocele	41	11,3%

Bemerkung: Bei 2 Patienten kam es zum Auftreten zweier Gefäß-Komplikationsarten und bei 2 Patienten zum Auftreten beider Ureter-Komplikationsarten. Sie wurden jeweils als ein Gefäß- beziehungsweise Ureter-Komplikationsfall erfasst. Dadurch weicht die kumulierte Zahl der Einzelkomplikationen von der Gesamtfallzahl ab.

Delayed Graft Function (DGF):

Nach 31,1% der Nierentransplantationen wurde in der 1. Woche post transplantationem eine oder mehrere Dialysen durchgeführt (DGF 1). Zwei oder mehr Dialysen wurden in der 1. Woche post transplantationem in 21,2% durchgeführt (DGF 2). Bei 68,9% der Fälle war keine Dialyse in der ersten Woche nach der Nierentransplantation nötig.

Tabelle 13: Auftreten einer Delayed Graft Function

Delayed Graft Function (DGF)	Zahl	Prozentrang
DGF 1	113	31,1%
DGF 2	77	21,2%
keine DGF	250	68,9%

Bemerkung: Per Definition ist eine DGF 2 automatisch eine DGF 1 und wurde in beiden Kategorien erfasst.

Langzeitergebnisse:

Transplantatüberleben:

Das Transplantatüberleben betrug nach Nierentransplantation durchschnittlich 10,9 Jahre. Die Transplantate in den Fällen mit dem längsten Transplantatüberleben waren am Ende des Beobachtungszeitraumes noch funktionsfähig, wodurch das durchschnittliche Transplantatüberleben unterschätzt wird. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte, eine 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von ca. 88%. Anschließend nahm die Überlebenswahrscheinlichkeit nahezu linear auf 76% nach 5 Jahren und 64% nach 10 Jahren ab. Ca. 65% der Transplantate waren insgesamt zum Auswertungszeitpunkt noch funktionstüchtig. Die Überlebenszeitschätzung wird mit zunehmender Zeit nach Nierentransplantation immer ungenauer.

Tabelle 14: Transplantatüberleben

Transplantatüberleben	Mittelwert	Standardabweichung
in Jahren	10,9	0,3

Transplantatversagen bis zum Auswertungszeitpunkt:

Transplantatversagen	Zahl	Prozentrang
ja	128	35,4%
nein	234	64,6%

Bemerkung: Ein Patient mit fehlerhaften Daten wurde aus der Testung ausgeschlossen.

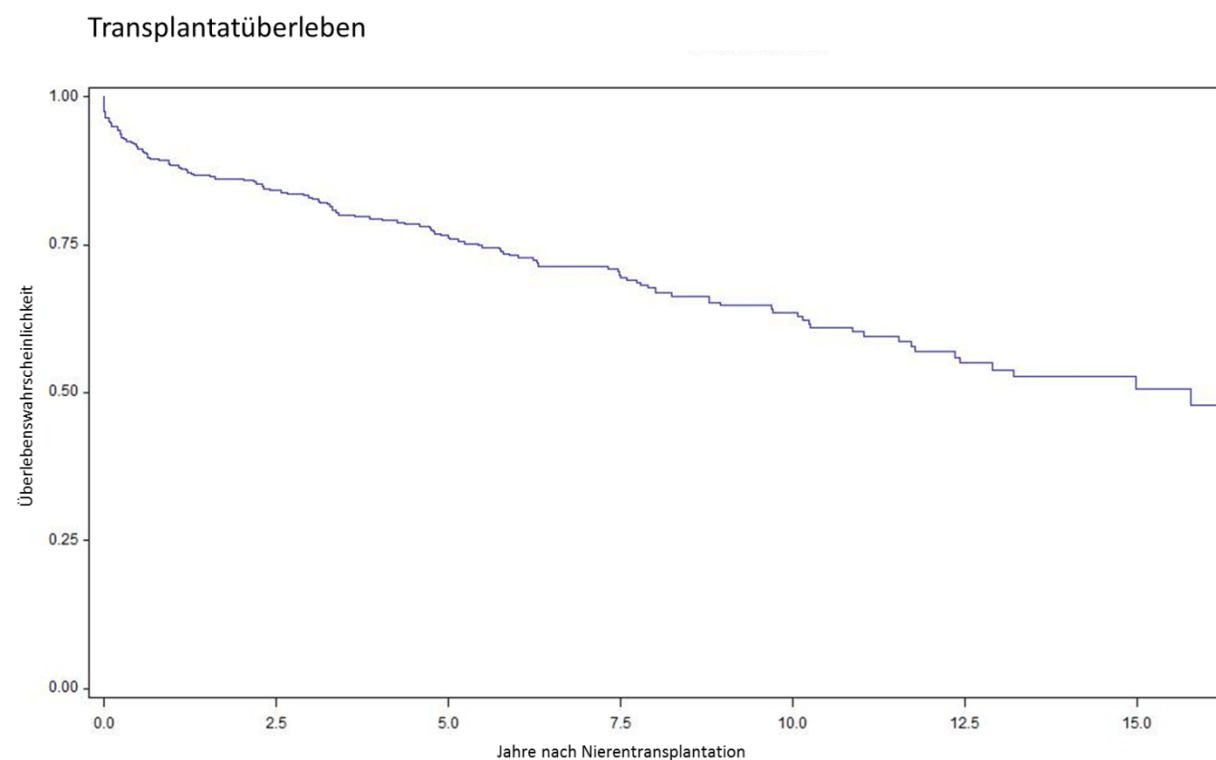


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben

Bemerkung: Die Abbildung stellt das geschätzte Transplantatüberleben nach der Kaplan-Meier-Methode grafisch dar. Auf der x-Achse sind die Jahre nach der Nierentransplantation und auf der y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit der Nierentransplantate aufgetragen.

Empfängerüberleben:

Das Empfängerüberleben betrug nach Nierentransplantation durchschnittlich 13,2 Jahre. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte eine langsame, annähernd lineare, Abnahme der Überlebenswahrscheinlichkeit der Empfänger. Das 1-Jahres-Empfängerüberleben betrug ca. 95%, das 5-Jahres-Überleben 89% und das 10-Jahres-Überleben 75%. Ca. 74% der Patienten waren zum Auswertungszeitpunkt noch am Leben. Die Überlebenszeitschätzung wird dadurch mit zunehmender Zeit nach Nierentransplantation immer ungenauer.

Tabelle 15: Empfängerüberleben

Empfängerüberleben	Mittelwert	Standardabweichung
in Jahren	13,2	0,3

Tod des Transplantatempfängers bis zum Auswertungszeitpunkt:

Tod des Empfängers	Zahl	Prozentrang
ja	93	25,6%
nein	270	74,4%

Empfängerüberleben

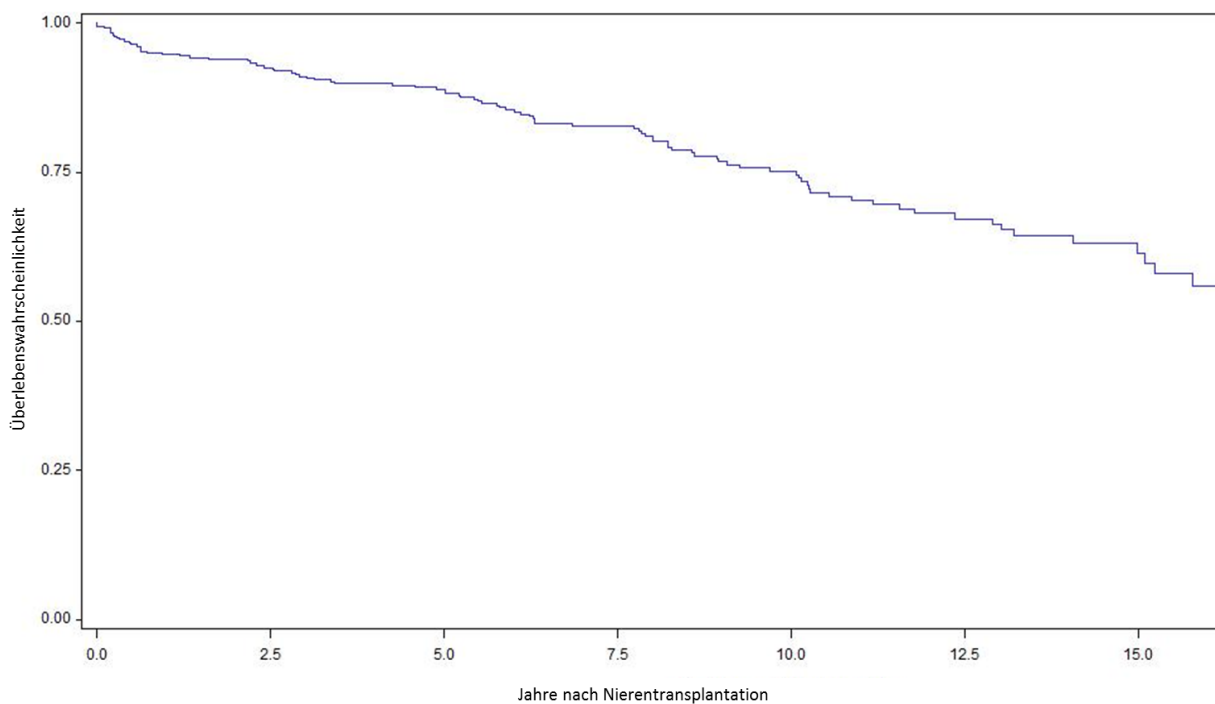


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben

Bemerkung: Die Abbildung stellt das geschätzte Empfängerüberleben nach der Kaplan-Meier-Methode grafisch dar. Auf der x-Achse sind die Jahre nach Nierentransplantation und auf der y-Achse die Überlebenswahrscheinlichkeit der Empfänger aufgetragen.

3.1.5 Störgrößen

Kaltischämiezeit:

Die Kaltischämiezeit vor Nierenreimplantation betrug im Schnitt 17,8 Stunden.

Tabelle 16: Kaltischämiezeit

Kaltischämiezeit	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
in Stunden	17,8	6,3	4	42

Operationsdauer:

Die Operationsdauer der Nierenreimplantation betrug im Schnitt 166 Minuten.

Tabelle 17: Operationsdauer

Operationsdauer	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
in Minuten	166	44	82	379

3.2 Analytische Statistik

Dieser Abschnitt stellt die Ergebnisse der analytischen Tests dar. Der Einfluss von tageszeitabhängigen und tagesabhängigen Einflussgrößen auf die Zielgrößen beziehungsweise das kurzfristige und langfristige Outcome nach Nierentransplantation wurde untersucht. Anschließend wurde eine Beeinflussung der primären Auswertung durch Störgrößen überprüft.

3.2.1 Einfluss von Tageszeit und Tag auf das kurz- und langfristige Outcome nach Nierentransplantation

Es wurde anhand der im Methodik-Teil beschriebenen Testmatrix getestet. Die Ergebnisse der Einzeltests befinden sich zusammengefasst in den Übersichtstabellen. Transplantatüberleben und Empfängerüberleben sind zusätzlich als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Signifikante Tests sind im Anschluss detailliert beschrieben. Nicht signifikante Testergebnisse wurden aufgrund der Menge an Daten zwar genauestens ausgewertet, werden jedoch nicht detailliert aufgeführt.

Erläuterung der folgenden Übersichtstabellen:

Die Erläuterung bezieht sich auf die Tabellen Nr. 18, 20, 23, 24, 27, 29 und 30.

Der linke Abschnitt der Tabelle stellt die relativen und absoluten Häufigkeiten für das Eintreten der vordefinierten Zielgröße oder die Überlebenschance in den Zeilen dar. Die Merkmalsausprägungen der untersuchten Einflussgröße werden in den Spalten dargestellt. Hinter der jeweiligen Zielgröße ist gekennzeichnet, ob eine relative (%) und/oder absolute (n) Häufigkeit vorliegt oder in welcher Einheit die Darstellung erfolgt.

Der rechte Abschnitt der Tabelle trifft Aussagen über die Signifikanz der Ergebnisse und die zur Berechnung durchgeführten Tests.

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

„P-Wert“ zeigt die P-Werte für die durchgeführten statistischen Tests.

„Signifikanz“ zeigt, ob das Testergebnis signifikant ist, mit „n“= nicht signifikant und „s“=signifikant zum Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$).

„Test“ zeigt die verwendeten statistischen Tests, mit folgenden Abkürzungen:

„Chi“= Chi²-Test

„Fish“= Fisher-Test

„Logrank“= Logrank-Test

Erläuterung der folgenden Kaplan-Meier-Kurven:

Die Erläuterung bezieht sich auf die Abbildungen Nr. 3 bis 16.

Die Abbildung stellt das geschätzte Transplantat- / Empfängerüberleben nach Kaplan-Meier-Methode grafisch da. Auf der x-Achse wurde die Zeit in Jahren aufgetragen. Auf der y-Achse wurde die Überlebenswahrscheinlichkeit beziehungsweise wurden die funktionstüchtigen Nierentransplantate/ lebenden Empfänger in Prozent aufgetragen. Die Überlebenskurven wurden farblich den einzelnen untersuchten Merkmalsausprägungen zugeordnet.

3.2.1.1 Beeinflussung des Outcomes der Nierentransplantation durch die Tageszeit, zu der die Nierentransplantation begann

Bei in der Nacht beginnenden Operationen zeigte sich eine signifikant erhöhte Wundinfektrate. Die absolute Zahl der Wundinfekte war mit 10 jedoch gering. Die chirurgische Komplikationsrate allgemein war in der Nacht höher als am Tag. Die analytischen Tests konnten aber knapp ($p=0,054$ bei einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$) keine signifikante Abweichung der Komplikationsrate nachweisen. Die postoperative Nierenfunktion in Form der DGF unterschied sich nicht signifikant. Transplantatüberleben und Empfängerüberleben wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Dennoch war das Transplantatüberleben und Empfängerleben hinsichtlich des 1-Jahres-, 5-Jahres- und des durchschnittlichen Überlebens in der Nacht kürzer als am Tag. Auch die Kaplan-Meier-Kurven zeigen ein, über 15 Jahre nahezu durchgängig, schlechteres Transplantat- und Empfängerüberleben bei in der Nacht beginnenden Operationen. (Siehe Tbl. 18; Abd. 3,4)

Tabelle 18: Outcome nach Beginn der Nierentransplantation am Tag vs. in der Nacht

Zielgröße	Einflussgröße		p-Wert	Signifikanz	Test
	OP-Beginn				
	Tag	Nacht			
frühoperative Komplikationen					
chirurgische Komplikation, %(n)	28,4% (60)	38,2% (58)	0,054	n	Fisher
Gefäß-Komplikation, %(n)	8,1% (17)	8,6% (13)	0,850	n	Fisher
Ureter-Komplikation, %(n)	5,7% (12)	9,2% (14)	0,220	n	Fisher
Wundinfekt, %(n)	1,4% (3)	6,6% (10)	0,018	s	Fisher
Lymphocele, %(n)	12,8% (27)	9,2% (14)	0,317	n	Fisher
DGF 1, %(n)	30,8% (65)	31,6% (48)	0,909	n	Fisher
DGF 2, %(n)	20,9% (44)	21,7% (33)	0,897	n	Fisher
Langzeitergebnisse					
Transplantatüberleben			0,174	n	Logrank
1 Jahr, %	90,50%	85,40%			
5 Jahre, %	78,80%	72,70%			
durchschnittlich, Jahre	11,3 +- 0,4	9,1 +- 0,4			
Empfängerüberleben			0,126	n	Logrank
1 Jahr, %	97,20%	91,40%			
5 Jahre, %	88,00%	82,90%			
durchschnittlich, Jahre	13,3 +- 0,5	12,4 +- 0,7			

Transplantatüberleben: Tag vs. Nacht

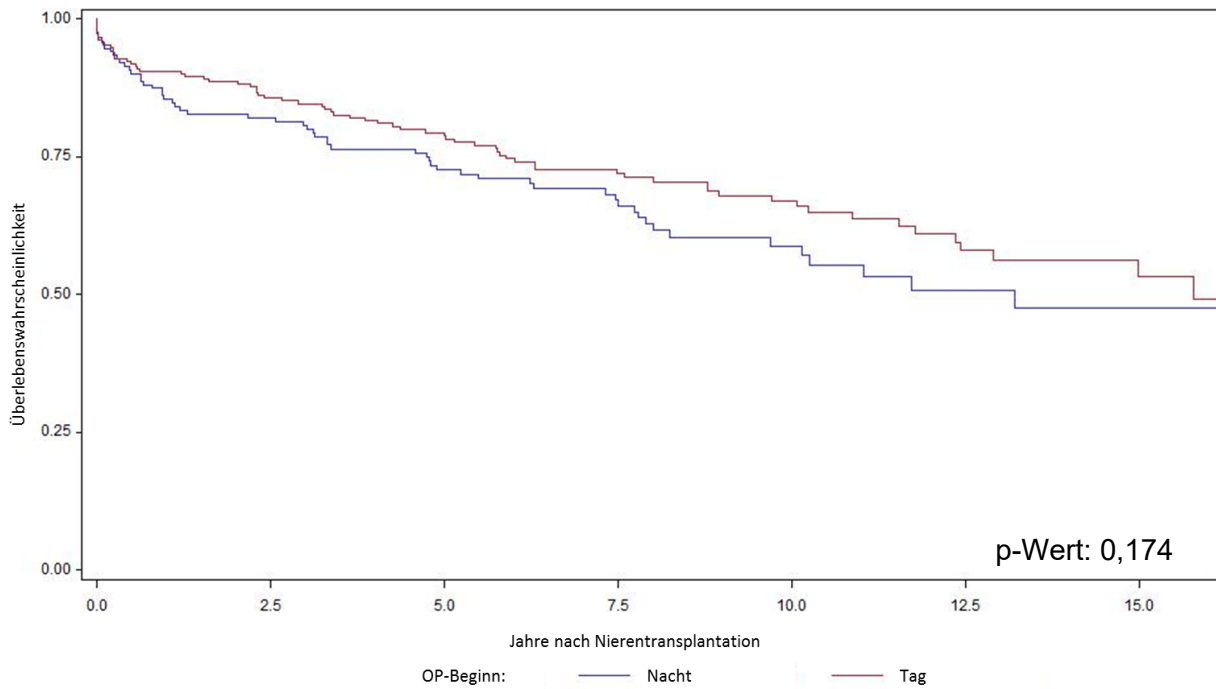


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Tag vs. Nacht

Empfängerüberleben: Tag vs. Nacht

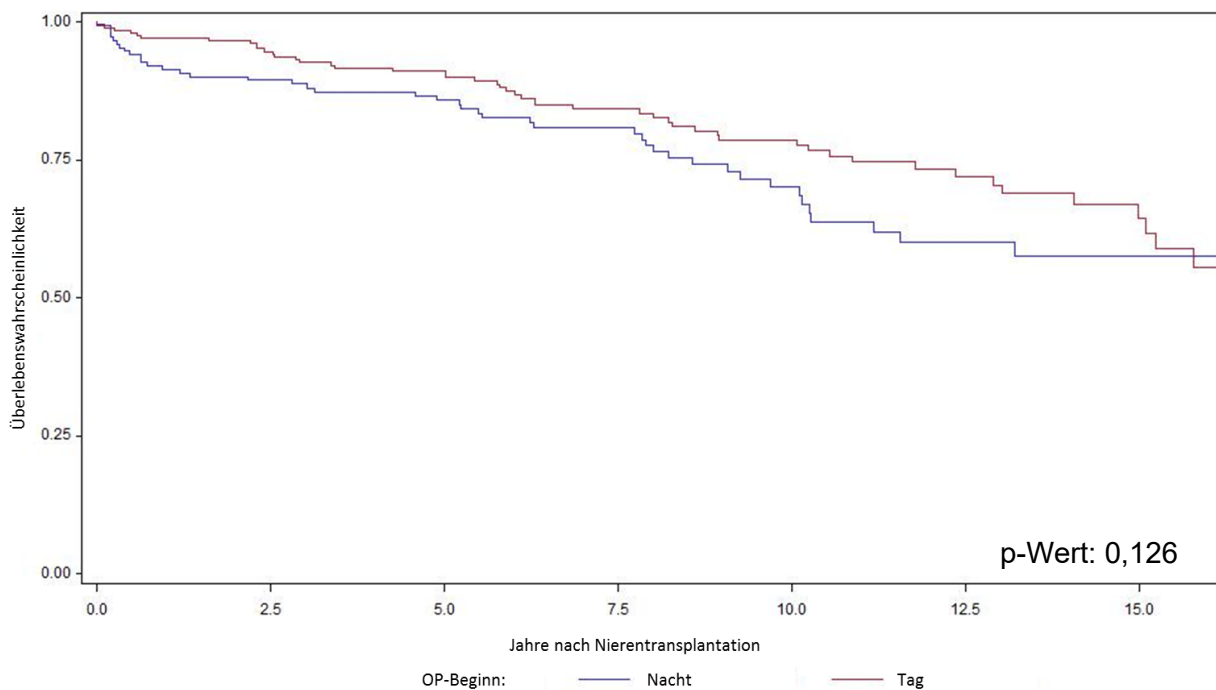


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Tag vs. Nacht

Signifikante Tests:

Fisher-Test auf Abhängigkeit zwischen der Tageszeit des OP-Beginns und dem Auftreten von Wundinfekten:

Tabelle 19: Wundinfekte nach Beginn der Nierentransplantation am Tag vs. in der Nacht

Wundinfekt	OP-Beginn		Gesamt
	Tag	Nacht	
Ja	3	10	13
in %	1,4	6,6	3,6
Nein	208	142	357
in %	98,6	93,4	96,4
Gesamt	211	152	363

Statistischer Test	p-Wert
Fisher-Test	0,0182

In Tabelle 19 sind die absoluten und relativen („in %“) Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „Wundinfekt“ in den Zeilen und „OP-Beginn“ in den Spalten aufgeführt. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Bei Nierentransplantationen in der „Nacht“ (6,6%), kam es zu viermal so vielen Wundinfekten wie am „Tag“ (1,4%). Die Gesamtanzahl der Wundinfekte war mit 13 allerdings sehr gering. Der p-Wert= 0,0182 des Fisher-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ knapp. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit unwahrscheinlich.

3.2.1.2 Beeinflussung des Outcomes der Nierentransplantation durch das Tagesintervall, in dem die Nierentransplantation stattfand

Die Wundinfektrate unterschied sich signifikant in den Tagesintervallen. Bei Nierentransplantationen am Übergang von Nacht zu Tag war die Wundinfektrate fast 17%, im Nacht-Intervall knapp 5% und im Tag-Intervall knapp 2%. Die kumulative Auswertung der chirurgischen Komplikationen beschreibt die gleiche Tendenz, liefert jedoch kein signifikantes Ergebnis. Die postoperative Nierenfunktion (in Form des Parameters „Delayed Graft Function 2“) war signifikant schlechter bei Operationen am Übergang von Nacht zu Tag. Das Transplantat- und Empfängerüberleben unterschied sich nicht signifikant. Am Übergang von Nacht zu Tag zeigte sich allerdings ein tendenziell schlechteres Überleben nach einem Jahr, fünf Jahren, durchschnittlich in Jahren sowie in den Kaplan-Meier-Kurven. (Siehe Tbl. 5; Abd. 5,6)

Tabelle 20: Outcome nach Nierentransplantation in den definierten Tagesintervallen

Zielgröße	Einflussgröße				p-Wert	Signifikanz	Test
	OP-Intervall						
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag			
frühoperative Komplikationen							
chirurgische Komplikation, %(n)	29,1% (46)	26,4% (14)	35,9% (46)	50,0% (12)	0,124	n	Chi
Gefäß-Komplikation, %(n)	8,2% (13)	7,6% (4)	7,8% (10)	12,5% (3)	0,835	n	Fisher
Ureter-Komplikation, %(n)	6,3% (10)	3,8% (2)	9,4% (12)	8,3% (2)	0,578	n	Fisher
Wundinfekt, %(n)	1,9% (3)	0,0% (0)	4,7% (6)	16,7% (4)	0,007	s	Fisher
Lymphocele, %(n)	14,6% (23)	7,6% (4)	9,4% (12)	8,3% (2)	0,440	n	Fisher
DGF 1, %(n)	32,9% (52)	24,5% (13)	28,1% (36)	50,0% (12)	0,120	n	Chi
DGF 2, %(n)	22,8% (36)	15,1% (8)	16,4% (21)	50,0% (12)	0,002	s	Chi
Langzeitergebnisse							
Transplantatüberleben							
					0,477	n	Logrank
1 Jahr, %	89,20%	94,30%	85,00%	87,50%			
5 Jahre, %	76,90%	84,70%	73,20%	69,80%			
durchschnittlich, Jahre	11,2 +- 0,5	11,3 +- 0,8	9,2 +- 0,5	8,0 +- 1,0			
Empfängerüberleben							
					0,346	n	Logrank
1 Jahr, %	97,50%	96,20%	91,30%	91,70%			
5 Jahre, %	85,00%	96,20%	83,70%	79,00%			
durchschnittlich, Jahre	13,3 +- 0,6	12,3 +- 0,6	12,7 +- 0,7	10,6 +- 1,5			

Transplantatüberleben: Tages-Intervall

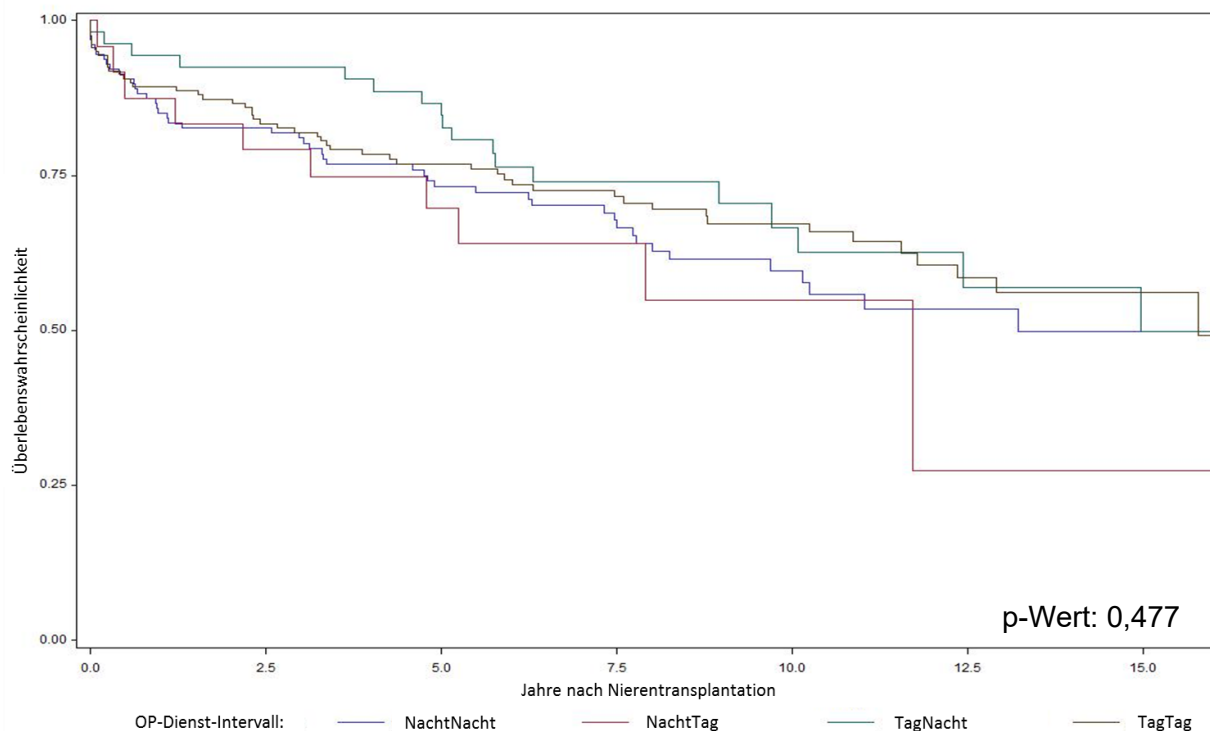


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Tagesintervall

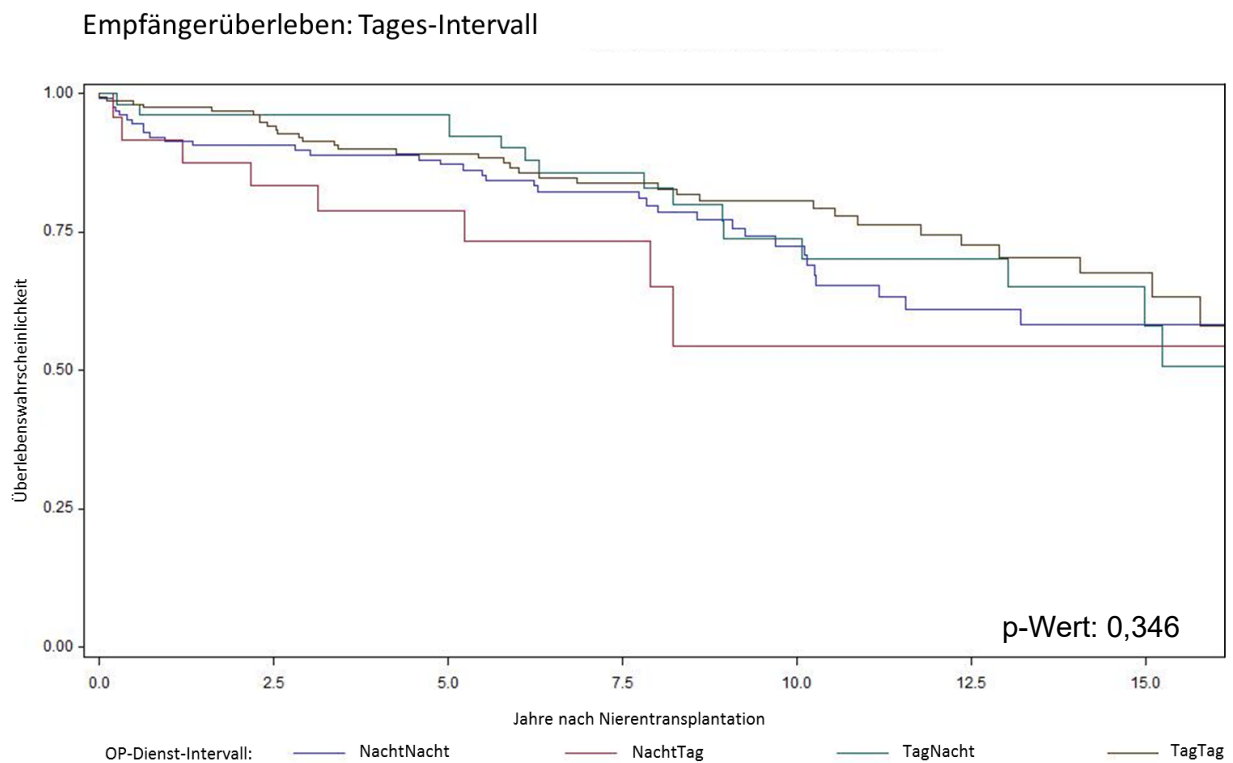


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Tagesintervall

Signifikante Tests:

Fisher-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Tagesintervall, in dem die Nierentransplantation stattfand, und dem Auftreten von Wundinfekten:

Tabelle 21: Wundinfekte nach Nierentransplantation in den definierten Tagesintervallen

Wundinfekt	OP-Intervall				Gesamt
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag	
Ja	3	0	6	4	13
in %	1,9	0	4,7	16,7	3,6
Nein	155	53	122	20	350
in %	98,1	100	95,3	83,3	96,4
Gesamt	158	53	128	24	363

Statistischer Test	p-Wert
Fisher-Test	0,0067

In Tabelle 21 sind die absoluten und relativen („in %“) Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „Wundinfekt“ in den Zeilen und „OP-Intervall“ in den Spalten aufgeführt. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Es zeigte sich eine deutlich erhöhte Wundinfektzahl bei Nierentransplantationen am Übergang von Nacht zu Tag, „NachtTag“ (16,7%). Bei Transplantationen in der Nacht, „NachtNacht“ (4,7%), kam es noch zu doppelt so vielen Wundinfekten wie am

Tag, „TagTag“ (1,9%). Die Gesamtanzahl der Wundinfekte war mit 13 allerdings sehr gering. Der p-Wert= 0,0073 des Fisher-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit sehr unwahrscheinlich.

Chi²-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Tagesintervall, in dem die Nierentransplantation stattfand, und dem Auftreten einer postoperativ verzögert einsetzenden Nierenfunktion mit mehr als einer Dialyse in der ersten Woche post transplantationem, definiert als „Delayed Graft Function 2“:

Tabelle 22: DGF2 nach Nierentransplantation in den definierten Tagesintervallen

DGF 2	OP-Intervall				Gesamt
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag	
Ja	36	8	21	12	77
in %	22,8	15,1	16,4	50,0	21,2
Nein	122	45	107	12	286
in %	77,2	84,9	83,6	50,0	78,8
Gesamt	158	53	128	24	363

Statistischer Test	p-Wert
Chi ² -Test	0,0017

In Tabelle 22 sind die absoluten und relativen („in %“) Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „Delayed Graft Function 2“ in den Zeilen und „OP-Intervall“ in den Spalten aufgeführt. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Es zeigte sich ein mehr als doppelt so hohes Auftreten (50%) einer verzögert einsetzenden Nierenfunktion mit der Notwendigkeit mehrerer Hämodialysen im postoperativen Verlauf („Delayed Graft Function 2“) für Nierentransplantationen am Übergang von Nacht zu Tag („NachtTag“). Im Verhältnis betrug die DGF2-Rate bei Transplantationen in den Intervallen „TagTag“ 22,8%, „NachtNacht“ 16,4% und „TagNacht“ 15,1%. Der p-Wert= 0,0017 des Chi²-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ deutlich. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit sehr unwahrscheinlich.

3.2.1.3 Beeinflussung des Outcomes der Nierentransplantation durch die Dienstzeit, zu der die Nierentransplantation begann

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationen, die im Tagdienst und im Nachtdienst begannen, hinsichtlich der chirurgischen Komplikationen, der postoperativen Nierenfunktion, des Transplantat- und Empfängerüberlebens. (Siehe Tbl. 23; Abd. 7,8)

Tabelle 23: Outcome nach Beginn der Nierentransplantation im Tagdienst vs. im Nachtdienst

Zielgröße	Einflussgröße		p-Wert	Signifikanz	Test
	OP-Dienst				
	Tag	Nacht			
frühoperative Komplikationen					
chirurgische Komplikation, %(n)	29,0% (45)	35,1% (73)	0,258	n	Fisher
Gefäß-Komplikation, %(n)	8,4% (13)	8,2% (17)	1,000	n	Fisher
Ureter-Komplikation, %(n)	6,5% (10)	7,7% (16)	0,687	n	Fisher
Wundinfekt, %(n)	1,9% (3)	4,8% (10)	0,166	n	Fisher
Lymphocele, %(n)	14,2% (22)	9,1% (19)	0,136	n	Fisher
DGF 1, %(n)	32,9% (51)	29,8% (62)	0,567	n	Fisher
DGF 2, %(n)	22,6% (35)	20,2% (42)	0,605	n	Fisher
Langzeitergebnisse					
Transplantatüberleben			0,459	n	Logrank
1 Jahr, %	89,00%	87,90%			
5 Jahre, %	77,20%	75,60%			
durchschnittlich, Jahre	9,6 +- 0,4	10,7 +- 0,5			
Empfängerüberleben			0,480	n	Logrank
1 Jahr, %	97,40%	92,80%			
5 Jahre, %	84,80%	86,60%			
durchschnittlich, Jahre	13,3 +- 0,6	12,8 +- 0,5			

Transplantatüberleben: Tag- vs. Nachtdienst

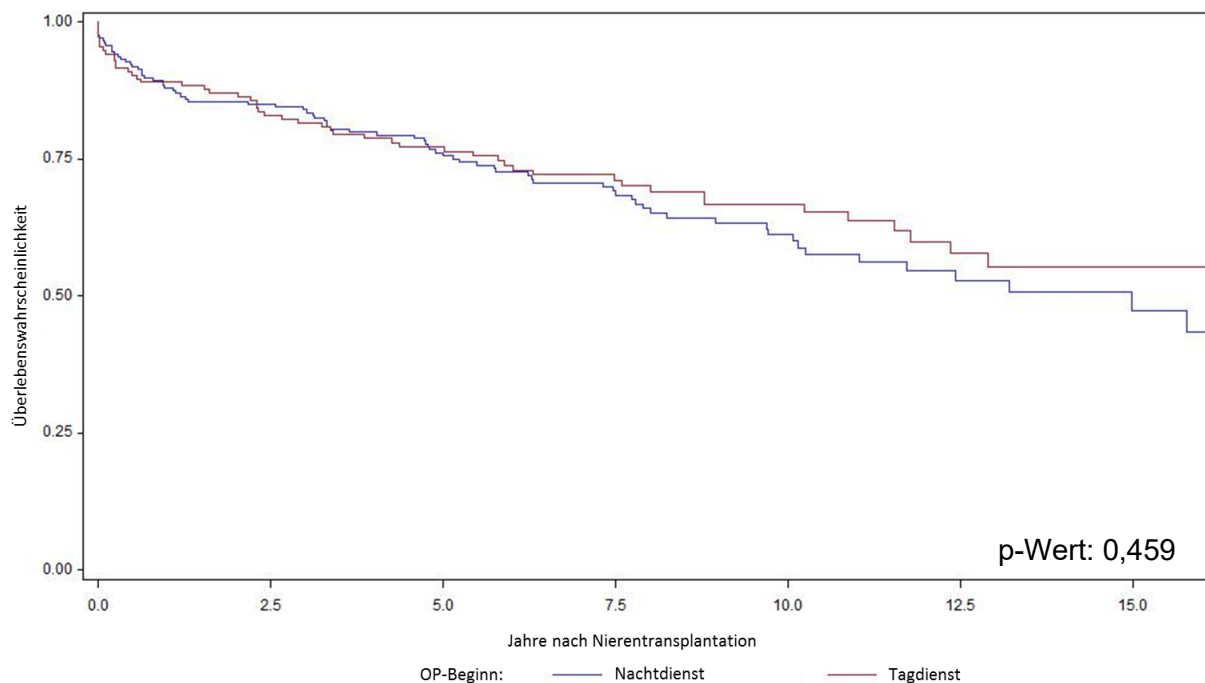


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Tagdienst vs. Nachtdienst

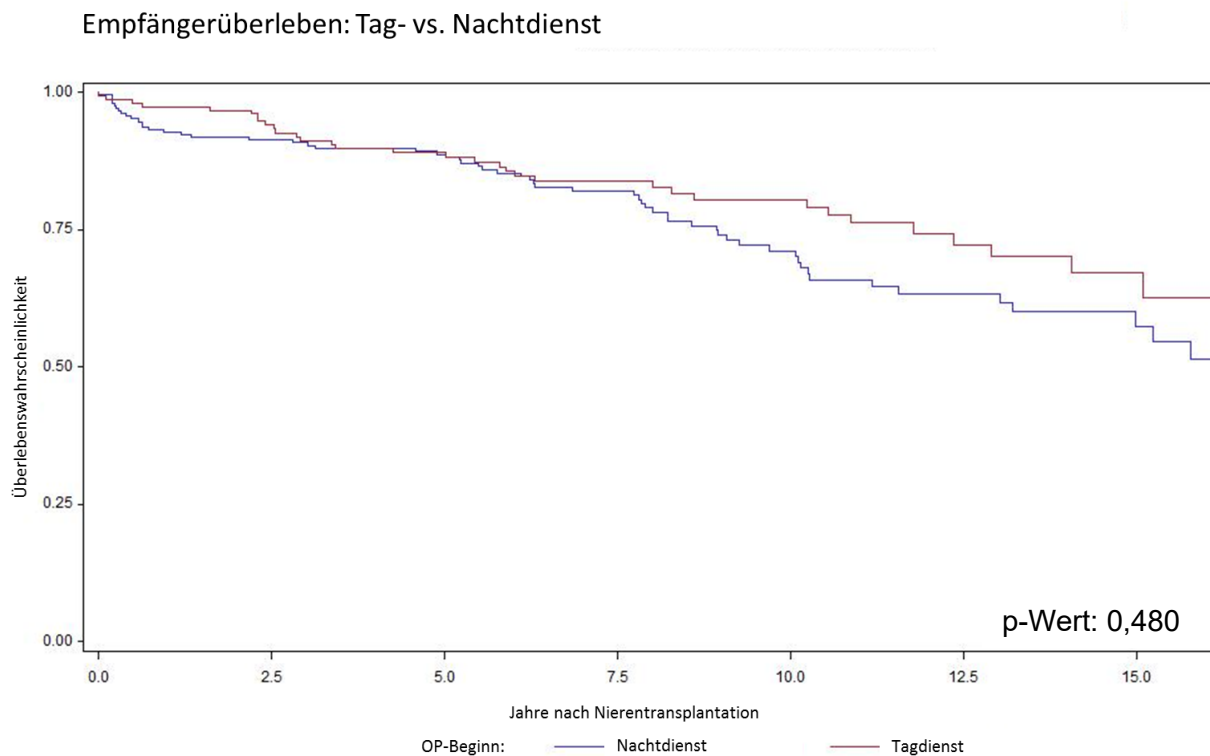


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Tagdienst vs. Nachtdienst

3.2.1.4 Beeinflussung des Outcomes der Nierentransplantation durch das Dienstintervall, in dem die Nierentransplantation stattfand

Allgemein sind die Ergebnisse der Auswertung nach Tagesintervallen sehr ähnlich. Die Wundinfektrate unterschied sich signifikant in den Dienstintervallen. Bei Nierentransplantationen am Übergang von Nachtdienst zu Tagdienst war die Wundinfektrate fast 17%, im Nachtdienst-Intervall und im Tagdienst-Intervall um die 3%. Die kumulative Auswertung der chirurgischen Komplikationen beschreibt die gleiche Tendenz, liefert jedoch kein signifikantes Ergebnis. Die postoperative Nierenfunktion (in Form des Parameters „Delayed Graft Function 2“) war signifikant schlechter bei Operationen am Übergang von Nacht zu Tag. Das Transplantat- und Empfängerüberleben unterschied sich nicht signifikant. Am Übergang von Nacht zu Tag zeigte sich allerdings ein tendenziell schlechteres Überleben nach einem Jahr, fünf Jahren, durchschnittlich in Jahren sowie in den Kaplan-Meier-Kurven. (Siehe Tbl. 24; Abd. 9,10)

Tabelle 24: Outcome nach Nierentransplantation in den definierten Dienstintervallen

Zielgröße	Einflussgröße				p-Wert	Signifikanz	Test
	Dienst-Intervall						
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag			
frühoperative Komplikationen							
chirurgische Komplikation, %(n)	29,1% (30)	28,9% (15)	33,2% (61)	50,0% (12)	0,237	n	Chi
Gefäß-Komplikation, %(n)	7,8% (8)	9,6% (5)	7,6% (14)	12,5% (3)	0,740	n	Fisher
Ureter-Komplikation, %(n)	6,8% (7)	5,8% (3)	7,6% (14)	8,3% (2)	0,951	n	Fisher
Wundinfekt, %(n)	2,9% (3)	0,0% (0)	3,3% (6)	16,7% (4)	0,015	s	Fisher
Lymphocele, %(n)	14,6% (15)	13,5% (7)	9,2% (17)	8,3% (2)	0,503	n	Fisher
DGF 1, %(n)	29,1% (30)	40,4% (21)	27,2% (50)	50,0% (12)	0,055	n	Chi
DGF 2, %(n)	20,4% (21)	26,9% (14)	16,3% (30)	50,0% (12)	0,001	s	Chi
Langzeitergebnisse							
Transplantatüberleben					0,681	n	Logrank
1 Jahr, %	88,40%	90,40%	88,00%	87,50%			
5 Jahre, %	75,90%	79,90%	76,40%	69,80%			
durchschnittlich, Jahre	9,6 +- 0,5	8,9 +- 0,6	10,9 +- 0,5	8,0 +- 1,0			
Empfängerüberleben					0,560	n	Logrank
1 Jahr, %	97,10%	98,10%	92,90%	91,70%			
5 Jahre, %	84,50%	85,30%	87,70%	79,00%			
durchschnittlich, Jahre	13,2 +- 0,7	12,5 +- 0,9	13,0 +- 0,6	10,6 +- 1,5			

Transplantatüberleben: Dienst-Intervall

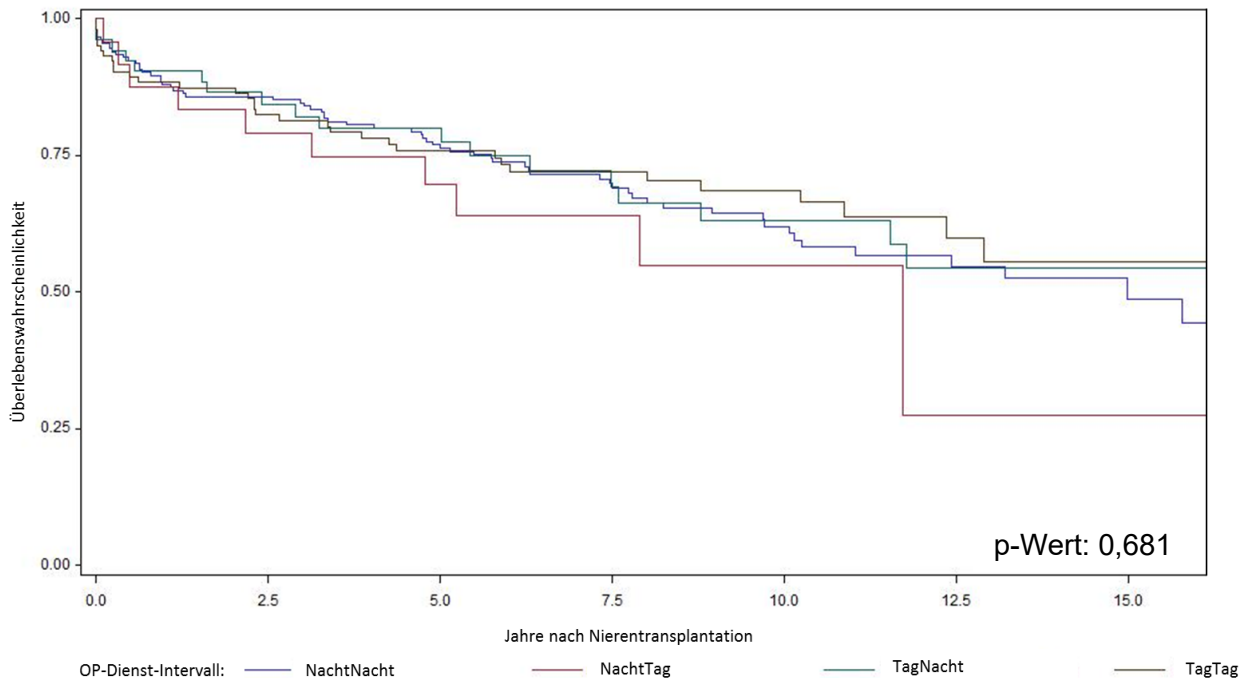


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Dienstintervall

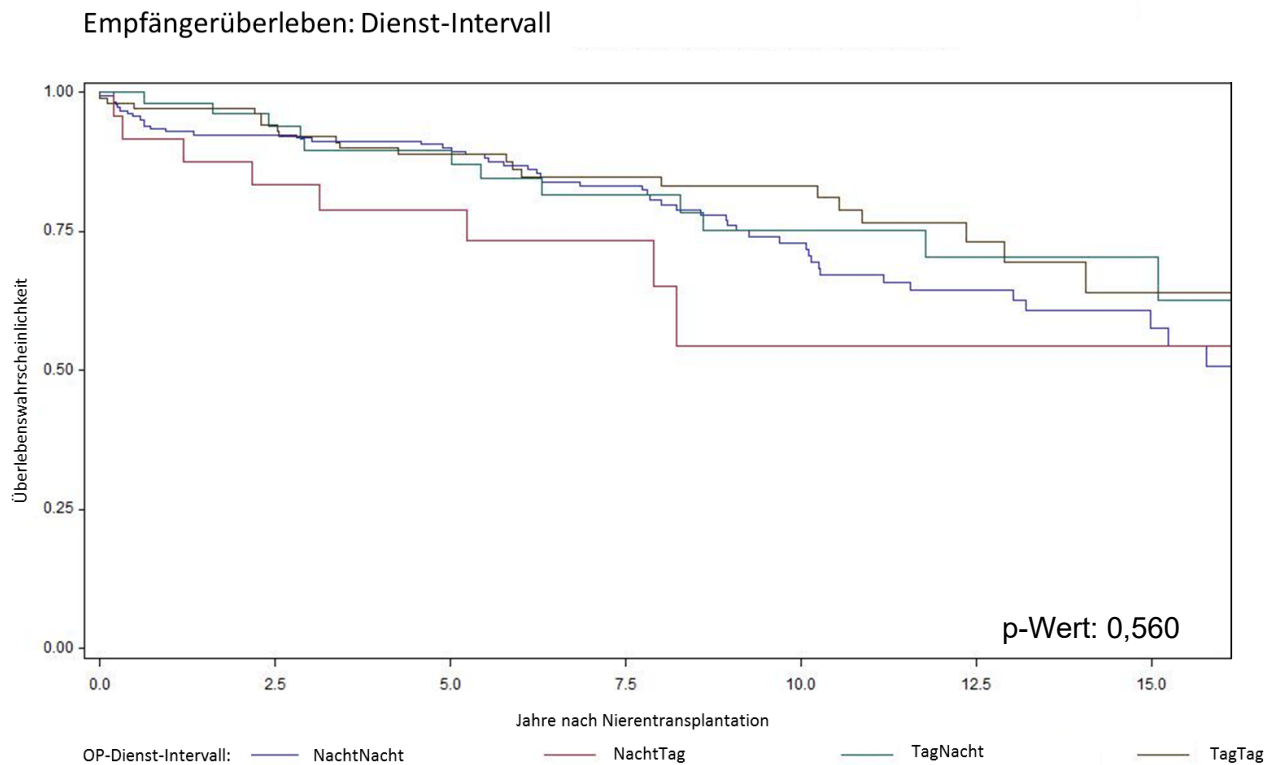


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Dienstintervall

Signifikante Tests:

Fisher-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Dienstintervall, in dem die Nierentransplantation stattfand, und dem Auftreten von Wundinfekten:

Tabelle 25: Wundinfekte nach Nierentransplantation in den definierten Dienstintervallen

Wundinfekt	Dienst-Intervall				Gesamt
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag	
Ja	3	0	6	4	13
in %	2,9	0	3,3	16,7	3,6
Nein	100	52	178	20	350
in %	97,1	100	96,7	83,3	96,4
Gesamt	103	52	184	24	363

Statistischer Test	p-Wert
Fisher-Test	0,0148

In Tabelle 25 sind die absoluten und relativen („in %“) Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „Wundinfekt“ in den Zeilen und „Dienst-Intervall“ in den Spalten aufgeführt. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Es zeigte sich eine um das Fünffache erhöhte Wundinfektzahl (16,7%) bei Nierentransplantationen am Übergang von Nachtdienst zu Tagdienst („NachtTag“) im Vergleich zu Transplantationen im Nachtdienst („NachtNacht“) (3,3%) und im Tagdienst („TagTag“) (2,9%). Die Gesamtanzahl der Wundinfekte war mit 13 allerdings sehr gering. Der p-Wert= 0,0148 des Fisher-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit unwahrscheinlich.

Chi²-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Dienstintervall, in dem die Nierentransplantation stattfand, und dem Auftreten einer postoperativ verzögert einsetzenden Nierenfunktion mit mehr als einer Dialyse in der ersten Woche post transplantationem, definiert als „Delayed Graft Function 2“:

Tabelle 26: DGF2 nach Nierentransplantation in den definierten Dienstintervallen

DGF 2	Dienst-Intervall				Gesamt
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag	
Ja	21	14	30	12	77
in %	20,4	26,9	16,3	50,0	21,2
Nein	82	38	154	12	286
in %	79,6	73,1	83,7	50,0	78,8
Gesamt	103	52	184	24	363

Statistischer Test	p-Wert
Chi ² -Test	0,0014

In Tabelle 26 sind die absoluten und relativen („in %“) Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „Delayed Graft Function 2“ in den Zeilen und „Dienst-Intervall“ in den Spalten aufgeführt. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Es zeigte sich ein mehr als doppelt so hohes Auftreten (50%) einer verzögert einsetzenden Nierenfunktion mit der Notwendigkeit mehrerer Hämodialysen im postoperativen Verlauf („Delayed Graft Function 2“) für Nierentransplantationen am Übergang vom Nachtdienst zu Tagdienst („NachtTag“). Im Verhältnis betrug die DGF2-Rate bei Transplantationen in den Intervallen „TagTag“ 20,4%, „NachtNacht“ 16,3% und „TagNacht“ 26,9%. Der p-Wert= 0,0014 des Chi²-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ deutlich. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit sehr unwahrscheinlich.

3.2.1.5 Beeinflussung des Outcomes der Nierentransplantation durch den Tag, an dem die Nierentransplantation begann

Der Wochentag der Nierentransplantation beeinflusste das Auftreten chirurgischer Komplikationen signifikant. Tendenziell war die chirurgische Komplikationsrate am Donnerstag, Freitag und Samstag deutlich erhöht. Es ließ sich keine ursächliche chirurgische Komplikationsart feststellen. Der Einfluss scheint allgemeiner Art. Die postoperative Nierenfunktion unterschied sich nicht signifikant. Das Transplantat- und Empfängerüberleben in Form des 1-Jahres, 5-Jahres und durchschnittlichen Überlebens in Jahren sowie die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven zeigte nicht signifikante

Unterschiede zwischen den Wochentagen. Das schlechtere Langzeit-Outcome an bestimmten Wochentagen korreliert allerdings nicht überzeugend mit den erhöhten chirurgischen Komplikationsraten. (Siehe Tbl. 27; Abd. 11,12)

Tabelle 27: Outcome nach Wochentag der Nierentransplantation

Zielgröße	Einflussgröße							p-Wert	Signifikanz	Test
	Einzeltag									
	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag			
frühoperative Komplikationen										
chirurgische Komplikation, %(n)	27,8% (10)	25,0% (13)	20,7% (12)	37,0% (20)	50,1% (26)	37,5% (24)	27,1% (13)	0,019	s	Chi
Gefäß-Komplikation, %(n)	11,1% (4)	1,9% (1)	5,2% (3)	16,7% (9)	5,9% (3)	9,4% (6)	8,3% (4)	0,153	n	Fisher
Ureter-Komplikation, %(n)	5,6% (2)	7,7% (4)	1,7% (1)	9,3% (5)	11,8% (6)	10,9% (7)	2,1% (1)	0,203	n	Fisher
Wundinfekt, %(n)	5,6% (2)	3,9% (2)	1,7% (1)	5,6% (3)	0,0% (0)	6,3% (4)	2,1% (1)	0,495	n	Fisher
Lymphocele, %(n)	8,3% (3)	9,6% (5)	10,3% (6)	7,4% (4)	21,6% (11)	12,5% (8)	8,3% (4)	0,402	n	Fisher
Langzeitergebnisse										
Transplantatüberleben										
1 Jahr, %	86,1%	96,1%	89,7%	83,3%	92,2%	84,4%	87,5%	0,075	n	Logrank
5 Jahre, %	65,4%	91,8%	78,5%	74,8%	72,4%	70,7%	78,9%			
durchschnittlich, Jahre	5,7 +- 0,6	12,8 +- 0,7	9,2 +- 0,6	7,7 +- 0,5	9,5 +- 0,7	8,3 +- 0,6	11,4 +- 0,9			
Empfängerüberleben										
1 Jahr, %	91,70%	96,10%	94,80%	92,60%	98,00%	96,90%	91,70%	0,121	n	Logrank
5 Jahre, %	82,90%	96,10%	85,10%	84,60%	84,10%	84,80%	83,30%			
durchschnittlich, Jahre	11,2 +- 1,0	15,4 +- 0,9	11,9 +- 0,8	12,0 +- 0,9	12,5 +- 1,0	11,1 +- 0,8	13,4 +- 1,1			

Transplantatüberleben: einzelne Wochentage

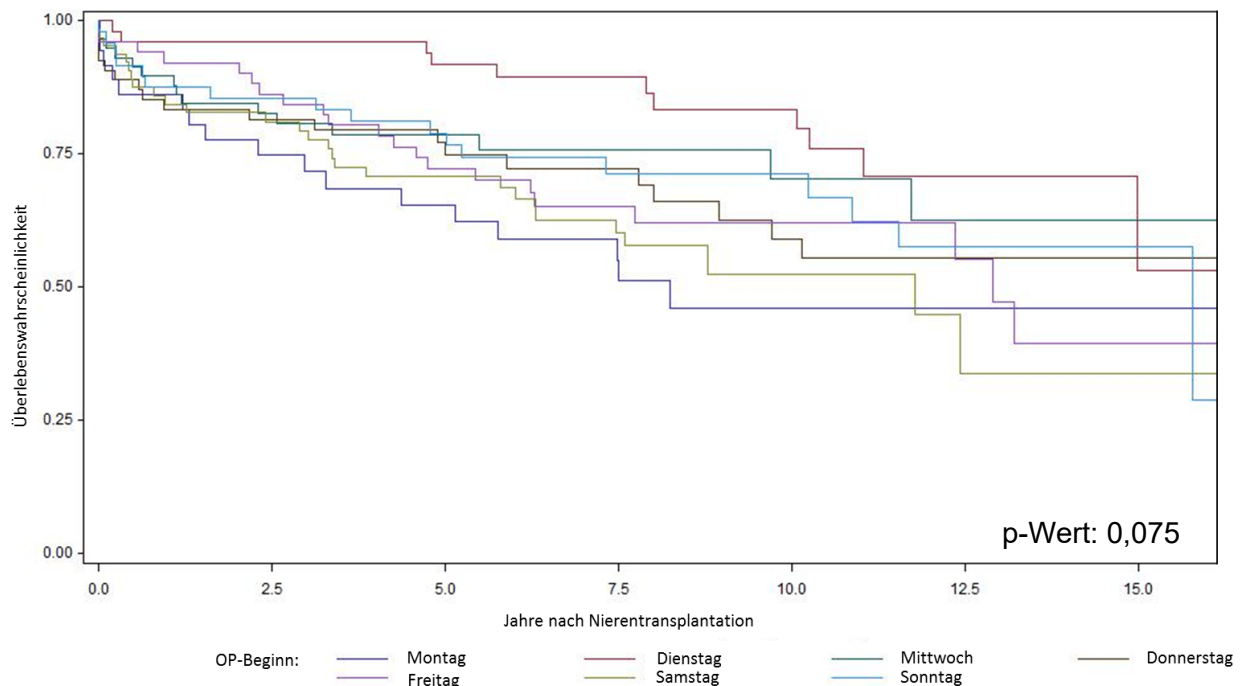


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Wochentag

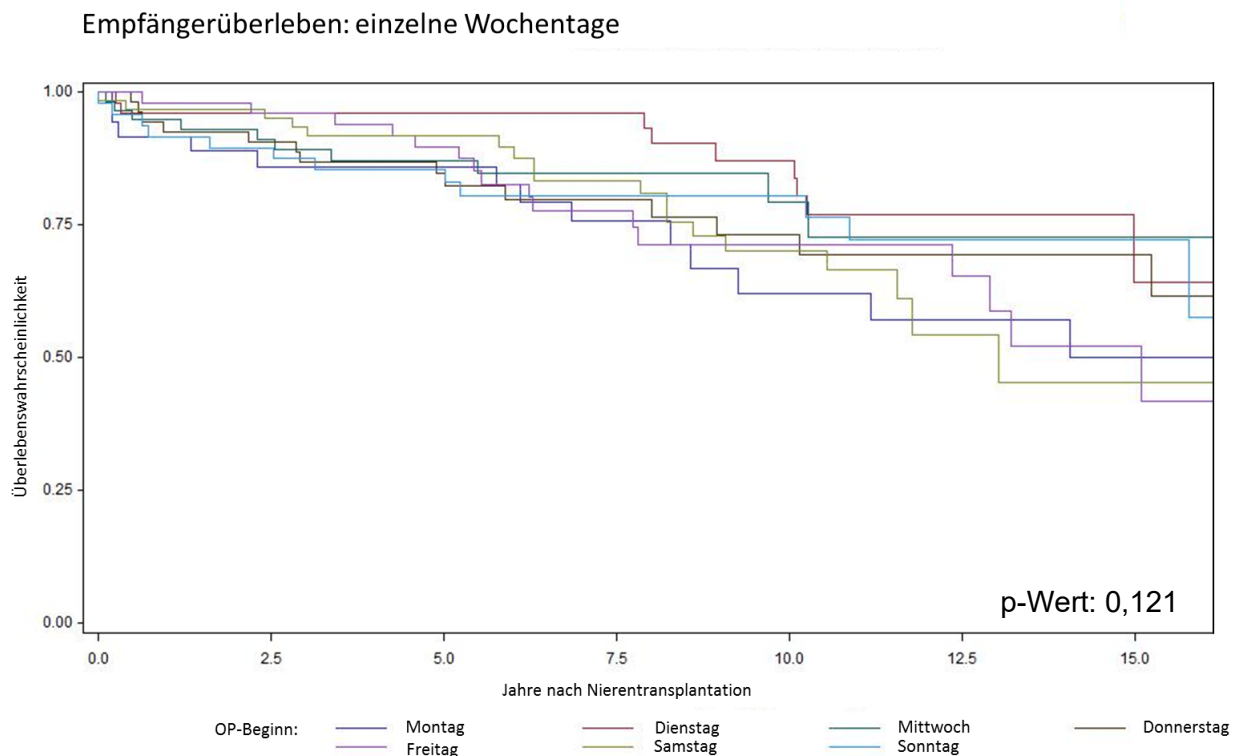


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Wochentag

Signifikante Tests:

Chi²-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Wochentag der Nierentransplantation und dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen:

Tabelle 28: chirurgische Komplikationen nach den Wochentagen der Nierentransplantation

Chirurgische Komplikation	Einzeltag							Gesamt
	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag	
Ja	10	13	12	20	26	24	13	118
in %	27,8	25	20,7	37,0	51,0	37,5	27,1	32,5
Nein	26	39	46	34	25	40	35	245
in %	72,2	75	79,3	63,0	49,0	62,5	72,9	67,5
Gesamt	36	52	58	54	51	64	48	363

Statistischer Test	p-Wert
Chi ² -Test	0,0187

In Tabelle 28 sind die Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „chirurgische Komplikation“ in den Zeilen und „Einzeltag“ in den Spalten aufgeführt. Für jedes Merkmalsausprägungspaar ist zuerst die absolute Häufigkeit und in der nächsten Zeile die relative Häufigkeit für das Auftreten am jeweiligen Tag („in %“) angegeben. Die kumulierten absoluten Häufigkeiten für die chirurgischen Komplikationen und die Einzeltage ist in der Zeile beziehungsweise Spalte „Gesamt“ abzulesen. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Es zeigen sich große Unterschiede bei der Anzahl aufgetretener chirurgischer Komplikationen hinsichtlich der Wochentage. Freitags war die Komplikationsrate mit 51% etwa doppelt so hoch wie sonntags (27,1%), montags (27,8%) oder dienstags (25%). Zur niedrigsten Komplikationsrate an Mittwochen (20,7%) war der Unterschied sogar noch größer. Die Tage Donnerstag (37%) und Samstag (37,5%) wiesen ebenfalls eine deutlich erhöhte Komplikationsrate auf. Der p-Wert= 0,0187 des Chi²-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ knapp. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit unwahrscheinlich.

3.2.1.6 Beeinflussung des Outcomes der Nierentransplantation durch den Beginn der Nierentransplantation am Wochenende

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Operationen, die am Wochenende und an den übrigen Wochentagen begannen, hinsichtlich der chirurgischen Komplikationen, der postoperativen Nierenfunktion, des Transplantat- und des Empfängerüberlebens. (Siehe Tbl. 29; Abd. 13,14)

Tabelle 29: Outcome nach Nierentransplantation an Wochenenden

Zielgröße	Einflussgröße		p-Wert	Signifikanz	Test
	Wochenendtag				
	Wochenendtag	Wochentag			
frühoperative Komplikationen					
chirurgische Komplikation, %(n)	33,3% (40)	32,1% (78)	0,813	n	Fisher
Gefäß-Komplikation, %(n)	8,3% (10)	8,2% (20)	1,000	n	Fisher
Ureter-Komplikation, %(n)	6,7% (8)	7,4% (18)	1,000	n	Fisher
Wundinfekt, %(n)	5,0% (6)	2,9% (7)	0,370	n	Fisher
Lymphocele, %(n)	10,8% (13)	11,5% (28)	1,000	n	Fisher
DGF 1, %(n)	29,2% (35)	32,1% (78)	0,630	n	Fisher
DGF 2, %(n)	20,8% (25)	21,4% (52)	1,000	n	Fisher
Langzeitergebnisse					
Transplantatüberleben			0,340	n	Logrank
1 Jahr, %	85,00%	90,10%			
5 Jahre, %	73,60%	77,60%			
durchschnittlich, Jahre	10,5 +- 0,6	10,7 +- 0,4			
Empfängerüberleben			0,438	n	Logrank
1 Jahr, %	93,30%	95,50%			
5 Jahre, %	83,60%	87,00%			
durchschnittlich, Jahre	12,6 +- 0,7	13,2 +- 0,5			

Transplantatüberleben: Wochenendtag vs. Wochentag

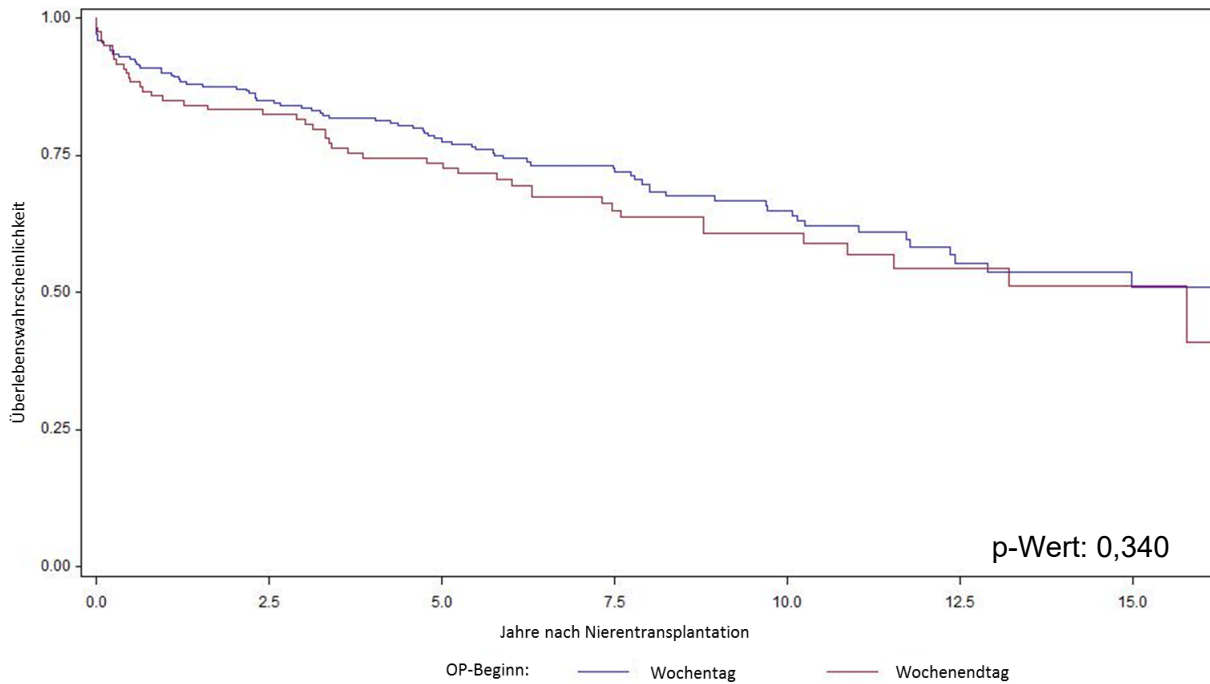


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Wochenendtag

Empfängerüberleben: Wochenendtag vs. Wochentag

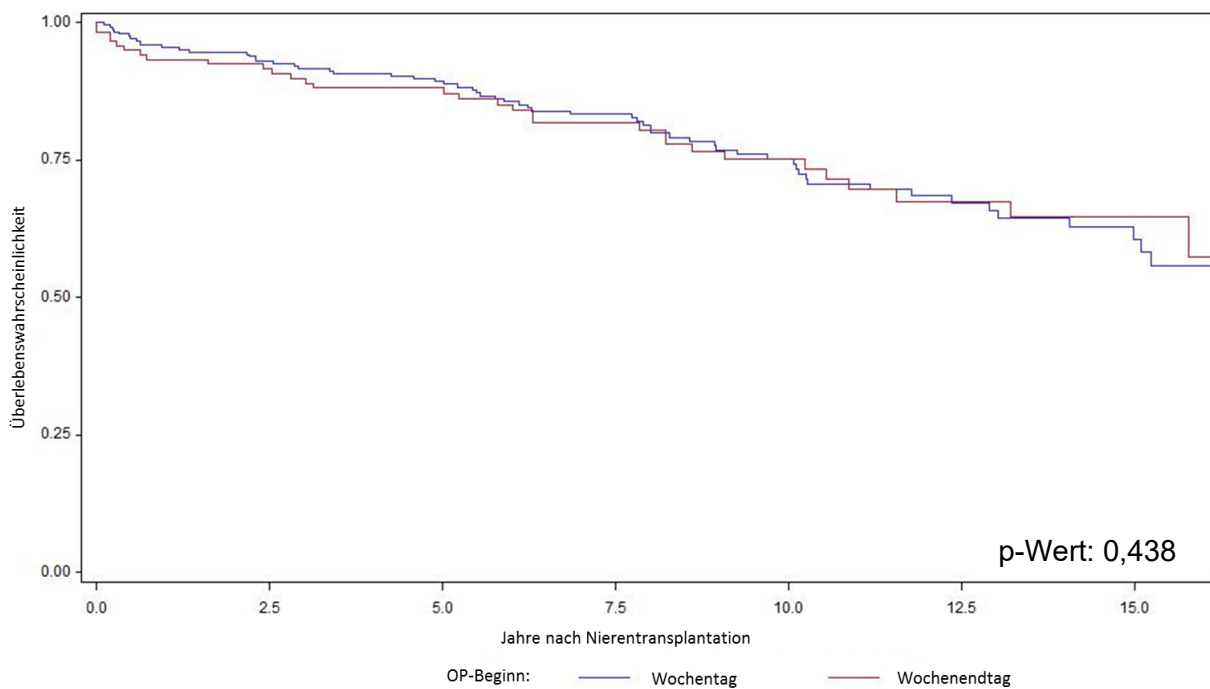


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Wochenendtag

3.2.1.7 Beeinflussung des Outcomes der Nierentransplantation durch den Beginn der Nierentransplantation an einem Feiertag

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Nierentransplantationen, die an Feiertagen begannen und Nierentransplantationen an den übrigen Tagen des Jahres, hinsichtlich der chirurgischen Komplikationen und der postoperativen Nierenfunktion. Die Unterschiede hinsichtlich des Transplantat- und Empfängerüberlebens sind bei der geringen Fallzahl von 10 Nierentransplantationen an Feiertagen nicht signifikant und aussagekräftig. (Siehe Tbl. 30; Abd. 15,16)

Tabelle 30: Outcome nach Nierentransplantation an Feiertagen

Zielgröße	Einflussgröße		p-Wert	Signifikanz	Test
	Feiertag				
	Feiertag	kein Feiertag			
frühoperative Komplikationen					
chirurgische Komplikation, %(n)	30,0% (3)	32,6% (115)	1,000	n	Fisher
Gefäß-Komplikation, %(n)	20,0% (2)	7,9% (28)	0,196	n	Fisher
Ureter-Komplikation, %(n)	0,0% (0)	7,4% (26)	1,000	n	Fisher
Wundinfekt, %(n)	0,0% (0)	3,7% (13)	1,000	n	Fisher
Lymphocele, %(n)	10,0% (1)	11,3% (40)	1,000	n	Fisher
DGF 1, %(n)	30,0% (3)	31,2% (110)	1,000	n	Fisher
DGF 2, %(n)	30,0% (3)	21,0% (74)	0,448	n	Fisher
Langzeitergebnisse					
Transplantatüberleben			0,733	n	Logrank
1 Jahr, %	90%	88,4%			
5 Jahre, %	77,10%	76,20%			
durchschnittlich, Jahre	7,2 +- 1,1	10,9 +- 0,4			
Empfängerüberleben			0,500	n	Logrank
1 Jahr, %	100,00%	94,60%			
5 Jahre, %	87,50%	85,80%			
durchschnittlich, Jahre	9,7 +- 1,1	13,1 +- 0,4			

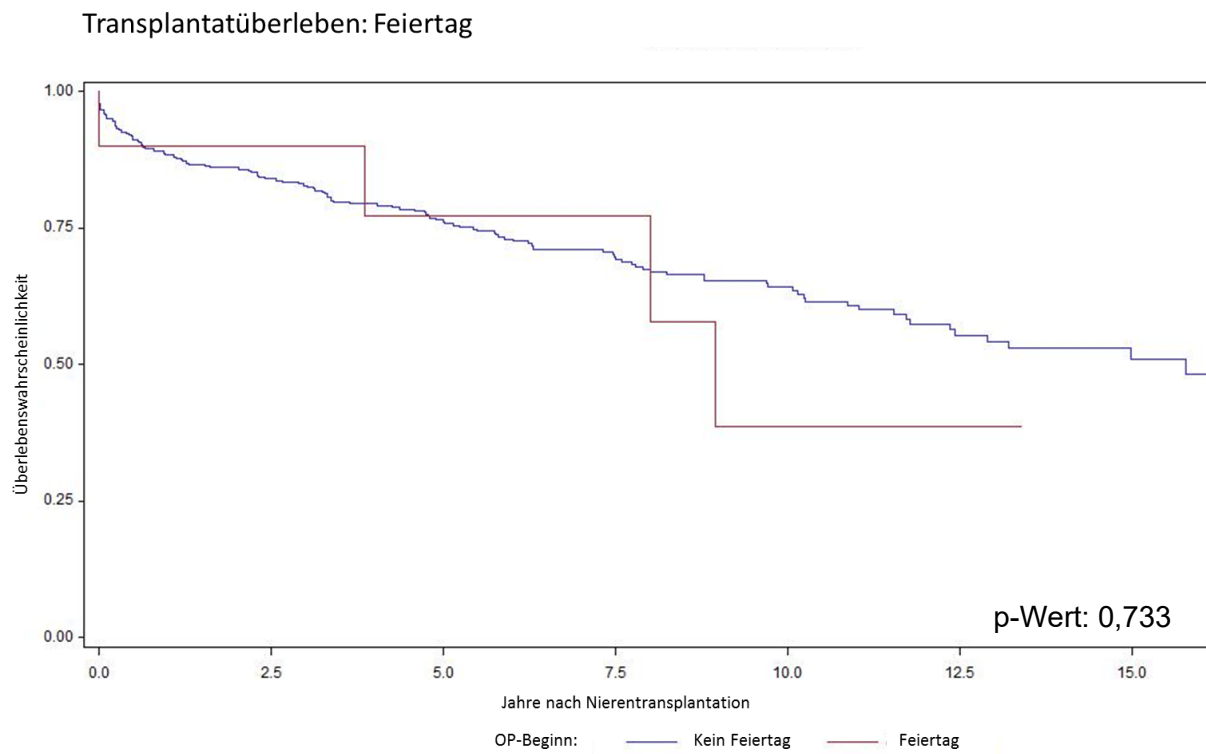


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Feiertag vs. kein Feiertag

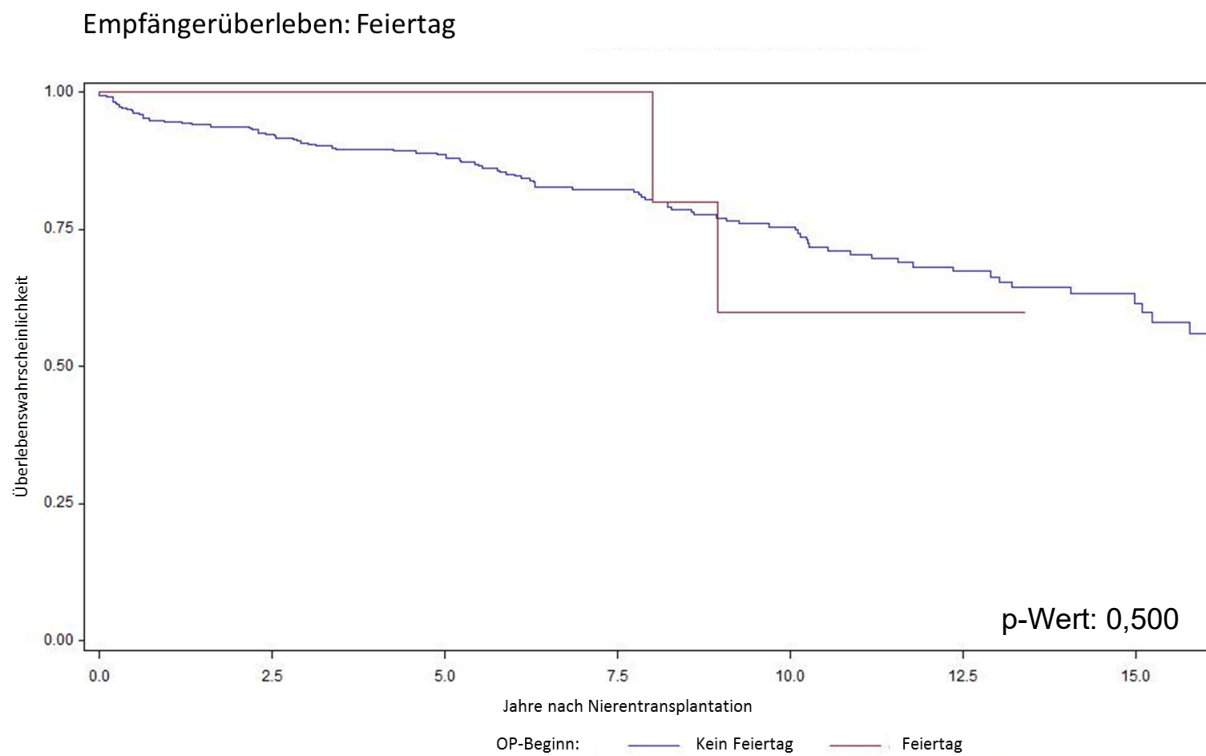


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Feiertag vs. kein Feiertag

3.2.1.8 Zusammenfassung der primären Ergebnisse

Die Auswertung des Einflusses der Tageszeit zeigt ein schlechteres Outcome bei Nierentransplantationen, die in den frühen Morgenstunden, am Übergang von Nacht zu Tag, stattfanden. Die Nierenfunktion in Form der „Delayed Graft Function“ war signifikant schlechter. Auch die Wundinfektrate war signifikant erhöht. Die allgemeine chirurgische Komplikationsrate sowie das Transplantat- und Empfängerüberleben zeigten keine signifikanten Unterschiede. Die Daten präsentieren dennoch höhere chirurgische Komplikationsraten und ein schlechteres Transplantat- und Empfängerüberleben am Übergang von Nacht zu Tag.

Der direkte Vergleich zwischen Beginn der Nierentransplantation in der Nacht und am Tag, beziehungsweise im Nachtdienst und im Tagdienst, liefert keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes.

Der Wochentag, an dem die Nierentransplantation stattfand, beeinflusste die chirurgische Komplikationsrate signifikant. Zum Ende der Woche, von Donnerstag bis Samstag, war die chirurgische Komplikationsrate um mindestens 10% höher als an den übrigen Wochentagen. Die Unterschiede sind allgemeiner Natur. Eine spezielle chirurgische Komplikation lässt sich nicht als Ursache erkennen. Die Nierenfunktion sowie das Transplantat- und Empfängerüberleben zeigten kein signifikant schlechteres Outcome an den genannten Tagen.

Eine Nierentransplantation an einem Wochenendtag oder einem Feiertag führten zu keinem schlechteren Outcome.

3.2.2 Analytische Tests zur Überprüfung einer Beeinflussung der Hauptauswertung durch Störgrößen

Im Folgenden wird beschrieben, ob und in welcher Form die vermuteten Störgrößen die Hauptauswertung beeinflussen. Es wird getestet, ob sich die Verteilung der Merkmalsausprägungen von ausgewählten Einfluss- und Zielgrößen unter Einfluss der Störgrößen signifikant ändert. Die Ergebnisse müssen jedoch immer im medizinischen Kontext interpretiert werden.

Die folgenden Tabellen fassen die Ergebnisse aller durchgeführten Tests auf Abhängigkeit zwischen den vermuteten Störgrößen und wichtigen, ausgewählten Einfluss- und Zielgrößen zusammen. Im Anschluss werden nur die Testergebnisse detailliert beschrieben, die ein signifikantes Ergebnis zum Signifikanzniveau von 5% liefern. Nicht signifikante Testergebnisse wurden aufgrund der Menge an Daten zwar genauestens ausgewertet, werden jedoch nicht detailliert aufgeführt.

Erläuterung der folgenden Übersichtstabellen:

Die Erläuterung bezieht sich auf die Tabellen Nr. 31, 35, 39, 41, 43 und 45.

Der linke Abschnitt der folgenden Tabellen stellt je nach Störgröße die relativen und absoluten Häufigkeiten für das Eintreten oder Mittelwert und Standardabweichung in den Zeilen dar. Die Merkmalsausprägungen der untersuchten Zielgröße werden in den Spalten dargestellt. Hinter der jeweiligen Zielgröße ist gekennzeichnet, ob eine relative (%) und/oder absolute (n) Häufigkeit vorliegt oder in welcher Einheit die Darstellung erfolgt.

Der rechte Abschnitt der Tabelle trifft Aussagen über die Signifikanz der Ergebnisse und die zur Berechnung durchgeführten Tests.

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

„p-Wert“ zeigt die p-Werte für die durchgeführten statistischen Tests.

„Signifikanz“ zeigt, ob das Testergebnis signifikant ist, mit „n“= nicht signifikant und „s“=signifikant zum Signifikanzniveau von 5% ($\alpha=0,05$).

„Test“ zeigt die verwendeten statistischen Tests, mit folgenden Abkürzungen:

„Chi“ = Chi²-Test

„Fisher“ = Fisher-Test

„Varianz“ = Varianzanalyse

„t-Test“ = t-Test

„u-Test“ = u-Test

„Kruskal“ = Kruskal-Wallis-Test

3.2.2.1 Analyse des Einflusses von Störgrößen auf das Auftreten von chirurgischen Komplikationen

Das Auftreten einer chirurgischen Komplikation wurde möglicherweise durch eine ungleiche Verteilung von Donoralter, Todesursache des Spenders und Operationsdauer beeinflusst. (Siehe Tbl. 31)

Tabelle 31: Verteilung der Störfaktoren bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen

Zielgröße Störgröße	chirurgische Komplikation		p-Wert	Signifikanz	Test
	ja	nein			
Empfängerseitig					
Empfängeralter, Jahre	54,4 +- 12,3	52,7 +- 12,4	0,216	n	t-Test
Diabetes, %(n)	15,3% (18)	17,6% (43)	0,654	n	Fisher
Nikotin vor Tx, %(n)	20,4% (21)	21,3% (42)	0,883	n	Fisher
Nikotin nach Tx, %(n)	8,4% (8)	7,7% (13)	0,817	n	Fisher
Hypertonie, %(n)	94,1% (111)	94,3% (231)	1,000	n	Fisher
Spenderseitig					
Donoralter, Jahre	54,2 +- 14,7	49,9 +- 16,7	0,016	s	t-Test
Letzter Krea, mg/dl	1,08 +- 0,62	1,08 +- 0,72	0,365	n	u-Test
ECD, %(n)	38,1% (45)	31,4% (77)	0,236	n	Fisher
Übergeordnete Faktoren					
Kaltischämiezeit, Stunden	18,4 +- 6,8	17,5 +- 6,0	0,223	n	t-Test
Operationsdauer, Minuten	175 +- 47	162 +- 42	0,007	s	t-Test
Todesursache Spender			0,0003	s	Fisher
zerebraler Tumor, %(n)	1,7% (2)	1,2% (3)			
zerebrale Hypoxie, %(n)	7,6% (9)	17,1% (42)			
Zerebrovask. Insult, %(n)	13,6% (16)	10,6% (26)			
intrakranielle Blutung, %(n)	64,4% (76)	46,9% (115)			
Hypox. + Blutung, %(n)	2,5% (3)	0,4% (1)			
Schädelhirntrauma, %(n)	10,2% (12)	23,7% (58)			

Signifikante Tests:

T-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Alter der Nierenspender und dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen:

Tabelle 32: Donoralter bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen

Chirurgische Komplikation	Anzahl	Donoralter in Jahren			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Ja	118	54,2	14,7	6	82
Nein	245	49,9	16,7	6	85
Differenz		4,4	16,1		
Gesamt	363	51,3	16,2	6	85

Statistischer Test	p-Wert
t-Test	0,0162

Die Tabelle 32 zeigt, wie sich das Alter der Nierenspender bei den Nierentransplantationen mit einer chirurgischen Komplikation, den Transplantationen ohne chirurgische Komplikation und bei allen Nierentransplantationen kumuliert verhielt. Es ist das mittlere Donoralter („Mittelwert“), dessen Standardabweichung sowie das jüngste Donoralter („Minimum“) und das älteste Donoralter („Maximum“) angegeben. Die Einheit beträgt Jahre. Außerdem ist die Anzahl der Fälle pro Gruppe („Anzahl“) und die mittlere Differenz („Mittelwert“) samt Standardabweichung des Donoralters zwischen Nierentransplantationen mit und ohne chirurgische Komplikation angegeben („Differenz“). Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert aufgeführt.

Das durchschnittliche Spenderalter betrug bei Nierentransplantationen mit chirurgischen Komplikationen 54,2 Jahre. In der Gruppe der Transplantationen ohne Komplikation war das mittlere Spenderalter 49,9 Jahre. Somit waren die Spender bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen durchschnittlich 4,4 Jahre älter. Der p-Wert= 0,0162 des t-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ knapp. Eine zufällige Abweichung des Spenderalters bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen ist somit unwahrscheinlich.

T-Test auf Abhängigkeit zwischen der Operationsdauer der Nierentransplantation und dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen:

Tabelle 33: Operationsdauer bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen

Chirurgische Komplikation	Anzahl	Operationsdauer in Minuten			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Ja	118	174,7	47,1	93	379
Nein	245	161,6	41,7	82	357
Differenz		13,1	43,5		
Gesamt	363	165,8	43,9	82	379

Statistischer Test	p-Wert
t-Test	0,0074

Die Tabelle 33 zeigt, wie sich die Operationsdauer bei den Nierentransplantationen mit einer chirurgischen Komplikation, den Transplantationen ohne chirurgische Kom-

plikation und bei allen Nierentransplantationen kumuliert verhielt. Die Einheit für die Operationsdauer beträgt Minuten. Außerdem ist die Anzahl der Fälle pro Gruppe („Anzahl“) und die mittlere Differenz („Mittelwert“) samt Standardabweichung der Operationsdauer zwischen Nierentransplantationen mit und ohne chirurgische Komplikation angegeben („Differenz“). Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert aufgeführt.

Im Durchschnitt dauerten Nierentransplantationen mit chirurgischen Komplikationen 174,4 Minuten und somit ca. 13 Minuten länger als Operationen ohne Komplikation mit im Schnitt 161,6 Minuten. Der p-Wert= 0,0074 des t-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Eine zufällige Abweichung der Operationsdauer bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen ist somit unwahrscheinlich.

Fisher-Test auf Abhängigkeit zwischen den Todesursachen der Nierenspender und dem Auftreten von chirurgischen Komplikationen:

Tabelle 34: Todesursache bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen

Chirurgische Komplikation	Todesursache							Gesamt
	Tumor	Hypoxie	zereb. Insult	Blutung	Insult + Blutung	Trauma		
Ja	2	9	16	76	3	12	118	
in %	1,7	7,6	13,6	64,4	2,5	10,2		
Nein	3	42	26	115	1	58	245	
in %	1,2	17,1	10,6	46,9	0,4	23,7		
Gesamt	5	51	42	191	4	70	363	
in %	1,4	14,1	11,6	52,6	1,1	19,3		

Statistischer Test	p-Wert
Fisher-Test	0,0003

In Tabelle 34 sind die absoluten und relativen („in %“) Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „chirurgische Komplikation“ in den Zeilen und „Todesursache“ in den Spalten aufgeführt. Die relativen Häufigkeiten geben den prozentualen Anteil der Todesursachen bei Auftreten einer chirurgischen Komplikation, bei komplikationslosen Transplantationen und in der Gesamtheit der Patienten an. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Bei Auftreten einer chirurgischen Komplikation im Rahmen der Nierentransplantation kam die Spenderniere im Großteil der Fälle von Spendern die an einer intrakraniellen Blutung (64,4%) oder einem zerebrovaskulären Insult (13,6%) gestorben waren. Bei Nierentransplantationen ohne chirurgische Komplikation war die Todesursache des Spenders neben einer intrakraniellen Blutung (46,9%) häufiger eine Traumafolge (23,7%) oder ein hypoxischer Hirnschaden (17,1%). Der p-Wert= 0,0003 des Fisher-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ deutlich. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit sehr unwahrscheinlich.

3.2.2.2 Analyse der Beziehung zwischen Störgrößen und dem Tages-Intervall der Nierentransplantation

Die OP-Intervalle zeigen eine ungleiche Verteilung von Expanded Criteria Donoren, Kaltischämiezeiten und Operationsdauern zu den unterschiedlichen Tageszeiten. (Siehe Tbl. 35)

Tabelle 35: Verteilung der Störfaktoren in den definierten Tagesintervallen

Störgröße	Einflussgröße OP-Intervall				p-Wert	Signifikanz	Test
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag			
Empfängerseitig							
Empfängeralter, Jahre	52,0 +- 12,5	51,2 +- 10,6	55,4 +- 12,7	54,8 +- 12,4	0,059	n	Varianz
Diabetes, %(n)	18,4% (29)	13,2% (7)	17,2% (22)	12,5% (3)	0,779	n	Chi
Nikotin vor Tx, %(n)	20,2% (26)	23,9% (11)	22,4% (24)	11,1% (2)	0,686	n	Chi
Nikotin nach Tx, %(n)	6,8% (8)	12,2% (5)	7,9% (7)	5,9% (1)	0,728	n	Chi
Hypertonie, %(n)	93,7% (148)	98,1% (52)	92,2% (118)	100,0% (24)	0,261	n	Chi
Spenderseitig							
Donoralter, Jahre	50,8 +- 15,9	47,3 +- 12,9	52,7 +- 17,3	55,7 +- 17,1	0,109	n	Varianz
Letzter Krea, mg/dl	1,15 +- 0,70	0,95 +- 0,47	1,04 +- 0,73	1,11 +- 0,74	0,252	n	Kruskal
ECD, %(n)	33,5% (53)	17,0% (9)	39,8% (51)	37,5% (9)	0,030	s	Chi
Übergeordnete Faktoren							
Kaltischämiezeit, Stunden	17,2 +- 5,4	19,7 +- 5,0	18,2 +- 7,1	15,5 +- 8,1	0,019	s	Varianz
Operationsdauer, Minuten	161 +- 40	186 +- 47	163 +- 45	172 +- 44	0,002	s	Varianz
Todesursache Spender							
zerebraler Tumor, %(n)	1,9% (3)	0,0% (0)	1,6% (2)	0,0% (0)	0,461	n	Chi
zerebrale Hypoxie, %(n)	10,8% (17)	20,8% (11)	16,4% (21)	8,3% (2)			
Zerebrovask. Insult, %(n)	10,8% (17)	11,3% (6)	10,9% (14)	20,8% (5)			
intrakranielle Blutung, %(n)	53,2% (84)	54,7% (29)	50,0% (62)	58,3% (14)			
Hypox. + Blutung, %(n)	2,5% (4)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)			
Schädelhirntrauma, %(n)	20,9% (33)	13,2% (7)	21,1% (27)	12,5% (3)			

Signifikante Tests:

Chi²-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Vorliegen eines vordefinierten Expanded Criteria Donor als Spender (Definition siehe Kapitel „Methodik“) und dem Tages-Intervall in dem die Nierentransplantation stattfand:

Tabelle 36: Anzahl an ECD bei Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen

ECD	OP-Intervall				Gesamt
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag	
Ja	53	9	51	9	122
in %	33,5	17,0	39,8	37,5	33,6
Nein	105	44	77	15	241
in %	66,5	83,0	60,2	62,5	66,4
Gesamt	158	53	128	24	363

Statistischer Test	p-Wert
Chi ² -Test	0,0298

In Tabelle 36 sind die absoluten und relativen („in %“) Häufigkeiten für das Auftreten der Merkmalskombinationen von „ECD“ in den Zeilen und „OP-Intervall“ in den Spalten aufgeführt. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert angegeben.

Das Verhältnis von „Expanded Criteria Donor“-Spendern, beziehungsweise schlechter geeigneten Spendern, zu den übrigen Spendern war bei Nierentransplantationen am Übergang von Tag zu Nacht (17,0%) deutlich geringer als in der Nacht (39,8%), am Übergang von Nacht zu Tag (37,5%) oder am Tag (33,5%). Der p-Wert= 0,0298 des Chi²-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ knapp. Ein zufälliges Auftreten der Ergebnisse ist somit unwahrscheinlich.

Varianzanalyse auf Abhängigkeit zwischen der Kaltischämiezeit und dem Tagesintervall in dem die Nierentransplantation stattfand:

Tabelle 37: Kaltischämiezeit bei Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen

OP-Intervall	Anzahl	Kaltischämiezeit in Stunden			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
TagTag	158	17,2	5,4	4	42
TagNacht	53	19,7	5,0	9	32
NachtNacht	128	18,2	7,1	5,5	42
NachtTag	24	15,5	8,1	7,5	36
Gesamt	363	17,8	6,3	4	42

Statistischer Test	p-Wert
Varianzanalyse	0,0187

p-Werte für die einzelnen Mittelwertvarianzen der Kaltischämiezeiten:

OP-Intervall	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag
TagTag		0,0136	0,1811	0,1972
TagNacht	0,0136		0,1523	0,0063
NachtNacht	0,1811	0,1523		0,0475
NachtTag	0,1972	0,0063	0,0475	

Der obere Teil von Tabelle 37 zeigt, wie sich die Kaltischämiezeit bei den Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen verhielt. Die Einheit für die Kaltischämiezeit beträgt Stunden. Zusätzlich ist die Anzahl der Fälle pro Gruppe („Anzahl“) angegeben. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert aufgeführt. In der unteren Tabelle folgen die p-Werte für den Vergleich der Mittelwertvarianzen jeweils zweier OP-Intervalle zueinander. Anders ausgedrückt wird beschrieben, mit welcher Wahrscheinlichkeit die mittleren Kaltischämiezeiten zweier Tagesintervalle zufällig statistisch voneinander abwichen.

Die Kaltischämiezeiten unterschieden sich je nach Tagesintervall deutlich. Am Übergang von Tag zu Nacht lag die Kaltischämiezeit bei durchschnittlich 19,7 Stunden und war über 4 Stunden länger als am Übergang von Nacht zu Tag mit 15,5 Stunden. In der Nacht mit 18,2 Stunden und am Tag mit 17,2 Stunden war die Kaltischämiezeit kürzer als am „TagNacht“-Übergang und längere als am „NachtTag“-Übergang. Der p-Wert= 0,0187 der Varianzanalyse unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ knapp. Auch die p-Werte für den Vergleich von „TagNacht“ mit

„NachtTag“ und „TagTag“ unterschreiten das Signifikanzniveau. Zufällige Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Kaltischämiezeiten der Tagesintervalle sind somit unwahrscheinlich.

Varianzanalyse auf Abhängigkeit zwischen der Operationsdauer und dem Tagesintervall der Nierentransplantation:

Tabelle 38: Operationsdauer bei Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen

OP-Intervall	Anzahl	Operationsdauer in Minuten			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
TagTag	158	161	40	87	320
TagNacht	53	186	47	123	357
NachtNacht	128	163	45	82	379
NachtTag	24	172	44	96	267
Gesamt	363	166	44	82	379

Statistischer Test	p-Wert
Varianzanalyse	0,0022

p-Werte für die einzelnen Mittelwertvarianzen der Operationsdauer:

OP-Intervall	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag
TagTag		0,0003	0,6600	0,2233
TagNacht	0,0003		0,0012	0,1961
NachtNacht	0,6600	0,0012		0,3346
NachtTag	0,2233	0,1961	0,3346	

Der obere Teil von Tabelle 38 zeigt, wie sich die Operationsdauer bei Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen verhielt. Die Einheit für die Operationsdauer beträgt Minuten. Zusätzlich ist die Anzahl der Fälle pro Gruppe („Anzahl“) angegeben. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert aufgeführt. In der unteren Tabelle folgen die p-Werte für den Vergleich der Mittelwertvarianzen jeweils zweier OP-Intervalle zueinander. Anders ausgedrückt wird beschrieben, mit welcher statistischen Wahrscheinlichkeit die mittleren Operationsdauern zweier Tagesintervalle zufällig voneinander abweichen.

Die Operationsdauer unterschied sich je nach Tagesintervall deutlich. An den Übergängen von Tag zu Nacht mit 186 Minuten und von Nacht zu Tag mit 172 Minuten war die Operationsdauer verlängert. Am Tag betrug sie durchschnittlich 161 Minuten und in der Nacht 163 Minuten. Damit war die Operationsdauer am Übergang von Tag zu Nacht um mehr als 20 Minuten länger als in den angrenzenden Intervallen. Der p-Wert= 0,0022 der Varianzanalyse unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ deutlich. Auch die p-Werte für den Vergleich von „TagNacht“ mit „TagTag“ und „NachtNacht“ unterschreiten das Signifikanzniveau. Zufällige Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Operationsdauern der einzelnen OP-Intervalle sind somit unwahrscheinlich.

3.2.2.3 Analyse der Beziehung zwischen Störgrößen und dem Dienst-Intervall der Nierentransplantation

In den Dienstintervallen lag eine ungleiche Verteilung der Kaltischämiezeiten vor. (Siehe Tbl. 39)

Tabelle 39: Verteilung der Störfaktoren in den definierten Dienstintervallen

Störgröße	Einflussgröße Dienst-Intervall				p-Wert	Signifikanz	Test
	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag			
Empfängerseitig							
Empfängeralter, Jahre	52,7 +- 11,7	50,1 +- 13,9	54,3 +- 12,3	54,8 +- 12,4	0,156	n	Varianz
Diabetes, %(n)	24,3% (25)	11,5% (6)	14,7% (27)	12,5% (3)	0,109	n	Chi
Nikotin vor Tx, %(n)	19,8% (16)	24,4% (11)	21,8% (34)	11,1% (2)	0,678	n	Chi
Nikotin nach Tx, %(n)	8,1% (6)	5,1% (2)	9,0% (12)	5,9% (1)	0,871	n	Chi
Hypertonie, %(n)	94,2% (97)	92,3% (48)	94,0% (173)	100,0% (24)	0,608	n	Chi
Spenderseitig							
Donoralter, Jahre	52,1 +- 15,6	46,7 +- 15,8	51,6 +- 16,3	55,7 +- 17,1	0,094	n	Varianz
Letzter Krea, mg/dl	1,18 +- 0,73	1,09 +- 0,65	1,02 +- 0,66	1,11 +- 0,74	0,302	n	Kruskal
ECD, %(n)	36,9% (38)	23,1% (12)	34,2% (63)	37,5% (9)	0,351	n	Chi
Übergeordnete Faktoren							
Kaltischämiezeit, Stunden	16,7 +- 6,0	18,0 +- 3,7	18,7 +- 6,6	15,5 +- 8,1	0,016	s	Varianz
Operationsdauer, Minuten	158 +- 39	173 +- 49	167 +- 45	172 +- 44	0,156	n	Varianz
Todesursache Spender							
zerebraler Tumor, %(n)	2,9% (3)	0,0% (0)	1,1% (2)	0,0% (0)	0,453	n	Chi
zerebrale Hypoxie, %(n)	9,7% (10)	15,4% (8)	16,9% (31)	8,3% (2)			
Zerebrovask. Insult, %(n)	11,7% (12)	9,6% (5)	10,9% (20)	20,8% (5)			
intrakranielle Blutung, %(n)	54,4% (56)	50,0% (26)	51,6% (95)	58,3% (14)			
Hypox. + Blutung, %(n)	2,9% (3)	1,9% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)			
Schädelhirntrauma, %(n)	18,5% (19)	23,1% (12)	19,6% (36)	12,5% (3)			

Signifikante Tests:

Varianzanalyse auf Abhängigkeit zwischen der Kaltischämiezeit und dem Dienst-Intervall in dem die Nierentransplantation stattfand:

Tabelle 40: Kaltischämiezeit bei Nierentransplantationen in den definierten Dienstintervallen

Dienst-Intervall	Anzahl	Kaltischämiezeit in Stunden			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
TagTag	103	16,7	6,0	4	42
TagNacht	52	18,0	3,7	7,5	25
NachtNacht	184	18,7	6,6	5,5	42
NachtTag	24	15,5	8,1	7,5	36
Gesamt	363	17,8	6,3	4	42

Statistischer Test	p-Wert
Varianzanalyse	0,0159

p-Werte für die einzelnen Mittelwertvarianzen der Kaltischämiezeiten:

OP-Intervall	TagTag	TagNacht	NachtNacht	NachtTag
TagTag		0,1979	0,0095	0,3848
TagNacht	0,1979		0,5193	0,0922
NachtNacht	0,0095	0,5193		0,0175
NachtTag	0,3848	0,0922	0,0175	

Der obere Teil von Tabelle 40 zeigt, wie sich die Kaltischämiezeit bei den Nierentransplantationen in den definierten Dienstintervallen verhält. Die Einheit für die Kaltischämiezeit beträgt Stunden. Zusätzlich ist die Anzahl der Fälle pro Gruppe („Anzahl“) angegeben. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert aufgeführt. In der unteren Tabelle folgen die p-Werte für den Vergleich der Mittelwertvarianzen jeweils zweier Dienst-Intervalle zueinander. Anders ausgedrückt wird beschrieben, mit welcher Wahrscheinlichkeit die mittleren Kaltischämiezeiten zweier Dienst-Intervalle zufällig voneinander abweichen.

Die Kaltischämiezeiten unterschieden sich je nach Dienstintervall deutlich. Im Nachtdienst lag die Kaltischämiezeit bei durchschnittlich 18,7 Stunden und war über 3 Stunden länger als am Übergang von Nachtdienst zu Tagdienst mit 15,5 Stunden. Auch im Tagdienst mit 16,7 Stunden war die Kaltischämiezeit signifikant kürzer. Am Übergang von Tagdienst zu Nachtdienst war die Kaltischämiezeit mit 18 Stunden ähnlich lang wie im Nachtdienst. Der p-Wert= 0,0159 der Varianzanalyse unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$. Auch die p-Werte für den Vergleich von „NachtNacht“ mit „TagTag“ und „NachtTag“ unterschreiten das Signifikanzniveau. Zufällige Unterschiede zwischen den Kaltischämiezeiten der einzelnen Dienst-Intervalle sind somit unwahrscheinlich.

3.2.2.4 Analyse der Beziehung zwischen Störgrößen und dem Wochentag der Nierentransplantation

Die Operationsdauern unterschieden sich signifikant an den Wochentagen. (Siehe Tbl. 41)

Tabelle 41: Verteilung der Störfaktoren an den Wochentagen

Störgröße	Einflussgröße							p-Wert	Signifikanz	Test
	Einzeltag									
	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag			
Empfängerseitig										
Empfängeralter, Jahre	53,8 +- 14,3	51,4 +- 12,9	53,6 +- 11,2	49,9 +- 12,8	54,6 +- 11,0	55,2 +- 12,5	54,3 +- 12,4	0,265	n	Varianz
Diabetes, %(n)	25,0% (9)	21,2% (11)	15,5% (9)	13,0% (7)	15,7% (8)	12,5% (8)	18,8% (9)	0,664	n	Chi
Nikotin vor Tx, %(n)	16,7% (5)	12,5% (5)	23,4% (11)	22,5% (11)	14,6% (6)	21,8% (12)	34,2% (13)	0,292	n	Chi
Nikotin nach Tx, %(n)	7,7% (2)	2,8% (1)	11,9% (5)	11,6% (5)	2,7% (1)	6,5% (3)	11,8% (4)	0,518	n	Chi
Hypertonie, %(n)	86,1% (31)	92,3% (48)	100,0% (58)	96,3% (52)	94,1% (48)	90,6% (58)	97,9% (47)	0,077	n	Chi
Spenderseitig										
Donoralter, Jahre	56,4 +- 15,1	51,9 +- 15,2	49,5 +- 14,7	50,7 +- 13,8	52,3 +- 15,5	50,8 +- 17,8	49,2 +- 20,2	0,480	n	Varianz
Letzter Krea, mg/dl	0,89 +- 0,48	1,02 +- 0,75	1,06 +- 0,62	1,15 +- 0,69	1,11 +- 0,71	1,15 +- 0,72	1,10 +- 0,75	0,440	n	Kruskal
ECD, %(n)	44,4% (16)	28,9% (15)	27,6% (16)	31,5% (17)	33,3% (17)	35,9% (23)	37,5% (18)	0,682	n	Chi
Übergeordnete Faktoren										
Kaltischämiezeit, Stunden	18,2 +- 5,0	18,5 +- 5,9	17,3 +- 6,0	18,8 +- 6,9	17,5 +- 6,1	17,8 +- 7,0	16,6 +- 6,1	0,630	n	Varianz
Operationsdauer, Minuten	150 +- 35	162 +- 39	158 +- 36	178 +- 53	173 +- 52	171 +- 45	163 +- 39	0,039	s	Varianz
Todesursache Spender										
zerebraler Tumor, %(n)	0,0% (0)	0,0% (0)	1,7% (1)	0,0% (0)	0,0% (0)	3,1% (2)	4,2% (2)	0,304	n	Chi
zerebrale Hypoxie, %(n)	2,8% (1)	15,4% (8)	19,0% (11)	18,5% (10)	15,7% (8)	12,5% (8)	10,4% (5)			
Zerebrovask. Insult, %(n)	2,8% (1)	9,6% (5)	13,8% (8)	14,8% (8)	9,8% (5)	10,9% (7)	16,7% (8)			
intrakranielle Blutung, %(n)	72,2% (26)	51,9% (27)	48,3% (28)	48,2% (26)	56,9% (29)	54,7% (35)	41,7% (20)			
Hypox. + Blutung, %(n)	5,6% (2)	0,0% (0)	0,0% (0)	0,0% (0)	2,0% (1)	1,6% (1)	0,0% (0)			
Schädelhirntrauma, %(n)	16,7% (6)	23,1% (12)	17,2% (10)	18,5% (10)	15,7% (8)	17,2% (11)	27,1% (13)			

Signifikante Tests:

Varianzanalyse auf Abhängigkeit zwischen der Operationsdauer und dem Wochentag der Nierentransplantation:

Tabelle 42: Operationsdauer der Nierentransplantationen an den Wochentagen

Einzeltag	Anzahl	Operationsdauer			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Montag	36	150	35	82	250
Dienstag	52	162	39	87	245
Mittwoch	58	158	36	96	274
Donnerstag	54	178	53	100	357
Freitag	51	173	52	100	379
Samstag	64	171	45	90	288
Sonntag	48	163	39	92	249
Gesamt	363	166	44	82	379

Statistischer Test	p-Wert
Varianzanalyse	0,0389

p-Werte für die einzelnen Mittelwertvarianzen der Operationsdauern:

Einzeltag	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag	Samstag	Sonntag
Montag		0,2134	0,3986	0,0033	0,0186	0,0219	0,1800
Dienstag	0,2134		0,6343	0,0600	0,2153	0,2632	0,8970
Mittwoch	0,3986	0,6343		0,0161	0,0813	0,0987	0,5496
Donnerstag	0,0033	0,0600	0,0161		0,5327	0,3951	0,0868
Freitag	0,0186	0,2153	0,0813	0,5327		0,8505	0,2776
Samstag	0,0219	0,2632	0,0987	0,3951	0,8505		0,3377
Sonntag	0,1800	0,8970	0,5496	0,0868	0,2776	0,3377	

Der obere Teil von Tabelle 42 zeigt, wie sich die Operationsdauer bei den Nierentransplantationen an den verschiedenen Wochentagen verhält. Die Einheit für die Operationsdauer beträgt Minuten. Zusätzlich ist die Anzahl der Fälle pro Gruppe („Anzahl“) angegeben. Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert aufgeführt. In der unteren Tabelle folgen die p-Werte für den Vergleich der Mittelwertvarianzen jeweils zweier Wochentage zueinander. Anders ausgedrückt wird beschrieben, mit welcher Wahrscheinlichkeit die mittleren Operationsdauern zweier Wochentage zufällig voneinander abwichen.

Die Operationsdauer unterschied sich je nach Wochentag deutlich. Am Donnerstag lag die Operationsdauer bei durchschnittlich 178 Minuten und war 28 Minuten länger als an Montagen mit 150 Minuten. Die Tage Freitag mit 173 Minuten und Samstag mit 171 Minuten wiesen ebenfalls höhere Operationszeiten auf. Sonntag mit 163 Minuten, Dienstag mit 162 Minuten und Mittwoch mit 158 Minuten zeigten eher niedrigere Operationsdauern. Der p-Wert= 0,0389 der Varianzanalyse unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ knapp. Auch die p-Werte für den Vergleich von Montag gegenüber Donnerstag, Freitag und Samstag sind signifikant. Zufällige Unterschiede zwischen den Operationsdauern an den einzelnen Wochentagen sind somit unwahrscheinlich.

3.2.2.5 Analyse der Beziehung zwischen Störgrößen und dem Durchführen der Nierentransplantation an einem Wochenende

Das Empfängeralter war bei Nierentransplantationen an Wochenenden signifikant erhöht. (Siehe Tbl. 43)

Tabelle 43: Verteilung der Störfaktoren bei Nierentransplantationen am Wochenende

Einflussgröße Störgröße	Wochenendtag		p-Wert	Signifikanz	Test
	Wochenendtag	Wochentag			
Empfängerseitig					
Empfängeralter, Jahre	55,4 +- 12,6	52,2 +- 12,2	0,024	s	t-Test
Diabetes, %(n)	14,2% (17)	18,1% (44)	0,374	n	Fisher
Nikotin vor Tx, %(n)	25,5% (25)	18,8% (38)	0,226	n	Fisher
Nikotin nach Tx, %(n)	8,3% (7)	7,8% (14)	1,000	n	Fisher
Hypertonie, %(n)	94,2% (113)	94,2% (229)	1,000	n	Fisher
Spenderseitig					
Donoralter, Jahre	51,3 +- 18,8	51,3 +- 14,8	0,990	n	t-Test
Letzter Krea, mg/dl	1,12 +- 0,72	1,06 +- 0,67	0,703	n	u-Test
ECD, %(n)	39,2% (47)	30,9% (75)	0,126	n	Fisher
Übergeordnete Faktoren					
Kaltischämiezeit, Stunden	17,1 +- 6,2	18,2 +- 6,0	0,107	n	t-Test
Operationsdauer, Minuten	169 +- 46	164 +- 43	0,381	n	t-Test
Todesursache Spender			0,273	n	Fisher
zerebraler Tumor, %(n)	3,3% (4)	0,4% (1)			
zerebrale Hypoxie, %(n)	10,8% (13)	15,6% (38)			
Zerebrovask. Insult, %(n)	12,5% (15)	11,1% (27)			
intrakranielle Blutung, %(n)	52,5% (63)	52,7% (128)			
Hypox. + Blutung, %(n)	0,8% (1)	1,2% (3)			
Schädelhirntrauma, %(n)	20,0% (24)	18,9% (46)			

Signifikante Tests:

T-Test auf Abhängigkeit zwischen dem Empfängeralter und der Durchführung der Nierentransplantation an einem Wochenende:

Tabelle 44: Empfängeralter bei Nierentransplantationen am Wochenende

Wochenendtag	Anzahl	Empfängeralter in Jahren			
		Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Ja	120	55,4	12,5	23	77
Nein	243	52,2	12,2	25	76
Differenz		3,1	12,3		
Gesamt	363	53,3	12,4	23	77
Statistischer Test		p-Wert			
t-Test		0,0240			

Die Tabelle 44 zeigt, wie sich das Empfängeralter bei den Nierentransplantationen am Wochenende, den Transplantationen an den übrigen Wochentagen und bei allen Nierentransplantationen kumuliert verhält. Die Einheit für das Empfängeralter beträgt Jahre. Zusätzlich ist die Anzahl der Fälle pro Gruppe („Anzahl“) und die mittlere Differenz („Mittelwert“) samt Standardabweichung des Empfängeralters zwischen Nierentransplantationen am Wochenende und den übrigen Wochentagen angegeben („Differenz“). Unterhalb sind separat Testverfahren und p-Wert aufgeführt.

Bei Nierentransplantationen am Wochenende waren die Patienten mit durchschnittlich 55,4 Jahren ca. 3 Jahre älter als Patienten, die unter der Woche operiert wurden, mit durchschnittlich 52,2 Jahren. Der p-Wert= 0,0240 des t-Tests unterschreitet das Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ knapp. Ein zufällig erhöhtes Patientenalter am Wochenende ist somit unwahrscheinlich.

3.2.2.6 Analyse der Beziehung zwischen Störgrößen und dem Durchführen der Nierentransplantation an einem Feiertag

Die Störgrößen waren an Feiertagen nicht signifikant anders verteilt als an den übrigen Tagen des Jahres. (Siehe Tbl. 45)

Tabelle 45: Verteilung der Störfaktoren bei Nierentransplantationen an Feiertagen

Einflussgröße Störgröße	Feiertag		p-Wert	Signifikanz	Test
	Feiertag	kein Feiertag			
Empfängerseitig					
Empfängeralter, Jahre	56,8 +- 13,1	53,2 +- 12,4	0,361	n	t-Test
Diabetes, %(n)	20,0% (2)	16,7% (59)	0,678	n	Fisher
Nikotin vor Tx, %(n)	11,1% (1)	21,3% (62)	0,690	n	Fisher
Nikotin nach Tx, %(n)	0,0% (0)	8,2% (21)	1,000	n	Fisher
Hypertonie, %(n)	90,0% (9)	94,3% (333)	0,453	n	Fisher
Spenderseitig					
Donoralter, Jahre	55,2 +- 9,9	51,2 +- 16,3	0,439	n	t-Test
Letzter Krea, mg/dl	1,21 +- 0,71	1,08 +- 0,68	0,132	n	u-Test
ECD, %(n)	40,0% (4)	33,4% (118)	0,738	n	Fisher
Übergeordnete Faktoren					
Kaltischämiezeit, Stunden	16,1 +- 4,9	17,9 +- 6,3	0,384	n	t-Test
Operationsdauer, Minuten	187 +- 71	165 +- 43	0,353	n	t-Test
Todesursache Spender			0,405	n	Fisher
zerebraler Tumor, %(n)	0,0% (0)	1,4% (5)			
zerebrale Hypoxie, %(n)	0,0% (0)	14,5% (51)			
Zerebrovask. Insult, %(n)	30,0% (3)	11,1% (39)			
intrakranielle Blutung, %(n)	50,0% (5)	52,7% (186)			
Hypox. + Blutung, %(n)	0,0% (0)	1,1% (4)			
Schädelhirntrauma, %(n)	20,0% (2)	19,3% (68)			

3.2.2.7 Zusammenfassung der Störgrößenauswertung

Die folgenden Zusammenhänge waren statistisch signifikant:

1. Bei Auftreten einer chirurgischen Komplikation im Zusammenhang mit der Nierentransplantation war das Donoralter erhöht und die Operationsdauer verlängert. Unter den Todesursachen der Spender fanden sich bei Auftreten chirurgischer Komplikationen vermehrt intrakranielle Blutungen und zerebrovaskuläre Insulte.
2. Bei Nierentransplantationen am Übergang von Tag zu Nacht waren die Kaltischämiezeit und die Operationsdauer deutlich verlängert. Der Anteil an Expanded Criteria Donoren war jedoch deutlich kleiner. Am Übergang von Nacht zu Tag wiesen die Nierentransplantationen eine höhere Operationsdauer auf, die Kaltischämiezeit war gleichzeitig deutlich verkürzt.
3. Die Operationsdauer war an den Wochentagen Donnerstag, Freitag und Samstag am längsten. An Montagen war die Operationsdauer durchschnittlich am kürzesten.
4. Die Empfänger einer Nierenspende waren bei einer Nierentransplantation am Wochenende durchschnittlich um mehr als drei Jahre älter.

Eine mögliche Beeinflussung der Primärergebnisse durch die Störgrößen wird in der „Diskussion“ unter Berücksichtigung des medizinischen Kontextes diskutiert.

4 DISKUSSION

Die Diskussion unterteilt sich in mehrere Abschnitte. Im ersten Abschnitt werden die primären Ergebnisse und die Beeinflussung durch Störgrößen diskutiert. Im zweiten folgt die Diskussion sekundärer Ergebnisse. Im dritten Abschnitt wird der Studienaufbau kritisch hinterfragt. Im vierten Abschnitt werden Patientenkollektiv und Spenderkollektiv diskutiert. Abgeschlossen wird das Kapitel durch eine Schlussfolgerung.

4.1 Einfluss der Tageszeit der Nierentransplantation auf das Outcome

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der Tageszeit auf das früh postoperative Outcome sowie das Langzeitüberleben von Transplantat und Patient im Kontext der allgemeinen Studienlage diskutiert.

4.1.1 Outcome nach Nierentransplantation am Tag vs. in der Nacht

In der Nacht traten mit 38,2% prozentual mehr chirurgische Komplikationen auf als am Tag mit 28,4%. Das Signifikanzniveau wurde allerdings knapp verfehlt ($p=0,054$). Die Wundinfektzahl war mit 10 Fällen nachts signifikant erhöht ($p=0,018$). Eine Studie aus Bonn zeigte bei vergleichsweise kleinem Patientenkollektiv (Fallzahl=260) ebenfalls eine erhöhte chirurgische Komplikationsrate in der Nacht jedoch hauptsächlich aufgrund vaskulärer Komplikationen.³⁶ Die Vergleichsstudien aus den USA, den UK und Österreich zeigten keine signifikant tageszeitabhängige Erhöhung chirurgischer Komplikationen.³⁷⁻³⁹ Eine reelle Beeinflussung der chirurgischen Komplikationsrate durch die Tageszeit der Nierentransplantation bleibt fraglich. Möglicherweise spielen Deutschland spezifische Faktoren eine Rolle.

Die postoperative Nierenfunktion wurde sowohl in dieser als auch den Vergleichsstudien nicht signifikant durch die Tageszeit beeinflusst.^{38,39} Das geschätzte Transplantatüberleben war nach Nierentransplantationen in der Nacht mit 9,1 Jahren um mehr als 2 Jahre kürzer als am Tag mit 11,3 Jahren. Das Empfängerüberleben war ebenfalls um knapp ein Jahr verkürzt. Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Auch die Vergleichsstudien konnten bei einzelnen widersprüchlichen Ergebnissen kein signifikant schlechteres Transplant- oder Empfängerüberleben nach Transplantationen zu einer bestimmten Tageszeit nachweisen.^{35,36,38,39}

4.1.2 Outcome nach Nierentransplantation im Tagdienst vs. Nachtdienst

Die Abwandlung in Tagdienst von 8:00 bis 17:59 Uhr und Nachtdienst von 18:00 bis 7:59 Uhr sollte den klinischen Alltag besser abbilden. Für diesen Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich chirurgischer Komplikationen, Nierenfunktion sowie Empfänger- und Transplantatüberleben. Die Vergleichsstudien mit ähnlicher Zeitunterteilung wiesen ebenfalls keine Unterlegenheit einer Dienstzeit nach.^{37,39} Ein signifikanter Unterschied beim Outcome zwischen einer Transplantation in Nacht gegenüber am Tag wird somit unwahrscheinlicher.

4.1.3 Outcome nach Nierentransplantation an den Tag-Nacht-Übergängen

Das tendenziell etwas schlechtere Outcome nach Nierentransplantationen in der Nacht wurde größtenteils durch schlechtere Ergebnisse zum Ende der Nachtschicht, am Übergang von Nacht zu Tag verursacht. Die relative Zahl chirurgischer Komplikationen war mit 50% am Nacht-Tag-Übergang deutlich erhöht gegenüber 26-36% zu den anderen Tageszeiten, insbesondere aufgrund vermehrter Wundinfekte ($p=0,007$). Das Signifikanzniveau wurde allerdings aufgrund der niedrigen Gesamtzahl von 12 Komplikationen nicht unterschritten ($p=0,124$). Zusätzlich bestand am Übergang von Nacht zu Tag vermehrt die Notwendigkeit zur Durchführung mehrerer Dialysen in der ersten Woche postoperativ aufgrund einer schlechten Transplantatfunktion (DGF2: $p=0,002$). Die DGF1 Rate war nicht signifikant erhöht (DGF1: $p=0,12$). Transplantat- und Empfängerüberleben waren leicht (nicht signifikant) verkürzt. In der Vergleichsstudie von Shaw, Lonze et al. zeigte sich eine erhöhte Rate urologischer Komplikationen zwischen 3 und 6 Uhr morgens sowie eine leichte (nicht signifikante) Verschlechterung der früh postoperativen Nierenfunktion. Das Transplantat- und Empfängerüberleben waren nicht beeinflusst.³⁹ Eine, in anderen Fachrichtungen beschriebene, Beeinflussung der operativen Leistung durch Schlafmangel scheint möglich.^{69,70} Das Transplantat- und Empfängerüberleben wurden dadurch jedoch nicht signifikant beeinflusst.

4.1.4 Outcome nach Nierentransplantation an den Tag-Nacht-Übergängen nach Dienstzeit

Die modifizierte Auswertung nach Tagesdienst-Intervall und Nachtdienst-Intervall ergab keine neuen Erkenntnisse gegenüber Kapitel 4.1.3.

4.1.5 Einfluss von Störfaktoren auf die tageszeitabhängigen Ergebnisse

Das Patientenkollektiv zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Tageszeit der Nierentransplantation. Zu erwähnen ist jedoch ein um durchschnittlich 3 Jahre älteres Patientenkollektiv bei Transplantationen in der Nacht ($p=0,059$). Die Vergleichsstudien zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Empfängeralters.^{35,36,38,39} Es lassen sich zufällige Unterschiede annehmen. Das höhere Empfängeralter könnte jedoch das kürzere Empfängerüberleben in der Nacht erklären.

Die relative Zahl von „Expanded Criteria Donoren“ war in der Nacht, insbesondere in den frühen Morgenstunden, signifikant erhöht (p -Wert=0,03). Auch das Donoralter war entsprechend leicht, aber nicht signifikant, höher (p -Wert=0,109). Eine schlechtere Transplantatqualität birgt größere Risiken bei der Transplantation und könnte die erhöhte chirurgische Komplikationsrate und das kürzere Empfängerüberleben in der Nacht negativ beeinflusst haben. Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Nierentransplantatfunktion vor Explantation zeigten sich nicht. Eine Beeinflussung der beobachteten schlechteren früh postoperativen Nierenfunktion in der Nacht ist somit nicht anzunehmen. Die Todesursache der Nierenspende war nicht signifikant tageszeitabhängig.

Die Kaltischämiezeit war mit 15,5 Stunde bei Transplantationen in den frühen Morgenstunden signifikant verkürzt gegenüber dem Rest des Tages mit 17,2 bis 19,6

Stunden. In Hinblick auf Studien, die ein besseres Outcome bei niedrigeren Kaltischämiezeiten nachweisen^{38,58}, werden die primären Ergebnisse möglicherweise beeinflusst. Tageszeitabhängige Einflüsse in den frühen Morgenstunden, zum Ende der Nachtschicht könnten das Outcome stärker beeinflussen als angenommen.

Die Operationsdauer zeigt eine signifikant variierende Verteilung im Tagesverlauf. An den Übergängen von Tag zu Nacht (186min) und von Nacht zu Tag (172min) war sie verlängert. Die Abweichung ist möglicherweise zufällig und einer geringeren Fallzahl an den Tag-Nacht-Übergängen geschuldet. Eine verfälschende Beeinflussung der primären Endpunkte ist nicht zu erkennen. Auch Vergleichsstudien bieten hierfür keinen Anhalt.^{38,39}

4.1.6 Fazit Einfluss der Tageszeit auf das Outcome nach Nierentransplantation

Im Tag/Nacht Vergleich wurde keine eindeutige Beeinflussung des früh postoperativen Outcomes und des Langzeitüberlebens von Patienten und Transplantaten durch die Tageszeit der postmortalen Nierentransplantation nachgewiesen. Studien aus den USA³⁹, den UK³⁷ und Österreich³⁸ bestätigten die Ergebnisse.

Zu erwähnen sind jedoch ein schlechteres Outcome zum Ende der Nachtschicht in den frühen Morgenstunden. Die früh postoperative Nierenfunktion war signifikant schlechter. Die chirurgische Komplikationsrate insbesondere aufgrund von mehr Wundinfekten war erhöht. Das Transplantat- und Empfängerüberleben waren verkürzt. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund einer geringen Intervall-Fallzahl von 24 Transplantationen in den meisten Tests verfehlt. Tageszeitunabhängig könnten die Ergebnisse durch einen höheren Anteil „Expanded Criteria Donoren“ sowie ein höheres Empfänger- und Spenderalter bei Nierentransplantationen in den frühen Morgenstunden negativ beeinflusst worden sein. Eine deutlich kürzere Kaltischämiezeit in den frühen Morgenstunden, mit einem positiven Einfluss auf das Outcome^{38,58,71,72}, könnte andererseits signifikant tageszeitabhängige Einflüsse verbergen. Schlafmangel mit nachlassender Leistungsfähigkeit der Operateure zum Schichtende könnte in Anlehnung an die Studie von Banfi, Coletto et al. ursächlich sein.⁷³

4.2 Einfluss des Wochentages der Nierentransplantation auf das Outcome

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses des Wochentages auf das früh postoperative Outcome sowie das Langzeitüberleben von Transplantat und Patient im Kontext der allgemeinen Studienlage diskutiert.

4.2.1 Outcome nach Nierentransplantation an den einzelnen Tagen der Woche

Es gab einen signifikanten Unterschied (p-Wert=0,019) hinsichtlich des Auftretens von chirurgischen Komplikationen nach Nierentransplantation an den einzelnen Wochentagen. An Donnerstagen (39%), Freitagen (50%) und Samstagen (38%) war die chirurgische Komplikationsrate erhöht. Sonntags bis dienstags lag sie im Vergleich zwischen 25 und 28%. Mittwochs war sie mit unter 21% am geringsten. Die früh postoperative Nierenfunktion oder das Transplantat- und Empfängerüberleben wurden nicht signifikant beeinflusst. Einzelne Abweichungen scheinen zufällig und sind mitunter gegenläufig zum Auftreten chirurgischer Komplikationen. Die einzelnen Wo-

chentage wurden in keiner Vergleichsstudie separat auf ihr Outcome nach Nierentransplantation untersucht. Eine Studie aus Münster zeigte für das Wochenende beziehungsweise die Tage Samstag und Sonntag eine signifikant höhere chirurgische Komplikationsrate. Die Nierenfunktion sowie das Transplantat- und Empfängerüberleben blieben unbeeinflusst, ähnlich den Ergebnissen dieser Studie.⁴⁶ Eine ursächliche Subgruppe der chirurgischen Komplikationen konnte sowohl in dieser als auch der Vergleichsstudie nicht ausgemacht werden.⁴⁶ Eine reelles, tagesabhängiges Auftreten chirurgischer Komplikationen scheint möglich. Faktoren wie ein hohes Arbeitspensum mit zunehmender Erschöpfung und nachlassender Konzentrations- und Leistungsfähigkeit zum Ende der Arbeitswoche, wie in Studien beschrieben^{69,73,74}, könnten ursächlich sein. Transplantatfunktion und die Langzeitergebnisse scheinen jedoch unbeeinflusst. Eine zufällige Abweichung bei niedrigen Fallzahlen an den einzelnen Tagen scheint ebenfalls möglich.

4.2.2 Outcome nach Nierentransplantation am Wochenende

Am Wochenende zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich chirurgischer Komplikationen, der Nierenfunktion oder dem Transplantat- und Empfängerüberleben. Auch die Studie aus Münster, den UK, Italien, den USA und Australien zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des früh postoperativen und langfristigen Outcomes nach Nierentransplantation am Wochenende.⁴²⁻⁴⁶ In Münster wurde lediglich eine signifikant erhöhte chirurgische Komplikationsrate von 37,2% an Wochenendtagen gegenüber 27,6% an Wochentagen (p -Wert=0,016) beschrieben.⁴⁶ Somit sind keine wochenendabhängige Beeinflussung des Outcomes beziehungsweise kein sogenannter „Weekend Effect“ für Nierentransplantationen anzunehmen.

4.2.3 Outcome nach Nierentransplantation an gesetzlichen Feiertagen

Auch an Feiertagen als Extremsituation hinsichtlich verfügbarer personeller Ressourcen ließ sich keine signifikante negative Beeinflussung hinsichtlich chirurgischer Komplikationen, der Nierenfunktion oder dem Transplantat- und Empfängerüberleben feststellen. Eine Vergleichsstudie zur Untersuchung des Outcomes nach Nierentransplantationen an Feiertagen lag nicht vor. Die strukturierten Abläufe im Zusammenhang mit einer Nierentransplantation nach postmortalen Spende scheinen gegen etwaige personelle Engpasssituationen außerhalb der regulären Wochenarbeitszeiten resistent.

4.2.4 Einfluss von Störfaktoren auf die tagesabhängigen Ergebnisse

Das Patientenkollektiv ebenso wie das Spenderkollektiv zeigten keine signifikanten Unterschiede im Tagesvergleich. Auch die Kaltischämiezeit unterschied sich nicht signifikant tagesabhängig.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede ($p=0,039$) hinsichtlich der Operationsdauer an den einzelnen Wochentagen. An Donnerstagen, Freitagen und Samstagen ist die Operationsdauer durchschnittlich länger. Die Abweichungen ähneln dem Auftreten höherer chirurgischer Komplikationsraten an den beschriebenen Tagen. Einerseits könnte das Auftreten chirurgischer Komplikationen zu verlängerten Operationszeiten geführt haben. Andererseits könnten die längeren Operationszeiten auf eine komplexere, zeitaufwändigere Transplantation oder unerfahrenere Operateure hinweisen.

Eine tagesabhängig schlechtere Transplantatqualität lag jedoch nicht vor. Die Operationsdauer war im Studienvergleich allgemein eher kurz. Somit ist eine Beeinflussung der primären Ergebnisse durch tagesunabhängige Störgrößen unwahrscheinlich.

4.2.5 Fazit Einfluss des Wochentages auf das Outcome nach Nierentransplantation

Im Tagesvergleich zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von intra- oder postoperativen chirurgischen Komplikationen. Zum Ende der Arbeitswoche, an den Tagen Donnerstag, Freitag und Samstag war die chirurgische Komplikationsrate deutlich erhöht. Die Nierenfunktion sowie das Langzeitüberleben von Transplantaten und Patienten schienen unbeeinflusst. Ursächliche Störfaktoren ließen sich nicht identifizieren. Die Operationsdauer an den beschriebenen Tagen war am ehesten konsekutiv verlängert. Eine Vergleichsstudie aus Münster von Schütte-Nütgen, Thölking et al. wies ähnlich Ergebnisse für Wochenenden nach.⁴⁶ Als Ursache lässt sich eine nachlassende Konzentrations- und Leistungsfähigkeit der Operationsteams zum Ende der Arbeitswoche aufgrund eines hohen, im Wochenverlauf erbrachten, Arbeitspensums diskutieren. Vergleichsstudien, insbesondere die große Studie von Olds und Clarke aus den USA zeigten eine negative Beeinflussung von medizinischem Personal, insbesondere von Krankenschwestern.^{18,75}

Für Nierentransplantationen an Wochenenden und Feiertagen konnte keine Unterlegenheit hinsichtlich des Outcomes nachgewiesen werden. Ein „Wochenend-Effekt“, wie in anderen medizinischen Fachrichtungen beschrieben, ist für Nierentransplantationen somit nicht nachweisbar.³⁴ Die organisatorischen Abläufe rund um die Nierentransplantation scheinen tagesunabhängig gut strukturiert. Die Anwesenheit der adäquaten Expertise und Ressourcen schien jederzeit gesichert, sodass eine höhere Mortalität wie beispielsweise für Schlaganfälle, Myokardinfarkte oder Lungenarterienembolien an Wochenenden nicht bestand.^{30–32}

4.3 Auswertung der sekundären Ergebnisse

Die statistische Auswertung ergab einzelne signifikante Ergebnisse, die nicht in direktem Zusammenhang mit der Fragestellung stehen. Diese sekundären Ergebnisse werden im Folgenden diskutiert.

4.3.1 Tageszeitabhängig verkürzte Kaltischämiezeit

Die Kaltischämiezeit war bei Nierentransplantationen, die im Nachtdienst starteten und im regulären Tagdienst endeten deutlich kürzer als zu anderen Tageszeiten. Bei Transplantationen, die vor 20 Uhr starteten und nach 20 Uhr endeten, war die Kaltischämiezeit am längsten. Dies hatte möglicherweise organisatorische Ursachen hinsichtlich der Verfügbarkeit von Operationssälen und Operationsteams. Wenn ein Organ am Tag bei vollem Operationsplan verfügbar wurde, kam es zur Durchführung der Nierentransplantation bei Freiwerden von Operationskapazitäten nach Ende des regulären Operationsprogrammes. Dies konnte eine längere Kaltischämiezeit bedeuten. Wurde das Organ in den frühen Morgenstunden verfügbar, dann versuchte man die Transplantation bei guter Verfügbarkeit von OP-Sälen schnellstmöglich durchzuführen. Eine kürzere Kaltischämiezeit wurde erzielt.

4.3.2 Verlängerte Operationsdauer bei chirurgischen Komplikationen

Die Ergebnisse zeigten eine verlängerte Operationsdauer für Nierentransplantationen, die mit chirurgischen Komplikationen einhergingen. Daher zeigte sich auch eine längere Operationsdauer an Donnerstagen, Freitagen und Samstagen sowie bei Transplantationen am Übergang von Nacht zu Tagdienst. Die verlängerte Operationsdauer lässt sich am ehesten als Folge der chirurgischen Komplikationen deuten. Bei Auftreten einer intraoperativen chirurgischen Komplikation wurde Extrazeit zur Revision benötigt. Ob die Nierentransplantationen aufgrund schwierigerer Operationsbedingungen länger dauerten, lässt sich retrospektiv nicht evaluieren.

4.3.3 Tageszeitabhängig erhöhte „Expanded Criteria Donor“-Anzahl

Der prozentuale Anteil an „Expanded Criteria Donoren“ war bei Nierentransplantationen nach Todspende, die vor 20 Uhr begannen und nach 20 Uhr endeten, nur halb so groß wie zu den übrigen Tageszeiten. Eine Erklärung für diese Beobachtung konnten wir nicht finden. Es handelt sich am ehesten um eine zufällige Begebenheit.

4.3.4 Erhöhtes Patientenalter an Wochenenden

Die Patienten waren am Wochenende im Durchschnitt etwa 3 Jahre älter. Da Spender und Empfänger bei der Organvergabe durch Eurotransplant nach strikten Kriterien ausgewählt werden, handelt es sich am ehesten um eine zufällige Beobachtung. Die Vergabekriterien bevorzugen keine älteren Personen am Wochenende und geben keinen Anhalt für eine andere Erklärung.

4.3.5 Erhöhtes Donoralter bei chirurgischen Komplikationen

Beim Auftreten einer chirurgischen Komplikation im Rahmen der Nierentransplantation waren die Nierenspender im Durchschnitt 4 Jahre älter. Ursächlich könnte eine schlechtere Transplantatnieren-Qualität bei höherem Donoralter sein. Die Nierenfunktion und somit die Qualität der Niere nimmt bekanntlich mit zunehmendem Alter ab.⁷⁶ Außerdem nehmen arteriosklerotische Veränderungen der nierenversorgenden Gefäße zu. Dies wiederum könnte zu technisch anspruchsvolleren Transplantationen mit höherem Komplikationsrisiko geführt haben.

4.3.6 Unterschiede der Todesursache des Donors bei chirurgischen Komplikationen

Bei Nierentransplantationen mit chirurgischen Komplikationen kam die Spenderniere zu einem größeren Teil von Spendern, deren Todesursache eine intrakranielle Blutung oder ein zerebrovaskulärer Insult war. Dieses Phänomen lässt sich in Zusammenhang mit dem höheren Donoralter bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen erklären. Ursächlich liegen zerebrovaskulären Insulten sowie intrazerebralen Blutungen häufig eine Hypertonie sowie kardiovaskuläre Grunderkrankungen, Stoffwechselstörungen und die Einnahme von Blutverdünnern zugrunde.⁷⁷ Diese Vorerkrankungen und Therapiemaßnahmen lassen sich vermehrt in einem älteren Patientenkollektiv finden. Daher ist eine altersbedingte Verschiebung der Todesursachen anzunehmen. Das Alter und die damit verbundene schlechtere Organqualität der

Spendernieren wiederum erklären, wie in 4.3.5 beschrieben, die höhere chirurgische Komplikationsrate.

4.4 Methodenkritik

Trotz einer exakten Planung und sorgfältigen Durchführung muss das methodische Vorgehen während dieser Studie kritisch hinterfragt werden. Im folgenden Abschnitt werden mögliche Fehlerquellen aufgezeigt und diskutiert.

4.4.1 Kritische Betrachtung des Studienaufbaus

Im folgenden Abschnitt wird auf mögliche Fehlerquellen im Studienaufbau hingewiesen.

Es wurde ein retrospektives Studiendesign gewählt. In kurzer Zeit konnte so eine große Fallzahl auf Basis der vorhandenen Transplantationsakten erfasst und ausgewertet werden. Es ergaben sich jedoch klassische Fehlerquellen. Erstens gab es Schwierigkeiten bei der Datenbeschaffung. Ein Großteil der insbesondere älteren Daten lag nicht in digitalisierter Form vor. Die benötigten Daten wurden daher aus Archivakten, alten Arztbriefen und Operationsberichten gewonnen. Die Qualität der Informationen variierte teils deutlich. Abschließend konnten die benötigten Daten jedoch nahezu lückenlos erhoben werden. Zweitens arbeiteten parallel mehrerer Ärzte und Doktoranden über einen längeren Zeitraum an der Datenbank, in der die erhobenen Daten primär erfasst wurden. Die Daten könnten möglicherweise nicht nachvollziehbar verfälscht worden sein. Direkten Anhalt gab es dafür jedoch nicht.

Das monozentrische Studiendesign könnte ebenfalls zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben. Die Ergebnisse unterlagen den spezifischen Standortfaktoren, Strukturen, Herangehensweisen sowie Ausstattung des Klinikum Mannheims. Insbesondere die Leistungen und Fähigkeiten einzelner Operateure könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Der lange Beobachtungszeitraum reduzierte diesen möglichen Effekt. Vorteile des monozentrischen Studiendesigns waren die homogenere Datenlage und Datenerfassung. Der direkte Kontakt zum Transplantatbüro gewährleistete den Einschluss aller nierentransplantierten Patienten nach Todspende. Die Daten konnten von einer Person standardisiert erfasst werden. Die Nierenfunktionswerte wurden vom gleichen Labor ermittelt und die Operationen bzw. prä- und postoperative Betreuung folgten den gleichen Richtlinien.

Die Nierentransplantationen wurden in einem Zeitraum von 18 Jahren mit einer Datenerhebung bis 2,5 Jahren nach der letzten Transplantation erfasst. Es entstanden unterschiedlich lange Nachbeobachtungszeiten der einzelnen Patientenfälle. Das Überleben musste daher mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt werden. Daraus resultierte eine mögliche Verfälschung der Ergebnisse für das Transplantatüberleben und das Empfängerüberleben. Die Länge des Zeitraums und die Nachbeobachtung der letzten Transplantationsfälle über weitere 2,5 Jahre erhöhten die Genauigkeit der Schätzung. Die Verbesserung der Ergebnisse durch ein Abwarten des Transplantatversagens beziehungsweise des Todes der Patienten stand in keinem adäquaten Verhältnis zum zeitlichen Mehraufwand.

Die Fallzahl war angemessen groß, um eine gewisse Trennschärfe und Fehlersicherheit zu gewährleisten. Im Vergleich zu den multizentrischen Studien von Baid-Agrawal et al.⁴⁵ mit Patientenzahlen von 136.715 oder von Brunchot et al.³⁵ mit 4.519 Patienten ist die Aussagekraft jedoch begrenzt. Besonders bei der Untersuchung der Patienten unterteilt nach mehreren Merkmalsausprägungen und nach kleinteiligen Zeiträumen waren die Fallzahlen für einzelne Merkmalsausprägungen sehr gering. Dies wirkte sich wiederum auf die Signifikanz der Ergebnisse aus.

4.4.2 Kritische Betrachtung der statistischen Testverfahren

Die Wahl der Testverfahren erwies sich hinsichtlich des gewählten Studiendesign und der gewählten Fragestellung auf Abhängigkeit zwischen Tageszeit beziehungsweise Wochentag und Outcome nach Nierentransplantation als adäquat. Die Testverfahren erlaubten eine effiziente Berechnung und Auswertung der multiplen Testungen mittels des Statistik Programms SAS. Da bei Studienbeginn ein Beweis auf Abhängigkeit zwischen Tageszeit oder Wochentag und Outcome fehlte, erschien der Chi²-Test gegenüber dem Odds ratio-Test, der eine Abhängigkeit quantifiziert, als geeigneter.⁶⁵ Die in den meisten Testungen nicht nachweisbare Abhängigkeit unterstützt die Entscheidung, auch wenn sie den Vergleich mit mehreren Studien, die nur die Odds ratio angeben, erschwerte.⁷⁸ Der Fisher-Test lieferte exakte Ergebnisse trotz der teils niedrigen Fallzahlen einzelner Merkmalsausprägungen insbesondere an Feiertagen als auch bei der Unterteilung in Untergruppen für chirurgische Komplikationen. Die Kaplan-Meier-Methode stellte die gängige Methode zum Abschätzen von Transplantat- und Empfängerüberleben dar. Die hohe Anzahl noch funktionsfähiger Organe von bis zu 64% und lebenden Patienten von bis zu 74% zum Auswertungszeitpunkt machten die Ergebnisse jedoch ungenau. Zum Ausgleich wurde das 1-Jahres- und 5-Jahres-Überleben berechnet.

Aufgrund der Vielzahl durchgeführter statistischer Tests muss von einer Alphafehler-Kumulierung ausgegangen werden. Die allgemeine Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit steigt. (Der Alphafehler beschreibt ein fälschlicherweise als signifikant erscheinendes Testergebnis.)⁶⁷ Die signifikanten Ergebnisse, insbesondere bei knappem Unterschreiten des Signifikanzniveaus, waren genauestens im medizinischen Kontext zu hinterfragen.

4.5 Diskussion der erhobenen Größen und der deskriptiven Ergebnisse

Im Folgenden Abschnitt werden die Auswahl und die Verteilung der Einflussgrößen, Zielgrößen und Störgrößen im Vergleich mit aktuellen Studien diskutiert. Zusätzlich werden Patientenkollektive und Spenderkollektive verglichen. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien soll kritisch hinterfragt werden.

4.5.1 Einflussgrößen

Tageszeiten:

In Anlehnung an Studien aus Bonn, Österreich und den Niederlanden wurden Tag und Nacht von 8:00 Uhr bis 19:59 Uhr beziehungsweise von 20:00 Uhr bis 7:59 definiert. In Mannheim fanden mit 42% anteilig mehr Nierentransplantationen in der Nacht statt als in den Vergleichsstudien mit 30 – 36%.^{35,36,38} Außerdem fand eine

Unterteilung nach Tages- und Nachtdienst statt, ähnlich der Studie aus dem Vereinigten Königreich. Der Anteil an Nierentransplantationen, die außerhalb des Tagesdienstes stattfanden, ist mit 57% nahezu identisch.³⁷ Ergänzend wurden die Übergangszeiten zwischen Tag und Nacht beziehungsweise Tag- und Nachtdienst näher untersucht. Von einer weiteren Unterteilung in kürzere Zeitintervalle wurde hinsichtlich der Gefahr eines statistischen Fehlers bei niedrigen Fallzahlen abgesehen.

Wochentage:

Abweichend zur bisherigen Studienlage wurde das Wochenende von Beginn der Nacht, am Freitag um 20:00 Uhr bis zum Beginn des Tages, am Montag um 8:00 Uhr definiert. Die Vergleichsstudien definierten das Wochenende größtenteils als die Tage Samstag und Sonntag.⁴³⁻⁴⁶ Nur die Studie aus den Vereinigten Königreichen zählte den kompletten Freitag zum Wochenende.⁴² Die Entscheidung zu einer abweichenden Definition fiel aufgrund der genaueren Abbildung des klinischen Alltags im Uniklinikum Mannheim. 33% der Nierentransplantationen fanden am Wochenende statt. Unter Berücksichtigung der variierenden zeitlichen Definitionen ähnelt die Verteilung den Vergleichsstudien mit 16 – 40% Nierentransplantationen an Wochenenden.⁴²⁻⁴⁶ In Ergänzung zu den bisherigen Studien wurden die Wochentage im Einzelnen untersucht. Die geringere Zahl an Nierentransplantationen von 36 an Montagen gegenüber durchschnittlich 55 pro Tag wird als zufällig angenommen und zeigte keine klinische Relevanz. Die Auswertung von Nierentransplantationen an Feiertagen sollte den Effekt eines Wochenendtages im Extrembeispiel hinsichtlich personeller Ressourcen analysieren. Die Ergebnisse sind aufgrund der sehr geringen Fallzahl von 10 bedingt aussagekräftig.

4.5.2 Zielgrößen

Chirurgische Komplikationen:

Die chirurgische Komplikationsrate in Mannheim war mit 32,5% im Vergleich zu aktuellen Studien vergleichsweise hoch. Die Studien aus Bonn mit 9,1%³⁶ und den USA mit 11,6%³⁹ wiesen sehr niedrige Komplikationsraten auf. In Münster mit 30,4%⁴⁶ und in den UK mit 28,9%³⁷ war die chirurgische Komplikationsrate geringfügig geringer beziehungsweise vergleichbar. Ursächlich für die großen Differenzen sind mutmaßliche Unterschiede in der Definition. Die Studie aus Bonn setzte eine operative Revision nach Komplikation voraus, um sie als solche zu werten.³⁶ In der vorliegenden Studie wurden hingegen auch die nicht operativ revidierten chirurgischen Komplikationen miterfasst. Das Auftreten einer Lymphozele machte mit 41 Fällen einen großen Anteil der in dieser Studie aufgetretenen chirurgischen Komplikationen aus. In der Vergleichs-Studie aus den USA wurden diese nicht miterfasst.³⁹

Postoperative Nierenfunktion in Form von Delayed Graft Function:

Nach 31,1% der Nierentransplantationen trat eine postoperativ verzögerte Nierenfunktion mit Notwendigkeit einer Dialyse (DGF1) auf. In Vergleichsstudien zeigten sich ähnliche DGF-Raten.^{38,39,42,45} Die DGF 2 von 21,2% wurde in vergleichbaren Studien nicht erfasst.

Transplantatüberleben und Empfängerüberleben:

Das Transplantat- und Empfängerüberleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das mittlere Transplantatüberleben unter Einbeziehung der mit funktionsfähigem Organ verstorbenen Patienten war 10,9 Jahren länger als in der Studie von Baid-Agrawal et al. aus den USA mit 8,24 - 8,28 Jahre. Das 1-Jahres-

Überleben (88%) und 5-Jahres-Überleben (76%) der Transplantate ähnelte den Ergebnissen aus England und Österreich.^{38,42} Das geschätzte mittlere Empfängerüberleben von 13,2 Jahren war annähernd gleich mit der Studie von Baid-Agrawal et al.⁴⁵ Auch das 1-Jahres-Überleben (95%) und 5-Jahres-Überleben (89%) der Patienten war nahezu identisch zu Vergleichsstudien.^{38,42,79,80}

4.5.3 Patientenkollektiv

Die erhobenen Größen zur Beschreibung des Patientenkollektivs orientierten sich an großen Vergleichsstudien.^{35,44} Das mittlere Empfängeralter von 53 Jahren war vergleichbar mit den Studien aus Münster mit 56⁴⁶ und den USA mit 50 Jahren⁴⁵. Auch weitere Studien zeigten eine ähnliche Alterstruktur mit einem mittleren Alter um die 50 Jahre.^{35,36,39,43,44} Das Auftreten eines Diabetes Mellitus bei 17% der Empfänger stimmte mit der Studie aus den Niederlanden überein.³⁵ Die Studie aus Australien wies eine etwas geringere Zahlen von 14% auf. Möglicherweise liegen regionale Unterschiede in den Ernährungsgewohnheiten zu Grunde. Der Anteil an Transplantatempfängern mit einer Raucheranamnese vor (21%) und nach Nierentransplantation (8%) wird durch die Studien aus den Niederlanden mit 24%³⁵ und aus Australien mit 14-32% Rauchern⁴⁴ bestätigt. Trotz hoher Patientenzahlen mit fehlenden Informationen scheint der Prozentanteil stimmig. Präoperativ wiesen 94% der Transplantatempfänger eine arterielle Hypertonie auf. Ein Vergleich ist aufgrund fehlender Erhebung in den Vergleichsstudien nicht möglich. Die prozentuale Verteilung scheint hinsichtlich der Erhebung durch präoperativ ausgefüllte anästhesistische Aufklärungsbögen und unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes jedoch korrekt. In dieser Studie wurde auf eine Auswertung von Geschlecht als Störgröße verzichtet, da keine der Vergleichsstudien von einem verzerrenden Einfluss dieser Charakteristika berichtete. Der hohe Anteil männlicher Patienten (64%) bestätigte sich in den Vergleichsstudien.^{44,45}

4.5.4 Spenderkollektiv

Die erhobenen Größen zur Charakterisierung des Spenderkollektivs wurden in Anlehnung an die Studien von Baid-Agrawal et al. und Shaw et al. aus den USA erhoben.^{39,45} Abweichend wurde die Todesursache anstelle der Aufteilung in Spende nach Hirntod oder nach Herzversagen ausgewertet. Das mittlere Spenderalter war mit 51 Jahren deutlich höher als in den USA mit 44 Jahren³⁹ beziehungsweise 37 Jahren⁴⁵. In aktuellen Studien aus Deutschland und den Niederlanden waren die Spender ähnlich alt mit durchschnittlich 54 Jahren⁴⁶ und 48 Jahren³⁵. Regionale Unterschiede in der Verfügbarkeit und Vergabe von Nierentransplantaten sind als Ursache für die Divergenz anzunehmen. Die erhöhte ECD-Rate von 34% gegenüber den USA mit 16,4%⁴⁵ beziehungsweise 27,3%³⁹ unterstützt diese Annahme. Die Organqualität, gemessen durch den letzten Kreatininwert des Nierenspenders, zeigt sich mit 1,08 mg/dl dennoch gleichwertig gegenüber den USA mit 1,15 mg/dl.⁴⁵ Die Todesursachen sind in der erhobenen Form nicht vergleichbar mit der aktuellen Studienlage. Die Verteilung hinsichtlich der Todesursache der Spender ist jedoch unter klinischen Gesichtspunkten plausibel.

4.5.5 Allgemeine Störgrößen

Kaltischämiezeit:

Als in der Literatur anerkannter Einflussfaktor auf das Outcome nach Nierentransplantation gilt die Kaltischämiezeit. Das beste Outcome beziehungsweise das signifikant niedrigste Risiko für ein Transplantatversagen wurde für eine Kaltischämiezeit von unter 18 Stunden nachgewiesen.^{38,58} Die in dieser Studie beobachtete Kaltischämiezeit lag bei durchschnittlich 17,8 +/- 6,2 Stunden. Damit waren die dokumentierten Kaltischämiezeit vergleichsweise hoch, aber realistisch. Die großen Studien aus den Niederlanden (18 Stunden)³⁵ und den USA (19 Stunden)⁴⁵ wiesen ähnlich hohe Kaltischämiezeiten auf. In einigen deutschen Studien war sie mit 14 Stunden in Bonn³⁶ und 11 Stunden in Münster⁴⁶ kürzer. Mutmaßlich sind regionale Unterschiede bei der Verfügbarkeit von Organen und längere Transportwege ursächlich.

Operationsdauer:

Die durchschnittliche Operationszeit betrug in dieser Studie 166 Minuten. Im Vergleich zu den Studien aus Österreich (180 min)³⁸ und den USA (186 min)³⁹ war die Operationsdauer kurz. Erfahrene Operationsteams, routinierte Abläufe und eine gute medizinische Ausstattung in unmittelbarem Zusammenhang mit der Nierentransplantation können angenommen werden.

4.5.6 Zusammenfassung erhobene Größen und deskriptive Ergebnisse

Zusammengefasst orientierte sich die Auswahl der erhobenen Größen an den genannten Vergleichsstudien. Für die meisten Größen gelang eine lückenlose Datenerhebung. Lediglich die Raucheranamnese war in multiplen Fällen unvollständig. Die geringe Fallzahl von 10 an Feiertagen ist als mögliche Fehlerquelle zu beachten. Die im internationalen Vergleich hohe chirurgische Komplikationsrate dieser Studie ist methodisch bedingt und nicht auf medizinische Ursachen zurückzuführen. Das Patientenkollektiv war in Hinblick auf die wesentlichen Charakteristika mit dem Patientenkollektiv in den ausgewerteten internationalen Studien vergleichbar. Eine repräsentative Studienkohorte kann angenommen werden. Lediglich regionale Unterschiede hinsichtlich des Vorliegens eines Diabetes Mellitus Typ 2, möglicherweise aufgrund unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten, waren festzustellen. Die Nierenspende waren im außereuropäischen Vergleich etwas älter und kränker, die Funktion der Transplantatnieren zum Entnahmezeitpunkt war aber nicht unterlegen. Die Operationszeiten und Kaltischämiezeiten wiesen im Vergleich auf routinierte Abläufe und erfahrene Operationsteams hin.

4.6 Schlussfolgerung

4.6.1 Einfluss der Tageszeit der Nierentransplantation

Abschließend konnte keine eindeutige Abhängigkeit zwischen Tageszeit und postoperativem Outcome nach Nierentransplantation festgestellt werden. Eine tageszeitabhängige Anpassung des Operationszeitpunktes bei Nierentransplantationen nach postmortaler Spende ist somit nicht zu empfehlen. Die Nierentransplantation scheint hinsichtlich der in Studien aus anderen Fachrichtungen beschriebenen negativen Einflüsse der Tageszeit auf das Outcome weitestgehend resistent.^{20,22} Das primäre Ziel bei der Auswahl des Transplantationszeitpunktes sollte die Reduktion der Kaltischämiezeit unter Berücksichtigung der Operationskapazitäten darstellen, um eine Verkürzung von Transplantatüberleben sowie Patientenüberleben, wie bei Debout et al beschrieben, zu minimieren.⁵⁷ Das bei Opelz und Döhler nachgewiesene höhere Risiko eines Transplantatversagens bei einer Kaltischämiezeit von größer 18 Stunden gilt es zu vermeiden.⁵⁸

Es zeigten sich schlechtere Ergebnisse zum Ende der Nachtschicht in den frühen Morgenstunden hinsichtlich chirurgischer Komplikationen, postoperativer Transplantatfunktion sowie Transplantat- und Empfängerüberleben. Das Signifikanzniveau wurde aufgrund einer geringen Intervall-Fallzahl von 24 Transplantationen verfehlt. Signifikante Unterschiede hinsichtlich Empfängeralter, Spenderalter, ECD-Rate und Kaltischämiezeit könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Eine tageszeitabhängige Beeinflussung durch Schlafmangel in Anlehnung an die Studien von Pilcher et al. und Banfi, Coletto et al. bleibt fraglich.^{73,81}

4.6.2 Einfluss des Wochentages der Nierentransplantation

Es konnte keine signifikante Beeinflussung des Outcomes in Form der frühpostoperativen Nierenfunktion und des Transplantat- und Empfängerüberlebens durch den Tag der Nierentransplantation nachgewiesen werden. Der sogenannte „Wochenendeffekt“ bleibt aus. Die meisten internationalen Vergleichsstudien beschrieben ähnliche Ergebnisse.⁴²⁻⁴⁶ Eine generelle Berücksichtigung des Wochentages bei der Planung einer Nierentransplantation nach postmortaler Spende ist nicht zu empfehlen und im klinischen Alltag auch nicht umsetzbar. Möglicherweise könnten die strukturierten Abläufe rund um die Nierentransplantation aber als Vorbild für andere Fachrichtungen dienen, um die erhöhte Mortalität an Wochenenden zu minimieren.^{30-32,34}

Zu erwähnen bleibt eine isoliert, signifikant erhöhte chirurgische Komplikationsrate an den Tagen Donnerstag, Freitag und Samstag. Ursächlich könnte eine nachlassende Konzentrations- und Leistungsfähigkeit der Operationsteams zum Ende der Arbeitswoche aufgrund eines hohen im Wochenverlauf erbrachten Arbeitspensums wie bei Olds und Clarke sein.⁷⁵ Die Überprüfung dieser Theorie würde einer Evaluation der wöchentlichen Arbeitsstunden der Operationsteams bedürfen. Möglicherweise lässt sich in Anlehnung an die Studie von Landrigan et al. eine Reduktion der chirurgischen Komplikationen zum Ende der Woche durch eine Verringerung der Wochenarbeitsstunden erreichen.⁸²

5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

In unterschiedlichen medizinischen Fachrichtungen wird von einem schlechteren Outcome nach Operationen in der Nacht oder am Wochenende berichtet. Für die Nierentransplantation wiesen internationale Studien keine eindeutige Unterlegenheit einer Tageszeit oder des Wochenendes nach. In Deutschland wurde allerdings in zwei kleineren Studien von vermehrten chirurgischen Komplikationen in der Nacht und am Wochenende berichtet. Ein tageszeit- und tagesabhängig schlechteres Outcome aufgrund lokaler Einflussfaktoren in Deutschland wurde vermutet.

Zielsetzung

Der Einfluss von Tageszeit und Wochentag auf die Ergebnisse der Nierentransplantation nach Todspende am Universitätsklinikum Mannheim wurde hinsichtlich kurzfristigem und langfristigem Outcome untersucht.

Methodik

Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie am Universitätsklinikum Mannheim unter Einschluss von 363 Nierentransplantationen nach postmortalen Spenden zwischen Januar 1997 und Januar 2015 durchgeführt.

Als Endpunkte wurden die chirurgischen Komplikationen, die frühpostoperative Nierenfunktion sowie das Transplantat- und Empfängerüberleben gewählt.

Untersucht wurde der Einfluss der Tageszeit im Vergleich zwischen Nacht und Tag, Tagdienst und Nachtdienst sowie in Zeitintervallen. Der Einfluss des Tages wurde durch den Vergleich der einzelnen Wochentage zueinander und die Auswertung nach Wochenendtagen und Feiertagen überprüft.

Das Patienten- und Spenderkollektiv wurde durch repräsentative Größen charakterisiert und ebenso wie Kaltischämiezeit und Operationsdauer auf eine Beeinflussung der primären Ergebnisse untersucht.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Chi²-Tests und des Fisher-Tests bei nominalskalierten Größen. Transplantat- und Empfängerüberleben wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und mit dem Logrank-Test ausgewertet. Für verhältnisskalierte Größen wurden der t-Test, u-Test, Kruskal-Wallis-Test oder die Varianzanalyse durchgeführt.

Ergebnisse und Diskussion

Im Tag-Nacht-Vergleich zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich chirurgischer Komplikationen, frühpostoperativer Nierenfunktion sowie Transplantat- und Empfängerüberleben. Auffällig waren schlechtere Ergebnisse zum Ende der Nachtschicht hinsichtlich chirurgischer Komplikationen, postoperativer Transplantatfunktion sowie Transplantat- und Empfängerüberleben. Das Signifikanzniveau wurde aber aufgrund einer geringen Intervall-Fallzahl von 24 Transplantationen verfehlt. Signifikante Unterschiede hinsichtlich Empfängeralter, Spenderalter, ECD-Rate und Kaltischämiezeit könnten die Ergebnisse beeinflusst haben. Eine tageszeitabhängige Beeinflussung durch Schlafmangel bleibt fraglich.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tagen der Nierentransplantationen und der frühpostoperativen Nierenfunktion sowie des Transplantat- und Empfängerüberlebens festgestellt werden. Der in anderen Fachrichtungen beschriebene „Wochenendeffekt“ blieb aus. Zu erwähnen bleibt das signifikant vermehrte Auftreten chirurgischer Komplikationen an den Tagen Donnerstag, Freitag und Samstag. Zugrundeliegende tagesunabhängige Störfaktoren konnten nicht identifiziert werden. Die Operationsdauer war konsekutiv verlängert. Eine nachlassende Konzentrations- und Leistungsfähigkeit aufgrund des im Wochenverlauf erbrachten Arbeitspensums wurde diskutiert. Zur weiteren Evaluation bedürfte es der Untersuchung der geleisteten Arbeitsstunden.

Schlussfolgerung

Es wurde kein eindeutiger Einfluss von Tageszeit und Wochentag auf das Outcome nach Nierentransplantation mit postmortalen Spenden nachgewiesen. Weiterhin sollte der schnellstmögliche Transplantationszeitpunkt unter Berücksichtigung verfügbarer operativer Kapazitäten und einer maximalen Reduktion der Kaltischämiezeit gewählt werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Schlich T: *Die Erfindung der Organtransplantation: Erfolg und Scheitern des chirurgischen Organersatzes (1880 - 1930)*. Zugl.: Freiburg (Breisgau), Univ., Habil.-Schr., 1997, Frankfurt/Main, Campus-Verl., 1998
2. Wolff T, Stierli P, Gürke L: Nierentransplantation. *Gefäßchirurgie* 19(8): 743–52, 2014
3. Maibaum M: *Die Geschichte der Nierentransplantation*. Inaugural - Dissertation, Münster, 2002
4. Bundestag, Bundesrat: *Gesetz über die Spende, Entnahme und Übertragung von Organen und Geweben (Transplantationsgesetz - TPG): TPG*, 2021
5. DSO DSO: *Leitfaden für die Organspende*, 4th ed., Frankfurt am Main, Deutsche Stiftung Organtransplantation, 2016
6. Eurotransplant Foundation: Eurotransplant Manual. Eurotransplant Foundation
7. Hautmann R, Gschwend JE: *Urologie*, 5th ed., Berlin, Springer, 2014
8. Beimler J, Zeier M, Morath C: Meldung von Patienten zur Transplantation. *Nephrologie* 7(2): 104–13, 2012
9. Werner W, Zermann D-H, Schubert J: Chirurgisch-technische Aspekte der Nierentransplantation. *Der Urologe. Ausg. A* 42(3): 328–37, 2003
10. Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W: *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie*, 3rd ed., Berlin, Springer, 2014
11. Schwenk W, Spies C, Müller JM: *Fast Track in der operativen Medizin*, 1st ed., s.l., Springer-Verlag, 2009
12. Steinbeck G, Brandt T, Göke B, Greten N, Hiddemann W (eds): *Therapie innerer Krankheiten*, 11th ed., Berlin, Heidelberg, Springer Medizin Verlag, 2005
13. Krämer BK, Benck U, Schnülle P, Krüger B: Stand der Nierentransplantation im Jahr 2012. *Nephrologie* 7(2): 163–74, 2012
14. Michels G, Schneider T: *Klinikmanual Innere Medizin*, Heidelberg, Springer, 2010
15. The European Parliament and the Council of the European Union: Directive 2010/45/EU of the European Parliament and of the Council of 7 July 2010 on standards of quality and safety of human organs intended for transplantation
16. Haller H, Richter N, Bröcker V, Gwinner W, Gueler F, Schwarz A: Aktuelle Probleme der Nierentransplantation. *Der Internist* 50(5): 523–35, 2009
17. Cordova PB de, Bradford MA, Stone PW: Increased errors and decreased performance at night: A systematic review of the evidence concerning shift work and quality. *Work (Reading, Mass.)* 53(4): 825–34, 2016
18. Dall'Ora C, Ball J, Recio-Saucedo A, Griffiths P: Characteristics of shift work and their impact on employee performance and wellbeing: A literature review. *International journal of nursing studies* 57: 12–27, 2016
19. Lee K-T, Mun G-H: Is after-hours free-flap surgery associated with adverse outcomes? *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery JPRAS* 66(4): 460–6, 2013
20. Halvachizadeh S, Teuber H, Cinelli P, Allemann F, Pape H-C, Neuhaus V: Does the time of day in orthopedic trauma surgery affect mortality and complication rates? *Patient safety in surgery* 13: 8, 2019
21. Kelz RR, Freeman KM, Hosokawa PW, Asch DA, Spitz FR, Moskowitz M, Henderson WG, Mitchell ME, Itani KMF: Time of day is associated with postoperative morbidity: an analysis of the national surgical quality improvement program data. *Annals of surgery* 247(3): 544–52, 2008

22. Kelz RR, Tran TT, Hosokawa P, Henderson W, Paulson EC, Spitz F, Hamilton BH, Hall BL: Time-of-day effects on surgical outcomes in the private sector: a retrospective cohort study. *Journal of the American College of Surgeons* 209(4): 434-445.e2, 2009
23. Linzey JR, Burke JF, Sabbagh MA, Sullivan S, Thompson BG, Muraszko KM, Pandey AS: The Effect of Surgical Start Time on Complications Associated With Neurological Surgeries. *Neurosurgery* 83(3): 501-7, 2018
24. Yang N, Elmatite WM, Elgallad A, Gajdos C, Pourafkari L, Nader ND: Patient outcomes related to the daytime versus after-hours surgery: A meta-analysis. *Journal of clinical anesthesia* 54: 13-8, 2018
25. Asfour L, Asfour V, McCormack D, Attia R: In surgeons performing cardiothoracic surgery is sleep deprivation significant in its impact on morbidity or mortality? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 19(3): 479-87, 2014
26. Lockley SW, Cronin JW, Evans EE, Cade BE, Lee CJ, Landrigan CP, Rothschild JM, Katz JT, Lilly CM, Stone PH, Aeschbach D, Czeisler CA: Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. *The New England journal of medicine* 351(18): 1829-37, 2004
27. Shah AP, French WJ: Physicians ... wake up! *JACC. Cardiovascular interventions* 1(6): 689-91, 2008
28. Sikder S, Tuwairqi K, Selter J: Assessment of surgeon fatigue by surgical simulators. *OAS*: 43, 2015
29. Sayari AJ, Tashiro J, Wang B, Perez EA, Lasko DS, Sola JE: Weekday vs. weekend repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *Journal of pediatric surgery* 51(5): 739-42, 2016
30. Bell CM, Redelmeier DA: Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. *The New England journal of medicine* 345(9): 663-8, 2001
31. Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V: Weekends: a dangerous time for having a stroke? *Stroke* 38(4): 1211-5, 2007
32. Kumar G, Deshmukh A, Sakhuja A, Taneja A, Kumar N, Jacobs E, Nanchal R: Acute myocardial infarction: a national analysis of the weekend effect over time. *Journal of the American College of Cardiology* 65(2): 217-8, 2015
33. Nanchal R, Kumar G, Taneja A, Patel J, Deshmukh A, Tarima S, Jacobs ER, Whittle J: Pulmonary embolism: the weekend effect. *Chest* 142(3): 690-6, 2012
34. Zapf MAC, Kothari AN, Markossian T, Gupta GN, Blackwell RH, Wai PY, Weber CE, Driver J, Kuo PC: The "weekend effect" in urgent general operative procedures. *Surgery* 158(2): 508-14, 2015
35. Brunschot DMDÖ-v, Hoitsma AJ, van der Jagt MFP, d'Ancona FC, Donders RART, van Laarhoven CJHM, Hilbrands LB, Warlé MC: Nighttime kidney transplantation is associated with less pure technical graft failure. *World journal of urology* 34(7): 955-61, 2016
36. Fechner G, Pezold C, Hauser S, Gerhardt T, Müller SC: Kidney's nightshift, kidney's nightmare? Comparison of daylight and nighttime kidney transplantation: impact on complications and graft survival. *Transplantation proceedings* 40(5): 1341-4, 2008
37. Seow Y-Y, Alkari B, Dyer P, Riad H: COLD ISCHEMIA TIME, SURGEON, TIME OF DAY, AND SURGICAL COMPLICATIONS. *Transplantation* 77(9): 1386-9, 2004
38. Kienzl-Wagner K, Schneiderbauer S, Bösmüller C, Schneeberger S, Pratschke J, Ollinger R: Nighttime procedures are not associated with adverse outcomes in

- kidney transplantation. *Transplant international official journal of the European Society for Organ Transplantation* 26(9): 879–85, 2013
39. Shaw TM, Lonze BE, Feyssa EL, Segev DL, May N, Parsikia A, Campos S, Khanmoradi K, Zaki RF, Ortiz JA: Operative start times and complications after kidney transplantation. *Clinical transplantation* 26(3): E177-83, 2012
 40. Manfredini R, Gallerani M, Giorgi AD, Tiseo R, Lamberti N, Manfredini F, Forcellini S, Storari A, La Manna G, Fabbian F: Renal Transplantation and Outcome. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif.)* 26(4): 397–8, 2016
 41. Boer J de, van der Bogt K, Putter H, Ooms-de Vries K, Haase-Kromwijk B, Pol R, Jonge J de, Dejong K, Nijboer M, van der Vliet D, Braat D: Surgical quality in organ procurement during day and night: an analysis of quality forms. *BMJ open* 8(11): e022182, 2018
 42. Anderson BM, Mytton JL, Evison F, Ferro CJ, Sharif A: Outcomes After Weekend Admission for Deceased Donor Kidney Transplantation: A Population Cohort Study. *Transplantation* 101(9): 2244–52, 2017
 43. Manfredini R, Gallerani M, Giorgi AD, Boari B, Lamberti N, Manfredini F, Storari A, La Manna G, Fabbian F: Lack of a "Weekend Effect" for Renal Transplant Recipients. *Angiology* 68(4): 366–73, 2017
 44. Lim WH, Coates PT, Russ GR, Russell C, He B, Jaques B, Pleass H, Chapman JR, Wong G: Weekend effect on early allograft outcome after kidney transplantation- a multi-centre cohort study. *Transplant international official journal of the European Society for Organ Transplantation*, 2018
 45. Baid-Agrawal S, Martus P, Feldman H, Kramer H: Weekend versus weekday transplant surgery and outcomes after kidney transplantation in the USA: a retrospective national database analysis. *BMJ open* 6(4): e010482, 2016
 46. Schütte-Nütgen K, Thölking G, Dahmen M, Becker F, Kebschull L, Schmidt R, Pavenstädt H, Suwelack B, Reuter S: Is there a "weekend effect" in kidney transplantation? *PloS one* 12(12): e0190227, 2017
 47. Mohan S, Foley K, Chiles MC, Dube GK, Patzer RE, Pastan SO, Crew RJ, Cohen DJ, Ratner LE: The weekend effect alters the procurement and discard rates of deceased donor kidneys in the United States. *Kidney international* 90(1): 157–63, 2016
 48. Dolgin NH, Martins PNA, Adler JT, Bozorgzadeh A: 'Weekend Bias' Increases Likelihood of Donor Organ Discard: A National Analysis. *Journal of the American College of Surgeons* 223(4): e189, 2016
 49. Böhning D: *Allgemeine Epidemiologie und ihre methodischen Grundlagen*, Berlin/Boston, De Gruyter Oldenbourg, 1998
 50. Herkner H, Müllner M: *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Grundlagen, Interpretation und Umsetzung: Evidence Based Medicine*, Vienna, Springer-Verlag Vienna, 2011
 51. Humar A, Matas AJ: Surgical complications after kidney transplantation. *Seminars in dialysis* 18(6): 505–10, 2005
 52. Microsoft Corporation: *Microsoft Access*, USA, Redmond WA 98052-6399 USA
 53. Schnuelle P, Mundt HM, Druschler F, Schmitt WH, Yard BA, Krämer BK, Benck U: Impact of spontaneous donor hypothermia on graft outcomes after kidney transplantation. *American journal of transplantation official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 18(3): 704–14, 2018
 54. Benck U, Schnuelle P, Krüger B, Nowak K, Riester T, Mundt H, Lutz N, Jung M, Birck R, Krämer BK, Schmitt WH: Excellent graft and patient survival after renal

- transplantation from donors after brain death with acute kidney injury: a case–control study. *Int Urol Nephrol* 47(12): 2039–46, 2015
55. Foundation EI: Deutschland | Eurotransplant. Available at http://www.eurotransplant.org/cms/index.php?page=pat_germany. Accessed April 2019
 56. Robert A. Metzgera et al.: Expanded criteria donors for kidney transplantation. *American journal of tTransplantation* 2003(3): 114–25, 2003
 57. Debout A, Foucher Y, Trébern-Launay K, Legendre C, Kreis H, Mourad G, Garrigue V, Morelon E, Buron F, Rostaing L, Kamar N, Kessler M, Ladrière M, Poignas A, Bliidi A, Soullillou J-P, Giral M, Dantan E: Each additional hour of cold ischemia time significantly increases the risk of graft failure and mortality following renal transplantation. *Kidney international* 87(2): 343–9, 2015
 58. Opelz G, Döhler B: Multicenter analysis of kidney preservation. *Transplantation* 83(3): 247–53, 2007
 59. van der Vliet JA, Warlé MC: The need to reduce cold ischemia time in kidney transplantation. *Current opinion in organ transplantation* 18(2): 174–8, 2013
 60. van der Vliet JA, Warlé MC, Cheung CLS, Teerenstra S, Hoitsma AJ: Influence of prolonged cold ischemia in renal transplantation. *Clinical transplantation* 25(6): E612-6, 2011
 61. National Cancer Institute: NCI Dictionary of Cancer Terms. Available at <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/cold-ischemia-time>. Accessed June 2019
 62. SAS Institute GmbH: SAS, Deutschland, In der Neckarhelle 162 Heidelberg Deutschland
 63. Spriestersbach A, Röhrig B, Du Prel J-B, Gerhold-Ay A, Blettner M: Descriptive statistics: the specification of statistical measures and their presentation in tables and graphs. Part 7 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Arzteblatt international* 106(36): 578–83, 2009
 64. Kreienbrock L, Pigeot I, Ahrens W: *Epidemiologische Methoden*, 5th ed., Heidelberg, Spektrum Akademischer Verlag, 2012
 65. Weiß C: *Basiswissen Medizinische Statistik*, 6th ed., Berlin, Springer, 2013
 66. Gaus W, Muche R: *Medizinische Statistik: Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe*, Stuttgart, Schattauer, 2014
 67. Schumacher M, Schulgen G: *Methodik klinischer Studien: Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung*, 3rd ed., Berlin, Springer, 2009
 68. Zwiener I, Blettner M, Hommel G: Survival Analysis. *Deutsches Aerzteblatt Online*, 2011
 69. Dawson D, Reid K: Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 388(6639): 235, 1997
 70. Privette AR, Shackford SR, Osler T, Ratliff J, Sartorelli K, Hebert JC: Implementation of resident work hour restrictions is associated with a reduction in mortality and provider-related complications on the surgical service: a concurrent analysis of 14,610 patients. *Annals of surgery* 250(2): 316–21, 2009
 71. Domínguez J, Lira F, Troncoso P, Aravena C, Ortiz M, Gonzalez R: Factors that predict duration of delayed graft function in cadaveric kidney transplantation. *Transplantation proceedings* 41(6): 2668–9, 2009
 72. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G: Delayed graft function in kidney transplantation. *The Lancet* 364(9447): 1814–27, 2004
 73. Banfi T, Coletto E, d'Ascanio P, Dario P, Menciasci A, Faraguna U, Ciuti G: Effects of Sleep Deprivation on Surgeons Dexterity. *Frontiers in neurology* 10: 595, 2019

74. Bernstein M, Etchells EE: Does reducing interns' work hours reduce the rate of medical errors? *CMAJ Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 172(4): 474, 2005
75. Olds DM, Clarke SP: The effect of work hours on adverse events and errors in health care. *Journal of safety research* 41(2): 153–62, 2010
76. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (eds): *Physiologie des Menschen: Mit Patho-physiologie mit Online-Repetitorium*, 31st ed., Berlin, Springer, 2017
77. Kammermeier S: *Last Minute Neurologie*, München, Urban & Fischer, Elsevier, 2012
78. Hendrikx J, van Raemdonck D, Pirenne J, Fieuws S, Rex S: Outcome of transplantation performed outside the regular working hours: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Transplantation reviews (Orlando, Fla.)* 32(3): 168–77, 2018
79. Kunzendorf U, Heemann U: Nierentransplantation. *Nephrologe* 8(3): 205–7, 2013
80. Woo YM, Jardine AG, Clark AF, MacGregor MS, Bowman AW, Macpherson SG, Briggs JD, Junor BJ, McMillan MA, Rodger RS: Early graft function and patient survival following cadaveric renal transplantation. *Kidney international* 55(2): 692–9, 1999
81. Pilcher JJ, Huffcutt AI: Effects of sleep deprivation on performance: a meta-analysis. *Sleep* 19(4): 318–26, 1996
82. Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, Kaushal R, Burdick E, Katz JT, Lilly CM, Stone PH, Lockley SW, Bates DW, Czeisler CA: Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *The New England journal of medicine* 351(18): 1838–48, 2004

7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Tabelle 1: Testmatrix Beeinflussung Zielgröße durch Einflussgröße	14
Tabelle 2: Testmatrix Beeinflussung Zielgröße bzw. Einflussgröße durch Störgröße	14
Tabelle 3: Charakteristika Patientenkollektiv	16
Tabelle 4: Charakteristika Spenderkollektiv	17
Tabelle 5: Beginn der Nierentransplantation am Tag vs. Nacht.....	17
Tabelle 6: Tagesintervall der Nierentransplantation	18
Tabelle 7: Beginn der Nierentransplantation im Tagdienst vs. Nachtdienst.....	18
Tabelle 8: Dienstintervall der Nierentransplantation	18
Tabelle 9: Wochentag der Nierentransplantation.....	19
Tabelle 10: Nierentransplantation am Wochenende	19
Tabelle 11: Nierentransplantation am Feiertag.....	19
Tabelle 12: Auftreten einer chirurgischen Komplikation.....	20
Tabelle 13: Auftreten einer Delayed Graft Function.....	20
Tabelle 14: Transplantatüberleben	21
Tabelle 15: Empfängerüberleben	22
Tabelle 16: Kaltischämiezeit	22
Tabelle 17: Operationsdauer	23
Tabelle 18: Outcome nach Beginn der Nierentransplantation am Tag vs. in der Nacht	24
Tabelle 19: Wundinfekte nach Beginn der Nierentransplantation am Tag vs. in der Nacht	26
Tabelle 20: Outcome nach Nierentransplantation in den definierten Tagesintervallen	27
Tabelle 21: Wundinfekte nach Nierentransplantation in den definierten Tagesintervallen.....	28
Tabelle 22: DGF2 nach Nierentransplantation in den definierten Tagesintervallen ..	29
Tabelle 23: Outcome nach Beginn der Nierentransplantation im Tagdienst vs. im Nachtdienst.....	30
Tabelle 24: Outcome nach Nierentransplantation in den definierten Dienstintervallen	32
Tabelle 25: Wundinfekte nach Nierentransplantation in den definierten Dienstintervallen.....	33
Tabelle 26: DGF2 nach Nierentransplantation in den definierten Dienstintervallen ..	34
Tabelle 27: Outcome nach Wochentag der Nierentransplantation	35
Tabelle 28: chirurgische Komplikationen nach den Wochentagen der Nierentransplantation	36
Tabelle 29: Outcome nach Nierentransplantation an Wochenenden.....	37
Tabelle 30: Outcome nach Nierentransplantation an Feiertagen.....	39
Tabelle 31: Verteilung der Störfaktoren bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen	42
Tabelle 32: Donoralter bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen	43
Tabelle 33: Operationsdauer bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen.....	43
Tabelle 34: Todesursache bei Auftreten von chirurgischen Komplikationen	44
Tabelle 35: Verteilung der Störfaktoren in den definierten Tagesintervallen.....	45
Tabelle 36: Anzahl an ECD bei Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen.....	45

Tabelle 37: Kaltischämiezeit bei Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen.....	46
Tabelle 38: Operationsdauer bei Nierentransplantationen in den definierten Tagesintervallen.....	47
Tabelle 39: Verteilung der Störfaktoren in den definierten Dienstintervallen	48
Tabelle 40: Kaltischämiezeit bei Nierentransplantationen in den definierten Dienstintervallen.....	49
Tabelle 41: Verteilung der Störfaktoren an den Wochentagen	50
Tabelle 42: Operationsdauer der Nierentransplantationen an den Wochentagen	51
Tabelle 43: Verteilung der Störfaktoren bei Nierentransplantationen am Wochenende.....	52
Tabelle 44: Empfängeralter bei Nierentransplantationen am Wochenende.....	52
Tabelle 45: Verteilung der Störfaktoren bei Nierentransplantationen an Feiertagen	53
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben	21
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben.....	22
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Tag vs. Nacht	25
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Tag vs. Nacht	25
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Tagesintervall	27
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Tagesintervall	28
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Tagdienst vs. Nachtdienst	30
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Tagdienst vs. Nachtdienst	31
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Dienstintervall	32
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Dienstintervall	33
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Wochentag.....	35
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Wochentag.	36
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Wochenendtag.....	38
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Wochenendtag.....	38
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für das Transplantatüberleben nach Feiertag vs. kein Feiertag	40
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für das Empfängerüberleben nach Feiertag vs. kein Feiertag	40
Abbildung 17: Ethikvotum	76

8 ANHANG

14. Dez. 2015 15:20 KLIMA 5. Med. Klinik Nr. 3491 S. 1

UMM
UNIVERSITÄTSMEDIZIN
MANNHEIM

Medizinische Fakultät Mannheim
Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim

V. Med. Klinik
14. Dez. 2015
Eingegangen

UMM Universitätsmedizin Mannheim
Medizinische Ethik-Kommission II, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim

Herrn
Prof. Dr. med. Bernhard Krämer
V. Med. Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Medizinische Fakultät Mannheim
Medizinische Ethik-Kommission II
Vorsitzender: **Prof. Dr. med. Jens P. Striebel**
Geschäftsstelle: S. Cao, M. Goerner, K. Heberlein
Zentrum für Medizinische Forschung (ZMF)
Haus 42 – Ebene 3
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim
Telefon: +49 621 383 - 9706 / - 9707 / - 9708
Telefax: +49 621 383 - 9710
ethikkommission-ii@medma.uni-heidelberg.de
www.umm.uni-heidelberg.de/inst/ethikkommission

Mannheim, 10.12.2015 / SC
Unser Zeichen: 2015-869R-MA

Studientitel: Retrospektive Kohortenstudie über die frühpostoperativen Komplikationen und die Langzeitergebnisse in Abhängigkeit von Tageszeit und Wochentag der Operation beim nierentransplantierten Patienten.
Studienleiter: **Prof. Dr. med. Bernhard Krämer**
Prüfstelle: V. Med. Klinik, Universitätsmedizin Mannheim, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Eingang 09.12.2015

Votum

Sehr geehrter Herr Professor Krämer,

die Ethik-Kommission II ist nach Durchsicht der Antragsunterlagen der Auffassung, dass gegen die Durchführung der o. g. wissenschaftlichen Studie **keine ethischen und berufsrechtlichen Bedenken** bestehen, sofern nachfolgende Bedingungen uneingeschränkt eingehalten werden:

1. Es handelt sich um die retrospektive Auswertung von vorhandenem Datenmaterial.
2. Es finden weder Untersuchungen noch Befragungen oder sonstige Kontaktierungen der Patienten statt, auf die sich die auszuwertenden Daten beziehen.
3. Es werden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Bestimmungen gemacht.
4. Die Datenauswertung erfolgt in anonymisierter bzw. pseudonymisierter Weise.
5. Alle an der Datenverarbeitung beteiligten Personen sind über ihre Schweigepflicht belehrt und auf die bei ihrer Verletzung drohenden Sanktionen hingewiesen worden.

Hinweis:

Die Med. Ethik-Kommission II macht darauf aufmerksam, dass bei Verwendung von Patientendaten aus der UMM die besonderen Vorgaben bezüglich der Speicherung, der Datenanonymisierung und des Datentransfers der UMM beachtet werden müssen.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Jens-Peter Striebel

Eingereichte Unterlagen
- Ethikantrag, Eingang vom 07.12.2015

Klinikum Mannheim GmbH
Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim
Registriergericht, Amtsgericht Mannheim, HRB Mannheim 7331
Aufsichtsratsvorsitzender: Oberbürgermeister Dr. Peter Kurz
Geschäftsführer: Dr. Jörg Blattmann, Prof. Dr. med. Frederik Wenz

Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim
Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerdit

Abbildung 17: Ethikvotum

9 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Windeler, Justus Johannes Conrad

Geburtsdatum: 02.02.1992

Geburtsort: Vechta

SCHULISCHER WERDEGANG

1997 – 2001	Grundschule St. Peter in Wildeshausen
2001 – 2011	Gymnasium Kolleg St. Thomas in Vechta
09/2009 – 12/2009	Independent Boarding School Rishworth School in Sowerby Bridge Halifax, West Yorkshire, UK
22. Juni 2011	Abitur am Kolleg St. Thomas

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2011/12	Beginn des Studiums (Humanmedizin) an der Karl-Ruprecht Universität Heidelberg
16. September 2013	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
06. April 2017	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
17. Mai 2018	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)
17. Mai 2018	Ärztliche Prüfung, Gesamtnote: gut (2,16)

BERUFLICHER WERDEGANG

02. Juli 2018	Approbation als Arzt
Seit 01. Januar 2019	Weiterbildungsassistent in der Radiologie Vechta

10 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Krämer danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten. Außerdem danke ich Ihm für die Durchsicht und die vielen sachdienlichen Hinweise.

Besonderen Dank schulde ich Frau Büttner vom Institut für Medizinische Statistik, Biomathematik und Informationsverarbeitung der Universitätsmedizin Mannheim, die mir zum Verständnis der statistischen Testverfahren verhalf und mich bei der Auswertung unterstützte.

Ich danke Frau Endlich und Frau Göller aus dem Sekretariat des Transplantationszentrums der Universitätsmedizin Mannheim für Ihre Unterstützung bei der Datenbeschaffung und für das Zurverfügungstellen der benötigten Software und Räumlichkeiten.

Ich danke Frau Bechtel aus dem Sekretariat der Klinikdirektion der Medizinischen Klinik V. der Universitätsmedizin Mannheim für die hervorragende Unterstützung bei organisatorischen Angelegenheiten.

Tiefster Dank geht an meine Frau für ihre unschätzbare moralische Unterstützung, die zur Vollendung meiner Arbeit notwendig war.

Ebenso bin ich meinen Eltern für ihre stetige Unterstützung und das Ermöglichen meines bisherigen Werdeganges zu größtem Dank verpflichtet.