

# **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf**

I. Medizinische Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. med. Ansgar W. Lohse und Prof. Dr. med. Samuel Huber

## **Prospektive Untersuchung der Inzidenz der SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose und hepatozellulärem Karzinom, die während der SARS-CoV-2-Pandemie Kontakt zu einem medizinischen Tertiärzentrum hatten**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

**Lilith Kuballa**

aus Wentorf bei Hamburg

Hamburg 2024

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.02.2025**

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

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Nathaniel Melling**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Johannes Kluwe**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit .....	1
1.2 Leberzirrhose .....	2
1.2.1 Definition und Epidemiologie .....	2
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese .....	3
1.2.3 Klinische Zeichen und Diagnostik .....	4
1.2.4 Prognose .....	7
1.2.5 Komplikationen .....	8
1.2.5.1 Portale Hypertension .....	8
1.2.5.2 Ösophagusvarizenblutung .....	9
1.2.5.3 Aszites .....	9
1.2.5.4 Hepatorenales Syndrom.....	10
1.2.5.5. Hepatische Enzephalopathie (HE).....	10
1.2.5.6. Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF).....	11
1.3 Hepatozelluläres Karzinom (HCC) .....	11
1.3.1 Definition und Epidemiologie .....	11
1.3.2 Ätiologie .....	11
1.3.3 Diagnostik.....	12
1.3.4 Therapie und Prognose .....	12
1.4 SARS-Coronavirus-2.....	14
1.4.1 Coronaviren .....	14
1.4.2 Entstehung und Verbreitung.....	16
1.4.3 COVID-19 .....	18
1.4.3.1 Klinik.....	18
1.4.3.2 Risikofaktoren .....	19
1.4.4 COVID-19 und Leberzirrhose .....	19

1.4.5 Patientenversorgung während der Pandemie.....	21
1.4.6 Infektionsschutzmaßnahmen während der Pandemie.....	23
<b>2. Methoden.....</b>	<b>26</b>
2.1 Studienkollektiv und Studiendesign .....	26
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.3 Erhebungsmethoden .....	26
2.3.1 Fragebögen und demografische Daten .....	27
2.3.2 Erhebung klinischer Daten .....	27
2.3.3 Analyse der Blutparameter .....	28
2.3.4 SARS-CoV-2-Antikörper-Detektion.....	29
2.4 Auswertung der Daten .....	30
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>31</b>
3.1 Beschreibung der Kohorte bei der Baseline .....	31
3.1.1 Studienverlauf.....	31
3.1.2 Altersverteilung .....	33
3.1.3 Wohnort.....	34
3.1.4 Ätiologie der Leberzirrhose und Komorbiditäten .....	35
3.1.5 Tumorstadien und Therapie der HCC-Patienten .....	37
3.1.6 Medikamenteneinnahme und Noxen .....	37
3.2 Klinische Patientendaten im Verlauf.....	38
3.2.1 Dekompensation der Leberzirrhose.....	38
3.2.2 Labordiagnostik .....	41
3.2.3 Klinische Scores .....	42
3.2.4 Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion.....	44
3.2.5 COVID-19-typische Symptome innerhalb des Patientenkollektivs .....	49
3.3 Prävalenz und Inzidenz von SARS-CoV-2-Antikörpern der Studienkohorte .....	51
3.4 Klinischer Verlauf von Patient CL_149 .....	52
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>55</b>

4.1. Beschreibung der Kohorte .....	55
4.2 Inzidenz und Prävalenz von COVID-19 und Patientenversorgung am UKE.....	56
4.3 Bezug zu Inzidenzwerten in Hamburg .....	58
4.4 COVID-19 und Mortalität .....	59
4.5 Beobachtete Symptome der Kohorte und Zusammenhang mit COVID-19 .....	61
4.6 Dekompensation der Leberzirrhose.....	62
4.7 Blutwerte .....	62
4.8 Klinische Scores .....	63
4.9 Klinischer Verlauf von Patient CL_149 .....	63
4.10 Limitationen der Arbeit .....	64
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>65</b>
<b>6. Summary .....</b>	<b>67</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>71</b>
<b>10. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>73</b>
<b>11. Anhang.....</b>	<b>83</b>
<b>12. Danksagung.....</b>	<b>114</b>
<b>13. Lebenslauf .....</b>	<b>115</b>
<b>14. Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>116</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit

Seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie (SARS-CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) im Dezember 2019 hat diese fast 3 Jahre später weltweit über 600 Millionen bestätigte Fälle mit 6 Millionen Todesfällen hervorgerufen (Johns Hopkins University & Medicine 2022a). Die Pandemie führte zu einem Wandel des alltäglichen Lebens und der Patientenversorgung in Ambulanzen (Barranco und Ventura 2020). Hiervon waren vor allem Patienten<sup>1</sup> mit chronischen Erkrankungen und daraus resultierendem hohem Bedarf an medizinischer Versorgung betroffen. So wurde ein Aufenthalt in Gesundheitseinrichtungen während der Pandemie mit einem möglicherweise erhöhten Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion assoziiert, sodass zum vermeintlichen Schutz gefährdeter Patienten ein Rückgang medizinischer Überwachung und Behandlung zu beobachten war (Smith-Jeffcoat et al. 2022). Es zeigte sich beispielsweise während der Pandemie ein signifikanter Rückgang in der Anzahl neu diagnostizierter hepatozellulärer Karzinome (HCC) sowie ein Rückgang von Krankenhausaufnahmen aufgrund von nicht COVID-19-assoziierten Erkrankungen, was auf eine verringerte Zirrhose-Surveillance hindeutet (Carter et al. 2020, Ribaldone et al. 2022). Obwohl die eingeleiteten COVID-19-Maßnahmen die Ausbreitung des Virus stoppen und die Allgemeinheit schützen sollten, scheinen sich die Maßnahmen potenziell negativ auf die Routineüberwachung chronischer Lebererkrankungen, einschließlich der HCC-Überwachung, auszuwirken (Toyoda et al. 2020). Es stellt sich somit die Frage, ob es zum Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion bei diesen Patienten gerechtfertigt ist, eine eventuell verspätete Diagnosestellung oder verminderte Überwachung von chronischen Lebererkrankungen in Kauf zu nehmen. Bei der Entscheidung über die Versorgung von Patienten mit Leberzirrhose und HCC müssen daher zwei Faktoren abgewogen werden: Wie vorteilhaft ist der Besuch von Kliniken für die medizinische Versorgung des Patienten und wie groß ist das Risiko einer Exposition gegenüber COVID-19 (Alqahtani et al. 2020). Eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 kann neben den entzündlichen Veränderungen in der Lunge und den Atemwegen auch eine Affektion der Herzmuskulatur, der Nieren sowie Veränderungen des Blutgerinnungssystems verursachen (Kulkarni et al. 2020). Welche Auswirkung COVID-19 auf die Funktion der Leber hat, war zum Beginn dieser Studie im April 2020 wenig erforscht, insbesondere, ob und in welchem Ausmaß eine Infektion zu einer

---

<sup>1</sup> In dieser Arbeit wird aus Gründen der Lesbarkeit die männliche Form verwendet; sie bezieht sich jedoch immer auf alle Geschlechter.

Verschlechterung der Lebersynthesefunktion bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, nämlich einer Leberzirrhose oder einem HCC, führt. Mit Fortschreiten der Pandemie zeigen aktuellere Studien bei Leberzirrhose-Patienten eine erhöhte Mortalität sowie ein erhöhtes Risiko für eine Verschlechterung der Leberfunktion im Rahmen einer SARS-CoV-2-Infektion (Dawood et al. 2022, Ioannou et al. 2021).

Patienten mit einer Leberzirrhose sowie mit einem HCC scheinen sowohl durch eine verzögerte Diagnostik und Behandlung ihrer Grunderkrankung als auch durch ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 einem höheren gesundheitlichen Risiko ausgesetzt zu sein (Ioannou et al. 2021, Marjot et al. 2020, Ribaldone et al. 2022). Die Datenlage zum Zeitpunkt dieser Studie ließ keine eindeutige Aussage bezüglich der Risiko-Nutzen-Abwägung einer Einschränkung der Krankenhausbesuche für Leberzirrhosepatienten zu. Insbesondere war unklar, wie hoch das Infektionsrisiko und die Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen bei ambulant und stationär behandelten Patienten im Rahmen des Corona-Ausbruchs in Norddeutschland im Frühjahr 2020 wirklich war, und ob regelmäßige ambulante Visiten im Rahmen der Patientenbetreuung mit einer erhöhten Rate an Corona-Infektionen einhergehen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer prospektiven Kohorten-Studie die Prävalenz und Inzidenz einer SARS-CoV-2-Infektion bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC zu ermitteln, die während der COVID-19-Pandemie an einem deutschen Tertiärzentrum ambulant oder stationär behandelt wurden, um zu evaluieren, inwieweit ein Fernbleiben der Patienten von der Klinik aus Infektionsschutzgründen zu rechtfertigen ist.

## **1.2 Leberzirrhose**

### **1.2.1 Definition und Epidemiologie**

Die Leber ist mit einem Gewicht von 1500 g das größte innere Organ des Menschen und steht als zentrales Stoffwechselorgan in ständiger Auseinandersetzung mit exogenen und endogenen Noxen. Besteht ein Ungleichgewicht zwischen Noxe und Entgiftung, kommt es zu einer Schädigung der Leber mit daraus resultierenden Krankheitsbildern. Verschiedene chronische Erkrankungen der Leber können im Spätstadium zu einer Leberzirrhose führen. Die Zirrhose ist durch einen Untergang von Hepatozyten und einen Umbau des Leberparenchyms mit diffuser Bindegewebsvermehrung charakterisiert (Holstege et al. 2018, Suttorp und Siegmund 2020).

Die Leberzirrhose ist die vierthäufigste Todesursache in Zentraleuropa. Weltweit sind 112 Millionen Menschen von einer Leberzirrhose betroffen und jedes Jahr sterben ca. 2

Millionen Menschen an den Folgen einer Leberzirrhose, wie einer Dekompensation oder einem hepatozellulärem Karzinom (Asrani et al. 2019, Holstege et al. 2018). Eine Studie aus Schweden zeigte eine jährliche Inzidenz der Leberzirrhose von 15,3 pro 100.000 Einwohner (Gunnarsdottir et al. 2009). Insgesamt ist die Prävalenz und Inzidenz aufgrund der häufig asymptomatischen Anfangsstadien nicht eindeutig zu beurteilen und wahrscheinlich höher als in Studien berichtet (Tsochatzis et al. 2014).

### **1.2.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie einer Leberschädigung kann sehr vielseitig sein. In westlichen Ländern sind die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose der Alkoholabusus, eine Infektion mit Hepatitis-C-Viren und die nichtalkoholische Fettleberhepatitis (NAFLD) (Tsochatzis et al. 2014). Von den Patienten mit einer akuten Hepatitis-C-Infektion entwickeln über 80 % eine chronische Hepatitis. Bei etwa 20-30 % dieser Patienten entwickelt sich innerhalb von 20-30 Jahren eine Leberzirrhose. Relevant bezüglich der Progression des Leberschadens ist hier vor allem, ob ein begleitender Alkoholabusus vorliegt (Suttorp und Siegmund 2020).

In Afrika und Asien stellt die Infektion mit Hepatitis-B eine Hauptursache der Leberzirrhose dar (Tsochatzis et al. 2014).

Weitere Ursachen für eine Zirrhose sind unter anderem Autoimmunerkrankungen, z.B. die autoimmune chronische Hepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC) und die primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Medikamente, wie z.B. Methotrexat und Tamoxifen, und Stoffwechselerkrankungen, wie der Morbus Wilson und die Hämochromatose. Weiter können kardiovaskuläre Erkrankungen im Sinne einer Stauungshepatopathie sowie angeborene Anomalien, z.B. Gallengangsatresien, zur Entwicklung einer Zirrhose führen. In 10-15 % der Fälle kann keine Ursache für die Leberzirrhose gefunden werden. In diesen Fällen wird von einer kryptogenen Zirrhose gesprochen (Holstege et al. 2018, Piper 2013).

Ist die Leber anhaltend schädlichen Einflüssen ausgesetzt, durchläuft sie in ihrer Reaktion darauf verschiedene Stadien. Zunächst kommt es durch die Apoptose und Nekrose von Hepatozyten mit Freisetzung lysosomaler Enzyme zu einer Entzündung der Leber (Hepatitis). Dies aktiviert in der Leber ansässige Makrophagen (Kupffer-Zellen), die über die Ausschüttung von Zytokinen weitere Entzündungszellen anlocken. Durch die ablaufende Entzündungsreaktion erfolgt eine Aktivierung von Sternzellen, auch Ito-Zellen genannt, die sich im Disse-Raum zwischen Hepatozyten und Endothelzellen befinden. Bei diesen Zellen handelt es sich um mesenchymale, nicht-parenchymatöse Zellen, die Eigenschaften von Fibroblasten und Perizyten aufweisen. Durch die Aktivierung transformieren sich diese zu



Myofibroblasten. Um das Organ vor weiterer Schädigung zu schützen, induzieren sie eine vermehrte Bindegewebsproduktion im Leberparenchym, die Fibrosierung. Diese beeinträchtigt den Sauerstoffaustausch zwischen den Sinusoiden und Hepatozyten und erhöht den Strömungswiderstand. Im Verlauf kommt es zur Veränderung der Läppchen- und Gefäßarchitektur durch bindegewebige Narben. Wird die auslösende Noxe beseitigt, kann es im Stadium der Fibrose noch zu einer vollständigen Erholung der Leber kommen. Die Leberzirrhose stellt bei anhaltender Exposition der Noxe das Endstadium der pathologischen Parenchymveränderung dar. Sie wird histopathologisch durch eine Fibroseentwicklung mit einem Umbau der Gewebearchitektur und der Bildung von Regeneratknoten definiert (Friedman 2008, Manns und Cieplik 2016, Tsuchida und Friedman 2017).

Als funktionelle Folgen der Zirrhose treten Leberinsuffizienz sowie, aufgrund des erhöhten Gefäßwiderstands, eine portale Hypertension auf (Holstege et al. 2018). Außerdem können portokavale Shunts als extrahepatische Umgehungskreisläufe entstehen (Piper 2013).

Lange wurde davon ausgegangen, dass dieser Umbau irreversibel ist. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass bei einem Entzug der Noxe, die Veränderung in gewissem Maße reversibel sein kann (Holstege et al. 2018, Suttorp und Siegmund 2020).

Der Zeitraum bis zur Entstehung einer Zirrhose beträgt meist mehrere Jahre, kann jedoch stark variieren. Neben der Ätiologie spielen dabei Faktoren wie das Alter, eine Exposition gegenüber lebertoxischen Substanzen, Infektionen sowie genetische Komponenten eine Rolle (Manns und Cieplik 2016).

### **1.2.3 Klinische Zeichen und Diagnostik**

Da das Leberparenchym nicht durch Schmerzfasern innerviert ist, kann der zirrhotische Umbau der Leber zunächst klinisch stumm verlaufen. Eine Leberzirrhose kann mit unspezifischen Symptomen wie leichter Ermüdbarkeit, Schmerzen im rechten Epigastrium, Leistungsschwäche, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme einhergehen (Holstege et al. 2018, Manns und Cieplik 2016). Zudem können Komplikationen wie Aszites, Ödeme, intrathorakale Flüssigkeitsansammlung, Ausbildung von Ösophagusvarizen mit konsekutiver Blutung oder eine hepatische Enzephalopathie (HE) auftreten. Die Ausprägung der klinischen Merkmale kann dabei die Schwere der Lebererkrankung widerspiegeln (Suttorp und Siegmund 2020).

Bei der körperlichen Untersuchung kann sich vor allem bei äthyltoxischer Genese eine vergrößerte Leber, bei anderer Genese, z.B. bei Hepatitis C und B-Infektion, auch eine geschrumpfte Leber mit einem festen und knotigen statt einem glatten und weichen Leberrand

zeigen. Außerdem kann ein Hypersplenismus, bedingt durch eine portale Hypertension mit konsekutivem Rückstau in die Milz, auftreten (Suttorp und Siegmund 2020).

Im Verlauf können sogenannte Leberhautzeichen sichtbar werden, die typisch für eine Leberzirrhose sind. Dazu gehören unter anderem die Spider Naevi, das Palmarerythem und das sogenannte Caput medusae, eine sichtbare Venenzeichnung am Abdomen. Zudem können beim Mann aufgrund hormoneller Umstellungen ein femininer Behaarungstyp mit sogenannter Bauchglatze und eine Gynäkomastie auftreten. Bei Frauen kann eine Zirrhose zu Störungen des Menstruationszyklus führen (Holstege et al. 2018). Außerdem kann es zu einer verminderten Ausscheidung des Bilirubins kommen, was zu Juckreiz und Ikterus führt (Suttorp und Siegmund 2020).

In Zusammenschau der Klinik ist vor allem die Einschätzung, ob eine stabile kompensierte oder eine dekomensierte Leberzirrhose vorliegt, entscheidend (Suttorp und Siegmund 2020).

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine Leberzirrhose basiert neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung u.a. auf laborchemischen Untersuchungen sowie einer Bildgebung in Form der Abdomen-Sonographie, wobei die Diagnose einer Leberzirrhose primär nach dem histologischen Befund gestellt wird. Im Ultraschall können Rückschlüsse auf die Größe des Organs, die Homogenität des Parenchyms sowie die Gallenwege gezogen werden. Mittels Farbdopplersonographie können zusätzlich die Fließeigenschaften des Blutes in den portalen Gefäßen sowie den Lebervenen beurteilt werden. Zum Teil kommen in der Bildgebung auch die Magnetresonanztomographie (MRT) und Computertomographie (CT) zum Einsatz. Alternativ kann auch eine Messung mittels transientser Elastografie (Fibroscan), einem Surrogatparameter für die Fibrose bzw. Zirrhose, erfolgen (Holstege et al. 2018).

Die laborchemische Diagnostik orientiert sich an den biochemischen Veränderungen, die durch die Organschädigung auftreten. Im Frühstadium einer kompensierten Leberzirrhose können die Laborparameter zunächst unauffällig sein (Suttorp und Siegmund 2020).

Die entzündliche Aktivität, bedingt durch die Schädigung der Hepatozyten, führt zu einem vermehrten Übertritt hepatozellulärer Enzyme in das Blut. Zu diesen Enzymen gehören die Alanin-Aminotransferase (ALT), die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Glutamatdehydrogenase (GLDH). Die ALT gehört zu den zytoplasmatischen Enzymen der Hepatozyten, die schon bei leichter Schädigung im Blut nachweisbar ist, während AST und GLDH als größtenteils mitochondriale Enzyme erst durch starke Schädigung mit Zelluntergang ins Blut gelangen. Die ALT und GLDH kommen primär in Hepatozyten vor und gelten damit

als leberzellspezifisch, während die AST neben der Leber auch in Herz- und Muskelzellen vorkommt (Holstege et al. 2018). Das Verhältnis von AST zu ALT wird als *De Ritis-Quotient* bezeichnet und ist bei einer Leberzirrhose typischerweise größer als 1. Bei fortgeschrittener Leberschädigung können die Leberenzyme im Blut jedoch aufgrund des Rückgangs der Organmasse auch normwertig oder vermindert sein (Suttorp und Siegmund 2020).

Zudem kann sich je nach Genese der Leberzirrhose eine Erhöhung der Cholestaseparameter, Gamma-Glutamyltransferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP) und Bilirubin zeigen (Holstege et al. 2018, Suttorp und Siegmund 2020).

Als Parameter für die Proteinsyntheseleistung der Leber dienen das Albumin, die Cholinesterase sowie die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren. Daraus folgend werden der Quick-Wert bzw. International Normalized Ratio (INR) herangezogen (Holstege et al. 2018).

Weiterhin kann eine Splenomegalie im Rahmen einer Leberzirrhose zu einem vermehrten Abbau von Blutzellen in der Milz führen, was insbesondere eine Thrombozytopenie, aber auch eine Anämie und Leukopenie zur Folge haben kann (Suttorp und Siegmund 2020).

Der reduzierten Synthese von gerinnungsfördernden Faktoren wie Faktor V, VII und X steht eine ebenfalls reduzierte Synthese von gerinnungshemmenden Faktoren, insbesondere Protein C, gegenüber. Das Gerinnungssystem ist bei der Leberzirrhose also sowohl durch ein Fehlen der pro- als auch der antikoagulatorisch wirkenden Faktoren rebalanciert. Die Redundanz dieses Gleichgewichts ist jedoch reduziert, sodass die Signalwege in beide Richtungen kippen können, was sowohl zu Blutungen als auch zu einer vermehrten Bildung von Thrombosen führen kann (O'Leary et al. 2019).

Nach Erstdiagnose einer Leberzirrhose sollte in der weiteren Diagnostik die Ätiologie der Zirrhose ermittelt werden. Beispielsweise können durch Hepatitis-Viren bedingte Leberzirrhosen mittels serologischer Untersuchung auf Virus-Antigene bzw. Antikörper bestimmt werden. Eine autoimmune Leberzirrhose kann durch den Nachweis spezifischer Autoantikörper diagnostiziert werden (Suttorp und Siegmund 2020).

Bei weiterhin ungeklärter Genese der Zirrhose sollte eine morphologische Diagnostik mit Laparoskopie, Probenahme und histologischer Sicherung angestrebt werden. Hierbei kann zudem histologisch die Konfiguration der Fibrose (netzartig vs. septenbildend) ermittelt werden (Holstege et al. 2018).

Bei Bestätigung der Diagnose Leberzirrhose sollte ein Routine-Screening auf Ösophagusvarizen und HCC erfolgen (Suttorp und Siegmund 2020).

### 1.2.4 Prognose

Die 1-Jahres-Überlebensrate der Leberzirrhose hängt deutlich von dem jeweiligen Stadium des Child-Pugh-Scores sowie dem Auftreten einer Dekompensation ab (Tsochatzis et al. 2014). Relevant für die Prognose ist zudem, ob die auslösende Noxe, beispielsweise Alkohol, entfernt wird. Bei Abstinenz zeigt sich eine signifikant bessere Prognose (Holstege et al. 2018; Suttorp und Siegmund 2020). Entscheidend für die Prognose ist zudem das Auftreten von Komplikationen, unter denen die Leberinsuffizienz, das hepatozelluläre oder zentrale cholangiozelluläre Karzinom und die Varizenblutung zu den häufigsten Todesursachen zählen. Da die Prognose der Leberzirrhose je nach verbleibender Funktion der Leber stark variiert, werden Scores verwendet, die eine Einschätzung der individuellen Überlebensrate liefern (Holstege et al. 2018).

Der Child-Pugh-Score, der in Tabelle 1 dargestellt ist, dient der Beurteilung der 1-Jahres-Überlebensrate. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei Child A beträgt nahezu 100 %, bei Child B 85 % und bei Child C 35 % (Holstege et al. 2018).

Tabelle 1: Child-Pugh-Score.

Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Bilirubin (mg/dL)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Quick (%)	> 70	40 – 70	< 40
Aszites (sonographisch)	kein	mäßig	viel
Hepatische Enzephalopathie	keine	Grad I-II	> Grad II

Child A: 5 – 6 Punkte; Child B: 7 – 9 Punkte; Child C: 10 – 15 Punkte

Quelle: Agné und Lankisch 2016.

Eine weitere Möglichkeit die Schwere einer Leberzirrhose einzuschätzen, bietet der MELD-Score (MELD: Model of End Stage Liver Disease). Dieser dient der Priorisierung der Organzuteilung zur Lebertransplantation und ergibt sich aus drei Laborparametern, dem Gesamt-Bilirubin (mg/dL), dem INR- sowie dem Kreatinin-Wert (mg/dL) (Peng et al. 2016). Der Score berechnet sich mit der folgenden Formel und kann Werte von 6 bis maximal 40 Punkte annehmen.

$MELD-Score = 10 \cdot (0,957 \cdot \ln(\text{Serumkreatinin mg/dL}) + 0,378 \cdot \ln(\text{Bilirubin mg/dL}) + 1,12 \cdot \ln(\text{INR}) + 0,643)$  (Edwards und Harper 2004).

Ein MELD-Score von über 18 weist auf eine schlechte Prognose hin (Holstege *et al.* 2018). Eine Studie zeigte für Patienten mit einem MELD-Score von  $< 9$  eine Mortalitätsrate unter 2 %, während Patienten mit einem MELD-Score von 40 eine Mortalitätsrate von über 70 % innerhalb der nächsten drei Monate zeigten (Wiesner *et al.* 2003).

Ein Scoring-System, das dazu dient, die Mortalität von Patienten mit verschiedenen Komorbiditäten einzuschätzen, ist der Charlson-Komorbiditätsindex. Zur Ermittlung des Punktwerts tragen verschiedene Erkrankungen bei, die unterschiedlich gewichtet werden. Je höher der berechnete Punktwert, desto höher die 1-Jahres-Mortalitätsrate. Verwendet wird der Charlson-Komorbiditätsindex unter anderem in der Onkologie (Quan *et al.* 2011).

### **1.2.5 Komplikationen**

Während die Leberzirrhose häufig über mehrere Jahre kompensiert verläuft, können verschiedene Triggerfaktoren wie beispielsweise Infektionen, gastrointestinale Blutungen und Alkoholkonsum zu Komplikationen wie der Ösophagusvarizenblutung, Aszites, der hepatischen Enzephalopathie, dem hepatorenenalen Syndrom und dem akut-auf-chronischen Leberversagen („acute-on-chronic liver failure“, ACLF) führen (Mezzano *et al.* 2022). Treten eine oder mehrere dieser Komplikationen auf, spricht man von einer Dekompensation der Leberzirrhose (Suttorp und Siegmund 2020). Somit kann auch eine Infektion mit SARS-CoV-2 aufgrund verschiedener Mechanismen, die mit einer Leberschädigung einhergehen, wie einer systemischen Entzündungsreaktion, einer hypoxischen Schädigung oder auch einer direkten Wirkung des SARS-CoV-2 auf die Hepatozyten, ein potenzieller Auslöser für eine Dekompensation der Leberzirrhose sein (Dufour *et al.* 2022, Yahia 2022).

#### **1.2.5.1 Portale Hypertension**

Die portale Hypertension ist eine wichtige Folge der Leberzirrhose und ist ursächlich für viele klinisch bedeutsame Komplikationen der Zirrhose. Der Pfortaderdruck ( $p$ ) berechnet sich analog zu dem Ohm'schen Gesetz ( $p = Q \times R$ ), sodass sowohl ein erhöhter Widerstand ( $R$ ) als auch ein vermehrter splanchnischer Blutzufluss ( $Q$ ) zur Leber zu einer Druckerhöhung führen kann. Der normale Druck in der Pfortader beträgt durchschnittlich 5 mmHg. Der Umbau des Leberparenchyms im Rahmen der Leberzirrhose führt durch eine Erhöhung des Strömungswiderstandes zur Abflussbehinderung des Blutes durch die V. portae. Zudem kommt es zu einem erhöhten portalvenösen Fluss als Folge der splanchnischen

Vasodilatation und des erhöhten Herzzeitvolumens (Bloom et al. 2015, Gunarathne et al. 2020, Martell et al. 2010).

Eine portale Hypertension kann eine stauungsbedingte Splenomegalie mit konsekutiver Thrombozytopenie, Anämie und Leukopenie hervorrufen (Suttorp und Siegmund 2020).

Diagnostisch wird die portale Hypertension durch einen hepatovenösen Druckgradienten zwischen der V. portae und der V. cava inferior von über 5 mmHg definiert (Bloom et al. 2015, Gunarathne et al. 2020, Martell et al. 2010).

### **1.2.5.2 Ösophagusvarizenblutung**

Übersteigt der Pfortaderdruck im Rahmen der portalen Hypertension 10-12 mmHg, bilden sich prähepatisch vermehrt Umgehungskreisläufe, z.B. portokavale Anastomosen, zwischen hepatischem und systemischem venösem System aus. Dies führt zur Entstehung von Varizen im Ösophagus und Magenfundus, anorektalen Varizen sowie Bauchwandvarizen. Eine Ruptur der Ösophagusvarizen kann in massiven Blutungen resultieren, was eine akut lebensbedrohliche Situation darstellt (Piper 2013, Suttorp und Siegmund 2020). Ösophagusvarizen treten im Laufe von 10 Jahren bei 90 % der Zirrhosepatienten auf und führen wiederum bei einem Drittel dieser Patienten zu einer Blutung (Piper 2013, Suttorp und Siegmund 2020).

### **1.2.5.3 Aszites**

Als Aszites wird die Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Peritonealhöhle bezeichnet. Mehrere Pathomechanismen sind im Rahmen der Leberzirrhose für die Entstehung von Aszites ursächlich: Zum einen die portale Hypertension mit einem erhöhten portalvenösen Rückstrom und einem erhöhten intrahepatischen Widerstand. Zum anderen führt die Stimulation von Barorezeptoren, zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit einer ausgeprägten Natrium- und Flüssigkeitsretention. Weiterhin ist der kolloidosmotische Druck im Blutplasma, bedingt durch die reduzierte Proteinsynthese in der zirrhotischen Leber, vermindert. Die Summe dieser Mechanismen resultiert in einem verstärkten Austritt von Wasser aus den Gefäßen mit Ansammlung in der Bauchhöhle sowie zur Ausbildung peripherer Ödeme (Holstege et al. 2018, Suttorp und Siegmund 2020).

Als Komplikation des Aszites kann eine spontan-bakterielle Peritonitis auftreten, die durch eine spontane Superinfektion des Aszites ohne erkennbare intraabdominelle Keimquelle charakterisiert ist (Suttorp und Siegmund 2020).

#### 1.2.5.4 Hepatorenales Syndrom

Das hepatorenale Syndrom (HRS) stellt ein funktionelles Nierenversagen bei Leberzirrhose als Folge einer Minderperfusion der Nieren dar. Definitionsgemäß liegt keine renale Pathologie, jedoch eine deutliche Veränderung in der arteriellen Zirkulation in der Niere mit starker Vasokonstriktion der glomerulären Arteriolen vor. Auslösend ist vor allem therapierefraktärer Aszites (Holstege et al. 2018, Suttorp und Siegmund 2020).

Diagnostiziert wird das hepatorenale Syndrom nach dem Anstieg und Verlauf des Serumkreatinins als Marker der glomerulären Filtrationsleistung (Agné und Lankisch 2016).

#### 1.2.5.5. Hepatische Enzephalopathie (HE)

Die hepatische Enzephalopathie (HE) bezeichnet eine reversible neuropsychiatrische Störung, die sich als leichte kognitive Einschränkung bis hin zum Leberkoma präsentieren kann (Agné und Lankisch 2016). Auslösend ist eine fortgeschrittene Leberzirrhose, bei der die bei der Verdauung entstehenden neurotoxischen Stoffwechselprodukte (z.B. Ammoniak) nicht mehr durch den in der Leber stattfindenden Harnstoffzyklus entgiftet werden können. Sie gelangen vermehrt ins Gehirn und verursachen dort eine Funktionsstörung (Holstege et al. 2018). Die HE kann insbesondere durch eine gastrointestinale Blutung, eine Hypokaliämie, eine Infektion oder eine gesteigerte Proteinaufnahme ausgelöst werden (Suttorp und Siegmund 2020).

Laborchemisch zeigt sich bei fast allen Patienten mit einer HE ein erhöhter Ammoniakspiegel ( $> 100 \mu\text{g/mL}$ ) im Blut (Holstege et al. 2018). Der Schweregrad der hepatischen Enzephalopathie wird nach den West-Haven Kriterien definiert:

*Tabelle 2: Stadien der hepatischen Enzephalopathie.*

Stadium	Vigilanz	Neurologie
0	Klinisch unauffällig	Pathologische psychometrische Tests
1	Schläfrigkeit	Gestörte Feinmotorik, verminderte Reaktionsgeschwindigkeit
2	Starke Schläfrigkeit bis Apathie	Flapping Tremor (Asterixis), verwaschene Sprache
3	Somnolenz, Stupor (erweckbar)	Korneal- und Sehnenreflexe erhalten (teilweise Hyper-/Hyporeflexie)
4	Leberausfallkoma (nicht erweckbar)	Hypo-/Areflexie

*Quelle: Agné und Lankisch 2016.*

### **1.2.5.6. Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLF)**

Das akut-auf-chronische Leberversagen ist definiert als akute Dekompensation der Zirrhose in Verbindung mit extrahepatischem Organversagen und hoher Kurzzeitmortalität (Mezzano et al. 2022). Studien zufolge liegt die Prävalenz von ACLF bei hospitalisierten Patienten mit Leberzirrhose bei 20 bis 30 % (Hernaez et al. 2017). Der wichtigste Triggerfaktor eines ACLF sind Infektionen, gefolgt von gastrointestinalen Blutungen und Alkoholkonsum. Zu den extrahepatischen Organversagen gehören am häufigsten Funktionsstörungen der Nieren. Weiterhin manifestiert sich das ACLF über Störungen im Blutgerinnungssystem, des Gehirns, des Kreislaufsystems, der Leber selbst und der Lunge (Mezzano et al. 2022). COVID-19-Infektionen können sowohl zu primären als auch zu sekundären Leberschäden bei Patienten mit bzw. ohne vorbestehende Lebererkrankungen beitragen, was zu akutem Leberversagen (ALF) oder einer Verschlechterung der zugrunde liegenden Lebererkrankungen und damit zu einem ACLF führen kann (Kanda et al. 2022).

## **1.3 Hepatozelluläres Karzinom (HCC)**

### **1.3.1 Definition und Epidemiologie**

Weltweit ist das hepatozelluläre Karzinom die vierthäufigste krebsbedingte Todesursache und steht an sechster Stelle der häufigsten Tumorneuerkrankungen (Villanueva 2019). Es handelt sich um einen primären, malignen Tumor der Leber, der sich in der Regel auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung entwickelt (Forner et al. 2018).

Die Inzidenz des HCC ist stark an die Verbreitung von Hepatitis B gebunden, sodass in Hepatitis-B-Endemiegebieten in Teilen von Asien und Afrika die meisten Menschen an einem HCC erkranken. Dort liegt die Inzidenz bei bis zu 100 pro 100.000 Einwohnern (Forner et al. 2018, Holstege et al. 2018). In westlichen Ländern ist die Inzidenz deutlich niedriger bei ca. 3 pro 100.000 Einwohnern. Männer erkranken mehr als doppelt so häufig wie Frauen an einem HCC. Das Hauptmanifestationsalter ist das 5. – 6. Lebensjahrzehnt (Schmidt und Vogel 2016).

### **1.3.2 Ätiologie**

Der Großteil der hepatozellulären Karzinome tritt bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen auf. Davon entstehen 70 – 80 % der HCC-Fälle auf dem Boden einer Leberzirrhose (Galle et al. 2021). Die häufigsten Ursachen stellen chronische Hepatitiden (HBV- und HCV-Infektion) sowie alkoholtoxische Leberzirrhosen dar (Villanueva 2019).



Zudem zeigt sich für Patienten mit Leberzirrhose auf Basis einer Hämochromatose sowie für Patienten mit einer nichtalkoholischen Fettleber-Erkrankung (NASH) ein erhöhtes HCC-Risiko (Piper 2013, Forner et al. 2018).

Weitere Risikofaktoren für ein HCC sind unter anderem Rauchen, Übergewicht, Diabetes mellitus sowie eine Exposition gegenüber Aflatoxin B1 (Forner et al. 2018).

### **1.3.3 Diagnostik**

Im Frühstadium kann das HCC längere Zeit asymptomatisch sein. Erst im fortgeschrittenen Stadium treten unspezifische Symptome wie subfebrile Temperaturen, Gewichtsverlust und rechtsseitige Oberbauchschmerzen auf. Spätsymptome können Ikterus und therapieresistenter Aszites sein (Piper 2013, Holstege et al. 2018).

Die Diagnostik des HCC zielt darauf ab, die krankheitsbedingte Mortalität zu reduzieren. Ziel ist es, Tumoren in einem früheren Stadium zu diagnostizieren, um noch eine kurative Therapie durchführen zu können. Daher wird in der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselstörungen (DGVS) bei allen Patienten mit einer Leberzirrhose unabhängig von der Ätiologie empfohlen, alle sechs Monate eine Ultraschalluntersuchung als Screening für ein HCC durchzuführen (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2023). Diese kann zusätzlich mit Kontrastmittel erfolgen (Forner et al. 2018). Bei korrekter Durchführung zeigt die Ultraschalluntersuchung eine Sensitivität von 60-80 % und eine Spezifität von mehr als 90 % (Singal et al. 2009).

Weitere Möglichkeiten der Diagnostik sind die Kontrastmittel-gestützte Computertomographie (CT)- oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Untersuchung (Villanueva 2019).

Bei nicht eindeutigen Befunden in der Bildgebung oder suspekten Tumoren ohne Vorliegen einer Zirrhose lässt sich der Verdacht mittels sonographischer Feinnadelpunktion sichern (Villanueva 2019). Zudem ist die Bestimmung des Antigens Alpha-1-Fetoprotein (AFP) im Serum als Tumormarker und als Verlaufsparemeter möglich (Holstege et al. 2018, Piper 2013). Der Marker sollte in Zusammenschau mit dem sonographischen Befund beurteilt werden, um die Sensitivität zu erhöhen (Forner et al. 2018).

### **1.3.4 Therapie und Prognose**

Eine Einschätzung der Prognose sowie die Therapieplanung erfolgt bei HCC-Patienten im Wesentlichen nach der BCLC-Klassifikation (Barcelona Clinic Liver Cancer Group). Die BCLC-Stadien ergeben sich nach dem Ausmaß des Tumors, dem Grad der Zirrhose sowie dem klinischen Zustand des Patienten (Galle et al. 2021). Der klinische Zustand des

Patienten wird über die Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Klassifikation ermittelt. Alle Patienten mit einem HCC sollten in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2023).

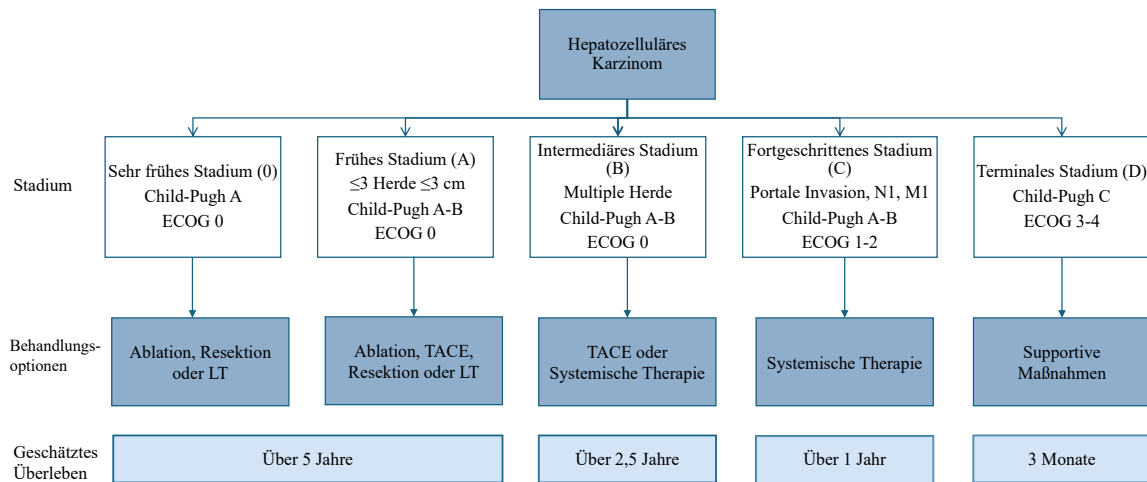


Abbildung 1: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Einteilung des HCC und dessen Behandlungsoptionen.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, LT: Lebertransplantation, M: Fernmetastasen, N: Lymphknotenmetastasen, TACE: Transarterielle Chemoembolisation.

Quelle: modifiziert in Anlehnung an die Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2023, Llovet et al. 2022 und Reig et al. 2022.

In Abbildung 1 sind die verschiedenen Stadien des HCC sowie in vereinfachter Form deren Behandlungsoptionen dargestellt. In der Regel kann nur in frühen Stadien, wie dem BCLC-Stadium 0 oder A eine kurative Therapie erfolgen. Hierzu zählen die chirurgischen Therapieverfahren der Resektion, Lebertransplantation und lokal ablativ Therapieverfahren wie unter anderem die Radiofrequenzablation (RFA), Mikrowellenablation, Laser, Kryoablation oder die Injektion von Ethanol. Das frühe Stadium (BCLC-A) ist definiert als solitäres HCC, unabhängig von der Größe, oder als multifokales HCC mit bis zu 3 Herden (keiner davon > 3 cm), ohne makrovaskuläre Invasion, extrahepatische Ausbreitung oder krebsbedingte Symptome. Die Behandlungsstrategie für BCLC-A-Patienten variiert je nach Tumorzahl und Grad der Leberfunktionseinschränkung. Die Lebertransplantation stellt die einzige Therapieform dar, bei der sowohl das HCC als auch die häufig zugrunde liegende Leberzirrhose therapiert werden (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2023, Forner et al. 2018, Reig et al. 2022).

Bei Patienten im intermediären Stadium (BCLC-Stadium B) kann das Ausmaß der Tumormasse sehr heterogen sein, sodass individuell entschieden werden muss, ob eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) oder eine systemische Therapie bevorzugt werden sollte. Bei

der TACE wird ein Lipiodol-Chemotherapie-Gemisch über die Arteria hepatica in das Tumoreal appliziert mit anschließender Embolisation des Gefäßes. In bestimmten Fällen oder nach erfolgreichem Downstaging nach TACE kann auch im BCLC-Stadium B eine Lebertransplantation erwogen werden (Llovet et al. 2022, Reig et al. 2022).

Bei Patienten im BCLC-Stadium C sowie bei BCLC-B-Patienten mit ausgedehntem, diffussem und infiltrierendem HCC wird eine palliative Systemtherapie empfohlen. Zur Erst-Linien-Therapie gehört eine Kombinationstherapie aus den Antikörpern Atezolizumab und Bevacizumab sowie eine Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab. Darüber hinaus werden systemische Therapieoptionen mit Sorafenib, Lenvatinib, Regorafenib, Cabozantinib und Ramucirumab empfohlen. Aufgrund der guten Ansprechraten auf die Systemtherapie, insbesondere die Kombinationstherapien, sollte auch bei primär nicht als kurativ eingeschätzten Tumoren die sekundäre Resektabilität geprüft werden (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2023, Reig et al. 2022).

Im fortgeschrittenen Stadium D erfolgt eine rein symptomatische, unterstützende Therapie. Das durchschnittliche Überleben beträgt noch drei Monate (Villanueva 2019).

Mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Überlebensrate von 18 % steht der Leberzelltumor an zweiter Stelle der tödlichsten Krebserkrankungen nach dem Pankreaskarzinom (Villanueva 2019). Häufige Todesursachen sind die Tumorkachexie, das Leberausfallkoma und die Varizenblutung (Holstege et al. 2018).

## **1.4 SARS-Coronavirus-2**

### **1.4.1 Coronaviren**

Viren sind infektiöse, obligat intrazelluläre Partikel, die aus einer Nukleinsäure und Proteinen bestehen. Es werden Viren mit einer Virushülle, sogenannte behüllte Viren, von unbehüllten unterschieden. Die Nukleinsäure liegt als Desoxyribonukleinsäure (DNA) oder Ribonukleinsäure (RNA) vor und kann entweder einzel- oder doppelsträngig sein. Viren gelten nicht als Lebewesen, da sie sich nicht autonom vermehren können. Sie können alle Lebensformen einschließlich Eukaryoten, Archaeen und Bakterien infizieren und sind in der Lage, die Zellen so zu nutzen, dass diese ihre Ressourcen für die Virusvermehrung zur Verfügung stellen (Tobler et al. 2016).

Coronaviren gehören der Ordnung der positiv einzelsträngigen RNA-Viren an. Sie haben einen Durchmesser von ca. 80 bis 120 nm und werden in vier Genera eingeteilt: Alpha-, Beta-, Gamma-, und Deltacoronaviren. Nur Alpha- und Betacoronaviren sind in der Lage, Säugetiere zu infizieren. Bislang waren folgende humanpathogene Virusarten bekannt:

- Alphacoronaviren: *HuCoV-229-E*, *HuCoV-NL63*
- Betacoronaviren: *HuCoV-OC43*, *HuCoV-HKU-1*, *SARS-CoV*, *MERS-CoV* (Dörries et al. 2019)

Als weiterer humanpathogener Stamm der Betacoronaviren ist SARS-CoV-2 aufgetreten. Die Betacoronaviren werden ihrerseits in die Abstammungslinien A, B, C und D eingeteilt. SARS-CoV und SARS-CoV-2 gehören der Linie B an. Das Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) ist der Linie C zugehörig (Letko et al. 2020).

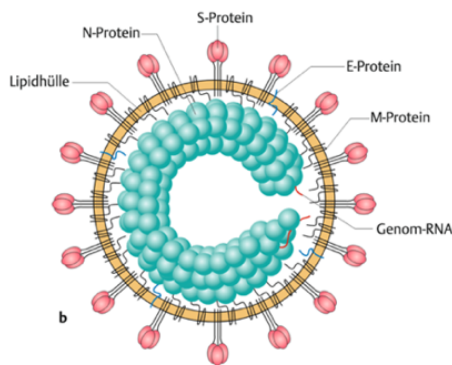


Abbildung 2: Strukturmodell eines Coronavirus.

Quelle: entnommen aus Ziebuhr et al. 2010.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, sind Coronaviren von einer Lipidhülle umgeben, in die drei Hauptstrukturproteine (Spike-, Membran- und Envelope-Protein) eingelagert sind. Das Spike-Protein (S-Protein) dient der Adsorption an der Wirtszelle, indem es die Bindung des Virus an spezifische Rezeptormoleküle auf der Oberfläche der Wirtszelle vermittelt. Danach kommt es zur Umlagerung im Spike-Protein, was zur Fusion der viralen Hülle mit der zellulären Wirtsmembran führt und somit zum Einschleusen des viralen Nukleokapsids in die Wirtszelle. Das Membran-Protein (M-Protein) hat innerhalb der Virushülle eine strukturgebende Funktion. Das Envelope-Protein (Hüllprotein, E-Protein) ist vermutlich an der viralen Morphogenese und der Virusfreisetzung beteiligt. Es hat eine wichtige Funktion bei der Viruspartikelbildung. Das Nukleokapsid-Protein ist als Phosphoprotein Bestandteil des helikalen Nukleokapsids im Inneren des Virions. Es ist wahrscheinlich an der viralen RNA-Synthese, der Regulation des Zellzyklus und als Typ-1-Interferon-Antagonist beteiligt (Ziebuhr et al. 2010).

Humane Coronaviren gehören zu den häufigsten Erregern akuter respiratorischer Erkrankungen, führen jedoch in der Regel zu einem milden Krankheitsverlauf. Unter den Betacoronaviren finden sich aber auch Arten, die schwere akute Atemwegsinfektionen auslösen

können, was spätestens seit der SARS-Epidemie im Jahr 2002 bekannt ist. SARS hatte sich damals von der südchinesischen Provinz Guangdong aus in insgesamt 30 Ländern verbreitet. Dabei kam es zu ca. 8500 Erkrankungsfällen in Form einer atypischen Pneumonie mit über 800 Todesfällen (Suttorp et al. 2004).

Bei der Übertragung handelte es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Zoonose, bei der das Reservoir bestimmte Fledermausarten waren (Tobler 2016, Hof und Schlüter 2019). Als Zwischenwirt zur Übertragung auf den Menschen war vermutlich der Larvenroller (*Panguma larvata*) aus der Familie der Schleichkatzen beteiligt. Seit dem Ende der Epidemie im Juni 2004 ist kein erneuter Fall von SARS-CoV aufgetreten. Es wird davon ausgegangen, dass das Virus nicht mehr in der menschlichen Population zirkuliert. Während der SARS-Epidemie wurden Ansätze für Impfstoffe entwickelt, von denen einige damals bereits an Probanden getestet wurden. Aufgrund der epidemiologischen Situation wurde die Forschung zur Wirksamkeit und Langzeitsicherheit jedoch eingestellt (Ziebuhr et al. 2010).

Im Jahr 2012 wurde in Saudi-Arabien ein weiteres humanpathogenes Coronavirus registriert, welches zu schweren Atemwegsinfektionen mit ungewöhnlich hoher Mortalität führte. Dieses wurde als Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus bezeichnet, bei dem es sich wie bei SARS-CoV wahrscheinlich um eine zoonotische Infektion handelte (Dörries et al. 2019, Ziebuhr et al. 2010).

#### **1.4.2 Entstehung und Verbreitung**

Unsere moderne Lebensweise hat das Auftreten von Pandemien zunehmend begünstigt. Gründe dafür sind der starke Anstieg der Bevölkerung und die damit verbundene steigende Anzahl infizierbarer Individuen sowie die zunehmende Verknüpfung zwischen diesen Individuen. Außerdem werden Tiere eng gruppiert in unmittelbarer Nähe zum Menschen gehalten, was wiederum das Auftreten von Zoonosen fördert (Tobler et al. 2016).

Im Dezember 2019 kam es in der chinesischen Provinz Wuhan zum Ausbruch eines neuartigen Coronavirus, dem Severe Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Die ersten Infizierten zeigten eine Pneumonie unklarer Genese und standen epidemiologisch in Verbindung zu einem Fischmarkt in Wuhan in der Provinz Hubei in China. Die Atemwegserkrankung, die durch SARS-CoV-2 ausgelöst wird, wurde als COVID-19 bezeichnet. Das Virus breitete sich rasant aus, sodass COVID-19 innerhalb weniger Wochen zu einer weltweiten Pandemie erklärt wurde (Li et al. 2020b, Zhu et al. 2020).

Die genetische Sequenz von SARS-CoV-2 zeigt mehr als 80 % Ähnlichkeit zu dem SARS-CoV und 50 % Ähnlichkeit zu dem MERS-CoV (Lu et al. 2020, Ren et al. 2020).

Die Verbindung zu den Lebendtiermärkten in China lässt darauf schließen, dass SARS-CoV-2 vermutlich zoonotischen Ursprungs ist und, wie bei Coronaviren bekannt, die Artengrenze überschreiten kann. SARS-CoV-2 zeigt demnach starke Ähnlichkeit zu dem Fledermaus Coronavirus BatCoV-RaTG13 (Zhou et al. 2020b). Fledermäuse stellen das natürliche Reservoir für SARS-Coronaviren dar und Zibetkatzen sowie Marderhunde einen intermediären Wirt. Durch das Angebot von wildlebenden Tieren auf Märkten in China und deren Verzehr könnte eine Exposition der Menschen gegenüber dem Virus erfolgt sein (Suttorp et al. 2004). Von Mensch-zu-Mensch verbreitet sich das Virus vorwiegend über Tröpfcheninfektion (Li et al. 2020b, Yesudhas et al. 2020, Zhu et al. 2020). Hierfür ist ein relativ enger Kontakt zur infektiösen Person nötig, sodass zu Beginn der Pandemie vor allem die Krankenhaus-assoziierte Übertragung zwischen Personal und Patienten als Mechanismus der Infektion vermutet wurde (Wang et al. 2020a). Zudem können auch asymptomatische Infizierte weitere Personen infizieren, was die Dynamik der Pandemie ebenfalls beeinflusste (Guan et al. 2020, Rothe et al. 2020).

Ähnlich wie SARS-CoV bindet auch das SARS-CoV-2 über sein Spike-Protein an den Angiotensin-Converting-Enzyme 2 (ACE-2)-Rezeptor an der Zelloberfläche der Wirtszelle. Als Eintrittsmechanismus erfolgt dann die Rezeptor-vermittelte Endozytose (Wan et al. 2020). Da die ACE-2-Rezeptoren auch auf Enterozyten exprimiert werden, ist zusätzlich zur Tröpfcheninfektion die fäkal-orale Übertragung möglich (Cha et al. 2020, Yeo et al. 2020).

Laut der Johns-Hopkins-Universität waren im November 2020, fast ein Jahr nach Beginn der Pandemie, über 53 Millionen bestätigte COVID-19 Fälle weltweit registriert mit 1,3 Millionen Todesfällen. Fast 3 Jahre nach Beginn der Pandemie sind im November 2022 weltweit 600 Millionen Fälle mit über 6,6 Millionen Todesfällen registriert. In Deutschland lag die Zahl der bestätigten Fälle bis November 2022 bei über 36 Millionen mit 155.000 Todesfällen (Johns Hopkins University & Medicine 2020, Johns Hopkins University & Medicine 2022a). Die Letalität von COVID-19 unterscheidet sich je nach Studie, Region und untersuchter Kohorte. Bei hospitalisierten Patienten beträgt sie nach einer Studie ca. 18 % (Noor und Islam 2020). Nach Zahlen der Johns-Hopkins-Universität lag sie im November 2020 weltweit bei ca. 2,1 % und bei 2,35 % in Deutschland. Zwei Jahre später, im November 2022, betrug die Letalität weltweit 1 % und lag bei 0,4 % in Deutschland (Johns Hopkins University & Medicine 2020, Johns Hopkins University & Medicine 2022a, Johns Hopkins University & Medicine 2022b).

### 1.4.3 COVID-19

#### 1.4.3.1 Klinik

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann mit leichten respiratorischen Symptomen einhergehen, aber auch zu einer schweren Pneumonie führen und schließlich unter dem Bild eines akuten Lungen- und Multiorganversagens tödlich enden. Die Inkubationszeit von SARS-CoV-2 beträgt durchschnittlich 4 bis 5 Tage (Borges do Nascimento et al. 2020, Guan et al. 2020, Li et al. 2020b, Wang et al. 2020a).

Die häufigsten Symptome von COVID-19, die überwiegend in Studien mit stationären Patienten beobachtet wurden, sind Fieber, Husten, Abgeschlagenheit und Myalgien sowie Dyspnoe. Seltener treten Cephalgien und gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoen, Anosmie, Übelkeit und Erbrechen auf (Li et al. 2020a, Wang et al. 2020a).

COVID-19 kann mit einer biphasischen Reaktion ablaufen. In der ersten Phase ruft die virale Invasion des Körpers allgemeine grippeartige Symptome hervor. Darauf folgt eine inflammatorische Phase, die durch eine überschießende Immunreaktion (Zytokinsturm) des Wirtes mit massiver Schädigung der Lungenalveolen hervorgerufen wird. Im Rahmen dessen können kardiopulmonale Symptome bis hin zum akuten Lungenversagen (ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome) und Schock auftreten (Morgan et al. 2020).

Dennoch zeigen mehr als 80 % der SARS-CoV-2-Infizierten einen milden Krankheitsverlauf (Borges do Nascimento et al. 2020). Vor allem bei den mildereren Verläufen können typische respiratorische Symptome ausbleiben und vermehrt gastrointestinale Beschwerden auftreten (Han et al. 2020, Nehme et al. 2021).

Zu den häufigsten Komplikationen von COVID-19 zählen ARDS, Herzversagen und Sepsis bis hin zum septischen Schock. Bei Patienten mit einem schweren Verlauf muss durchschnittlich ab dem 15. Tag eine maschinelle Beatmung eingesetzt werden (Zhou et al. 2020a).

Bei an COVID-19 verstorbenen Patienten variierte die Zeit zwischen dem Beginn der Symptome und dem Tod zwischen 6 und 41 Tagen mit einem Median von 14 Tagen. Diese Zeitspanne ist primär davon abhängig, welche Risikofaktoren bei den Patienten vorliegen (Wang et al. 2020b).

Laborchemisch kann sich bei Patienten mit COVID-19 eine Lymphozyto-, Leuko-, oder Thrombozytopenie sowie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) zeigen. Zum Teil kommt es zu einer Erhöhung der ALT, AST, Kreatinkinase (CK) sowie der D-Dimere. Dabei korreliert der Schweregrad der Erkrankung mit der Stärke der Abweichungen der Laborparameter (Borges do Nascimento et al. 2020, Guan et al. 2020). Bei den Leberparametern kann

neben einer Transaminasenerhöhung eine Erhöhung der GGT, AP, des Bilirubins sowie eine Hypoalbuminämie und verlängerte Prothrombin-Zeit beobachtet werden (Kulkarni et al. 2020, Morgan et al. 2020).

In einer chinesischen Studie betrug bei genesenen COVID-19-Patienten die durchschnittliche Dauer eines positiven Virusnachweises 20 Tage. Bei Patienten, die an COVID-19 starben, war das Virus bis zum Tod nachweisbar (Zhou et al. 2020a).

In der Lunge erkrankter Patienten können sich CT-graphisch Milchglastrübungen, verdickte Interlobulärsepten und parenchymale Konsolidierungen zeigen (Borges do Nascimento et al. 2020).

Die langfristigen Folgen von COVID-19 können zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch nicht vollständig beurteilt werden. Zunehmend treten jedoch Fälle von persistierenden Beschwerden nach COVID-19 auf, die als sogenanntes Long-COVID bezeichnet werden (Mendelson et al. 2020, The Lancet 2020).

#### **1.4.3.2 Risikofaktoren**

Zu den Risikofaktoren für einen schweren bzw. letalen Verlauf von COVID-19 gehören vor allem systemische Grunderkrankungen wie der arterielle Hypertonus, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Krebserkrankungen. Ein erhöhtes Alter (> 65 Jahre), das männliche Geschlecht und Übergewicht gelten ebenfalls als Risikofaktoren (Guan et al. 2020).

Weiterhin sind zerebrovaskuläre Erkrankungen, chronische Erkrankungen der Leber, der Lunge und der Nieren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Noor und Islam 2020).

Symptome wie Fieber und Dyspnoe bei COVID-19 sind mit einer Progression der Erkrankung assoziiert (Noor und Islam 2020, Yu et al. 2020, Zheng et al. 2020, Zhou et al. 2020a).

Laborchemisch kann ein Anstieg von ALT, Laktat-Dehydrogenase (LDH), Troponin I, CK, D-Dimeren, Serum-Ferritin, IL-6, Prothrombin-Zeit, Kreatinin sowie Procalcitonin mit einer erhöhten Mortalität bei COVID-19 assoziiert sein (Zhou et al. 2020a).

#### **1.4.4 COVID-19 und Leberzirrhose**

Aktuell gilt die Vorerkrankung einer Leberzirrhose aufgrund der damit verbundenen Immundysfunktion als Hochrisiko-Komorbidität bei COVID-19 (Bajaj et al. 2020). Dennoch finden sich in bisherigen Studienergebnissen uneinheitliche Aussagen darüber, welche Auswirkungen COVID-19 auf die Leberfunktion hat und wie hoch die Inzidenzraten bei Patienten mit Leberzirrhose in der ambulanten und stationären Versorgung sind. Verschiedene



Arbeiten haben gezeigt, dass COVID-19 die Leber affektieren kann. Dies zeigt sich unter anderem in einem Anstieg der Leber-Blutparameter AST, ALT, GGT und Gesamt-Bilirubin. Der Anstieg dieser Werte korreliert dabei häufig mit dem Schweregrade der COVID-19-Erkrankung (Guan et al. 2020, Huang et al. 2020, Kulkarni et al. 2020, Zhang et al. 2020). Der Anstieg der Leberenzyme wird in einigen Studien durch ein direktes Adressieren des Virus auf die Hepatozyten über den ACE-2-Rezeptor erklärt. Da sich auf den Hepatozyten jedoch im Vergleich zu Cholangiozyten weniger ACE-2-Rezeptoren befinden, besteht zudem die Hypothese, dass es durch eine Dysfunktion der Cholangiozyten zusätzlich zu einer indirekten Leberschädigung kommt (Cha et al. 2020, Huang et al. 2020, Zhang et al. 2020). Neben einer direkten viralen Schädigung der Leber gibt es jedoch auch andere Hypothesen bezüglich der Transaminaseerhöhung: Zum einen kann durch die Therapie von COVID-19 beispielsweise mit Remdesivir oder Hydroxychloroquin ein medikamentös-toxischer Leberschaden entstehen. Des Weiteren kommt es vor allem bei schwererkrankten COVID-19-Patienten zu einer immunologisch bedingten starken Entzündungsreaktion, welche sich ebenfalls organschädigend auswirken kann. Letztlich kann auch eine Pneumonie-assoziierte Hypoxie leberschädigend sein (Morgan et al. 2020, Zhang et al. 2020).

Eine Leberschädigung scheint insgesamt häufiger bei Patienten mit schwerem COVID-19-Verlauf aufzutreten, ist mit einem schlechten Outcome assoziiert und kann mit einem erhöhten Risiko für die Aufnahme auf eine Intensivstation, Intubation und Mortalität assoziiert sein (El Ouali et al. 2020, Kulkarni et al. 2020).

Dennoch stellt sich weiterhin die Frage, welche Auswirkungen vorbestehende Lebererkrankungen bei COVID-19 haben. Da Erkrankungen wie die Leberzirrhose oder das HCC zu einer Dysfunktion des Immunsystems führen, könnten betroffene Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 haben (Boettler et al. 2020a, Zhang et al. 2020). Zudem wird die ACE-Rezeptor-Dichte auf den Hepatozyten bei einer Zirrhose hochreguliert, was den Eintritt des Virus ebenfalls erleichtern könnte (Grace et al. 2020).

Bezüglich der Mortalität von COVID-19 zeigte eine multizentrische Studie, dass stationäre Zirrhose-Patienten mit COVID-19 keine höhere Mortalität haben als stationäre Zirrhose-Patienten ohne COVID-19. Jedoch ist bei COVID-19-Patienten die Mortalität höher, wenn zusätzlich eine Zirrhose vorliegt (Bajaj et al. 2020, Boettler et al. 2020a). Ergebnisse einer Meta-Analyse des Asian Institutes of Gastroenterology zeigen ebenfalls, dass Leberzirrhose-Patienten kein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 haben (Kulkarni et al. 2020). Andere Studien wiederum deuten darauf hin, dass eine Progression von COVID-19 signifikant häufiger bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung auftritt und dass

das Outcome bei Zirrhose-Patienten mit COVID-19 insgesamt schlechter ist (Ji et al. 2020, Morgan et al. 2020, Qi et al. 2020, Shalimar et al. 2020). Zudem zeigte eine Studie von Morgan und Kollegen, dass die primäre Todesursache bei SARS-CoV-2-infizierten Zirrhose-Patienten eine COVID-19-bedingte Lungenschädigung war. Weiter trat bei infizierten Zirrhose-Patienten deutlich häufiger eine akute hepatische Dekompensation auf (Morgan et al. 2020).

Hierbei sind auch die Ätiologie und das Stadium der Leberzirrhose für das Risiko eines schweren Verlaufs einer COVID-19-Infektion relevant. Vor allem Patienten mit einem Child-Pugh-Score von B und C sowie mit einem MELD-Score  $> 15$  sind häufiger von einem schweren COVID-19 Verlauf betroffen (Boettler et al. 2020a, Morgan et al. 2020).

Insgesamt sollten also bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen wie der Leberzirrhose und dem HCC, aufgrund ihres immunsupprimierten Status und dem in einigen Studien nachgewiesenen erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf, intensive Präventions- und Überwachungsmaßnahmen erfolgen (Boettler et al. 2020a, Zhang et al. 2020).

#### **1.4.5 Patientenversorgung während der Pandemie**

Zeiten, in denen der Zugang zu medizinischen Ressourcen, z.B. aufgrund einer Pandemie, limitiert ist, können sich auf die Versorgung von Patienten auswirken. Eine besondere Auswirkung der COVID-19-Pandemie war in der Tertiärversorgung zu verzeichnen, insbesondere während der ersten Welle als Gesundheitsressourcen für die Versorgung von an COVID-19-erkrankten Patienten umgelagert wurden und die Routineversorgung von stabilen Patienten zurückgestellt wurde, um die Ausbreitung von SARS-CoV-2 einzudämmen (Rivera-Esteban et al. 2022). Zudem waren Patienten durch ihre Nähe zu Gesundheitseinrichtungen potenziell einem erhöhten Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 ausgesetzt. Da Patienten mit Leberzirrhose und HCC eine sensible Patientengruppe darstellen, benötigen sie, trotz der Pandemie, regelmäßige Verlaufskontrollen (Sahin et al. 2020). Bei der Entscheidung über die Versorgung von Patienten mit Leberzirrhose und HCC müssen daher zwei Faktoren abgewogen werden: Wie vorteilhaft ist der Besuch von Kliniken für die medizinische Versorgung des Patienten und wie groß ist das Risiko einer Exposition gegenüber COVID-19. Dies hängt wiederum von Patienten-spezifischen Faktoren wie der Grunderkrankung des Patienten, Komorbiditäten und der aktuellen Zahl der aktiven COVID-19-Fälle in der Klinik ab (Alqahtani et al. 2020).

Während der Pandemie wurde in verschiedenen Zentren versucht, Kapazitäten-schonend zu arbeiten, indem die Versorgung stabiler Patienten so weit wie möglich hinausgezögert

wurde. Dies diene vor allem der Erhöhung der Kapazitäten für die intensivmedizinische Betreuung von COVID-19-Patienten. So wurden beispielsweise Screenings für das HCC oder Ösophagusvarizen verschoben, was ein erhöhtes Risiko für Blutungen, ein verspätetes Diagnostizieren von Tumoren und somit eine schlechtere Prognose nach sich ziehen kann (Grasselli et al. 2020, Tapper und Asrani 2020). Dies zeigten auch Toyoda und Kollegen, in dem sie feststellten, dass die Zahl der Klinikbesuche bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und die Zahl der bildgebenden Überwachungsuntersuchungen für das HCC mit der Einführung der Maßnahmen zur sozialen Distanzierung in Japan stark zurückgingen. Die Zahl der gesehenen Patienten sank von 1326 Patienten im Jahr 2018 auf 1281 Patienten im Jahr 2019 und auf 1050 Patienten im Jahr 2020 (Toyoda et al. 2020).

Ein weiterer Punkt war, dass Lebertransplantationen in der Akutphase der Pandemie seltener durchgeführt wurden. So wurde in Italien innerhalb der ersten vier Wochen des COVID-19-Ausbruchs ein Rückgang der auf nationaler Ebene gezählten Organspender um 25 % verzeichnet (Angelico et al. 2020, De Carlis et al. 2021). In Deutschland war ebenfalls ein Rückgang zu verzeichnen. Während im Jahr 2018 noch 877 Lebertransplantationen durchgeführt wurden, betrug die Zahl im Jahr 2020 insgesamt 774 und im Jahr 2021 780 Lebertransplantationen (Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. 2021). Gründe dafür lagen laut Angelico und Kollegen in der begrenzten Verfügbarkeit von Intensivbetten und Beatmungsgeräten. Beispielsweise seien in Italien landesweit ca. 5200 Intensivbetten verfügbar, von denen im März 2020 bereits über 3000 für die Versorgung von kritisch kranken COVID-19-Patienten genutzt werden mussten. Das hatte zur Folge, dass die Zahl der Betten auf der Intensivstation sowohl für die Spender als auch für die Transplantationsempfänger während der Pandemie begrenzt sein konnte (Angelico et al. 2020). Ein weiterer Grund waren die neuen Testkriterien bezüglich COVID-19, die sowohl von dem Spender als auch von dem Empfänger vorab erfüllt werden mussten. So wurden beispielsweise nur COVID-19-negative Spender für eine Organspende in Betracht gezogen (Angelico et al. 2020, Tapper und Asrani 2020). Zudem konnte es auch bei Lebendorganspenden für die Organspender schwieriger umzusetzen sein, vorab alle erforderlichen Hygieneanforderungen zu erfüllen (Tapper und Asrani 2020).

Ebenso mieden während der Corona-Pandemie viele Patienten aus Sorge eines erhöhten Ansteckungsrisikos Arztpraxen und Krankenhäuser (Carter et al. 2020).

Außerdem führte die SARS-CoV-2-Pandemie auch unter dem medizinischen Fachpersonal zu monatelang andauerndem körperlichem und psychischem Druck sowie zu einem erhöhten Infektionsrisiko aufgrund von regelmäßigem Kontakt zu SARS-CoV-2-positiven Patienten

und zu Beginn der Pandemie zum Teil fehlender Schutzausrüstung. Neben den Risiken, die dadurch für die Mitarbeiter des Gesundheitssystems entstanden, konnte dies die Patientenversorgung ebenfalls negativ beeinflussen (Barranco und Ventura 2020, Shanafelt et al. 2020).

Nach der akuten Phase der Pandemie konnten durch den Rückstau der verschobenen Diagnostik und Interventionen vermehrt Dekompensationen der Leberfunktion und eine Überforderung des Gesundheitssystems auftreten (Tapper und Asrani 2020).

Da Zirrhosepatienten sowohl durch eine SARS-CoV-2-Infektion als auch durch eine aufgeschobene oder verzögerte Diagnostik und Therapie stark gefährdet sind, empfiehlt die European Association for the Study of the Liver (EASL), eine bestmögliche Versorgung unter strenger Einhaltung der Hygienemaßnahmen zu gewährleisten. Das Vorgehen solle sich dabei an der Leberfunktion des Patienten orientieren (Boettler et al. 2020b). Vor allem das Screening und die Prophylaxe von Komplikationen sollten weiterhin durchgeführt werden, um eine Dekompensation und damit verbundene stationäre Aufnahme der Patienten zu vermeiden. Für HCC-Patienten sollte der volle Umfang der regulären Versorgung erfolgen (Boettler et al. 2020a). Die Listung zur Lebertransplantation sollte für diejenigen Patienten mit einer schlechten Prognose vorbehalten werden, da die Zahl an durchgeführten Transplantationen sowie Organspenden bedingt durch die Pandemie zurückging. Der direkte Kontakt zu medizinischem Personal sollte so gering wie möglich gehalten werden (Boettler et al. 2020b).

Das Ziel sollte sein, eine Balance zwischen Infektionsschutzmaßnahmen sowie einer bestmöglichen Behandlung dieser Patienten zu erreichen (Morgan et al. 2020).

#### **1.4.6 Infektionsschutzmaßnahmen während der Pandemie**

In Hamburg trat der erste Fall von COVID-19 am 27. Februar 2020 auf (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf 2020). Im Verlauf stiegen die Infektionszahlen und es wurden als Versuch der Eindämmung der Pandemie in Hamburg sowie am Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf verschiedene Infektionsschutzmaßnahmen eingeführt, die in den folgenden Tabellen 3 und 4 dargestellt sind.

Tabelle 3: Infektionsschutzmaßnahmen in Hamburg während der SARS-CoV-2-Pandemie und lokale und nationale 7-Tage-Inzidenz von SARS-CoV-2.

Datum	Infektionsschutzmaßnahmen in Hamburg	SARS-CoV-2 7-Tage-Inzidenz <sup>2</sup>	
		Hamburg	Deutschland
10.03.2020	Absage aller öffentlichen und privaten Großveranstaltungen über 1000 Menschen (hamburg.de 2020a)	2,3	1,1
16.03.2020	Schließung des Einzelhandels sowie aller Vergnügungs-, Bildungs-, Sport-, und Freizeitstätten (hamburg.de 2020a)	13,1	6,7
22.03.2020	Erster Lockdown in Deutschland (hamburg.de 2020b)	50,4	25,4
06.04.2020	Quarantäne-Pflicht für Reiserückkehrer (Hamburger Abendblatt 2020)	51,4	43,3
22.04.2020	Einführung der Maskenpflicht (Hamburger Abendblatt 2020)	15,7	20,6
01.07.2020	Lockerung der Kontaktbeschränkung, erste Öffnungen von Freizeitstätten (hamburg.de 2020f)	2,1	3,6
16.10.2020	Verschärfung der Corona-Regeln (Kontaktbeschränkungen und Sperrstunde) (hamburg.de 2020c)	53,8	39
02.11.2020	Beginn des „Lockdowns-Light“ (hamburg.de 2020d)	152,8	137,2
16.12.2020	Beginn des zweiten „harten Lockdowns“ (hamburg.de 2020e)	182,2	187,8
27.12.2020	Impfstart in Deutschland (Tagesschau 2020)	178,2	184

Quelle der Inzidenzwerte: RKI 2022.

Bis zum Ende der Studie am 28. Februar 2021 blieben die Kontaktbeschränkungen und Schließungen in Form des zweiten Lockdowns in Hamburg sowie bundesweit bestehen.

Tabelle 4: UKE-interne Infektionsschutzmaßnahmen.

Datum	UKE-interne Infektionsschutzmaßnahmen während der Pandemie
27.02.2020	Öffnung einer COVID-19 Test-Station auf dem UKE-Gelände
11.03.2020	Verbot aller Meetings, die nicht der direkten Patientenversorgung dienen
18.03.2020	Verpflichtendes Tragen von FFP2-Masken in der Zentralen Notaufnahme
19.03.2020	Einschränkung der Besuchsmöglichkeiten

<sup>2</sup> Entspricht der Anzahl der Neuinfektionen pro 100.000 Einwohner innerhalb eines 7-Tage-Zeitraums.

<b>Datum</b>	<b>UKE-interne Infektionsschutzmaßnahmen während der Pandemie</b>
22.03.2020	Verpflichtendes Tragen von Mund-Nasenschutz in allen Kliniken
10.04.2020	Verpflichtendes Tragen von FFP2-Masken auf allen onkologischen und hämatologischen Stationen und Ambulanzen
20.04.2020	RT-PCR Tests bei Aufnahme von Patienten
11.05.2020	RT-PCR Tests für Mitarbeiter in Kontakt mit COVID-19 Patienten oder vulnerablen Patientengruppen

Abkürzungen: FFP: Filtering Face Piece, RT-PCR: Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion.

Quelle: Brehm et al. 2021.

## **2. Methoden**

### **2.1 Studienkollektiv und Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Studie, die im Zeitraum vom 1. April 2020 bis zum 28. Februar 2021 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt wurde. Vor Beginn der Datenerhebung erfolgte eine Genehmigung der Studie (PV 7298) durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg.

Vom 1. April bis zum 30. Juni 2020 wurden insgesamt 150 Patienten mit bekannter Leberzirrhose und/oder HCC in die Studie eingeschlossen, die entweder stationär oder ambulant in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik am UKE behandelt wurden.

Das erste Follow-up erfolgte 4 – 6 Wochen nach Studieneinschluss und das zweite Follow-up nach 6 – 8 Monaten. Da es aufgrund des Infektionsrisikos während der Pandemie nicht möglich war, die Patienten für die Follow-up-Untersuchungen einzuladen, erfolgten diese ausschließlich bei geplanten ambulanten oder stationären Aufenthalten am UKE.

### **2.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien für die Studie waren das Vorliegen einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms bzw. das Vorliegen von beidem. Die Diagnose der Leberzirrhose basierte auf dem histologischen Nachweis oder auf einer signifikanten Parenchymveränderung der Leber, die mittels transientser Elastographie (Fibroscan) nachgewiesen wurde. Hier wurde ein Cut-off Wert von  $> 14,6$  kPa für die Sicherung der Diagnose verwendet (Foucher et al. 2006). Das HCC wurde nach Vorgabe aktueller Leitlinien entweder histologisch oder mittels dafür empfohlener Bildgebung diagnostiziert (Deutsche Krebsgesellschaft et al. 2023). Erhielten die Patienten im Verlauf der Studie eine Lebertransplantation, wurden sie von der Studie ausgeschlossen.

Zudem mussten die Studienteilnehmer mindestens 18 Jahre alt sein. Sie wurden ausführlich über die Studie und mögliche Risiken aufgeklärt und haben bei Teilnahmewunsch eine Einverständniserklärung unterschrieben. Die Patienten wurden in zwei Kohorten aufgeteilt:

1. Kohorte: Leberzirrhose (LZ)-Patienten (ohne HCC)
2. Kohorte: HCC-Patienten (mit/ ohne Leberzirrhose)

### **2.3 Erhebungsmethoden**

Die Datenerhebung wurde nach standardisierten Methoden im Rahmen des stationären und ambulanten Aufenthalts der Patienten in der I. Medizinischen Klinik am

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf an insgesamt drei Terminen, Baseline, Follow-up 1 und Follow-up 2, durchgeführt.

Die Erfassung und Auswertung aller Daten erfolgte anonymisiert.

### **2.3.1 Fragebögen und demografische Daten**

Demografische Daten zu Alter, Geschlecht und Wohnort wurden aus dem Krankenhausinformationssystem Soarian Clinicals® erhoben, das alle patientenbezogenen Daten und Befunde als klinikinterne, elektronische Patientenakte archiviert. Sofern der Wohnort innerhalb Hamburgs lag, erfolgte eine Beurteilung dessen mittels eines Sozial-Codes. Dieser ordnet Wohngebieten anhand sozioökonomischer Indikatoren den Status sehr niedrig, niedrig, mittel und hoch zu (Freie und Hansestadt Hamburg 2020).

Zudem erfolgte die Erhebung aktueller patientenbezogener Daten durch zwei standardisierte Fragebögen. Die Fragen bezogen sich dabei immer auf die zurückliegenden 4 Wochen ausgehend vom Zeitpunkt der Befragung.

Fragebogen 1 erfasste die Anzahl der im selben Haushalt lebenden Erwachsenen und Kinder, den Beruf sowie ob Alkohol oder Nikotin konsumiert wurde.

Fragebogen 2 erfragte das Auftreten von Symptomen, die bei einer COVID-19 Erkrankung typisch sind, wie Husten, laufende Nase, Halsschmerzen, Kurzatmigkeit, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Fieber. Weiterhin wurde die Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel (nie, gelegentlich, täglich), Reisen außerhalb von Deutschland, die durchschnittliche tägliche Anzahl von Kontaktpersonen, Kontakt zu SARS-CoV-2-positiven Personen und die Berufstätigkeit erfasst.

### **2.3.2 Erhebung klinischer Daten**

Die klinischen Daten der Studienteilnehmer wurden mittels Anamnese und anhand von Informationen aus dem Soarian Clinicals® erhoben. Hierbei wurde bei Vorliegen einer Leberzirrhose, die Genese der Zirrhose, der Child-Pugh-Score sowie der MELD-Score erfasst. Bei Vorliegen eines HCC wurde das BCLC-Stadium sowie das Therapieverfahren dokumentiert. Außerdem wurden Informationen bezüglich des Vorliegens weiterer chronischer Erkrankungen sowie der Medikamenteneinnahme (Pantoprazol, Metformin, Rifaximin, Diuretika, ACE-Hemmer oder Betablocker) erhoben.

Bei der klinischen Untersuchung wurde zudem zu allen drei Beobachtungszeitpunkten erhoben, ob eine dekompensierte Leberzirrhose vorlag und welche Komplikationen im Rahmen der Dekompensation auftraten. Dabei wurde das Vorliegen sowie der Grad des Aszites und



der hepatischen Enzephalopathie ebenso wie eine Ösophagusvarizenblutung durch die Befragung behandelnder Ärzte eruiert bzw. aus der elektronischen Patientenakte entnommen. Die Komplikation Aszites wurde entweder mittels einer Sonographie, CT oder MRT diagnostiziert. Es erfolgte eine Einteilung in Grad 0 bis Grad 3. Hierbei galt:

- Grad 0: kein Aszites
- Grad 1: nur im Ultraschall oder in der Bildgebung erkennbar
- Grad 2: mäßiggradige symmetrische Distension des Abdomens
- Grad 3: massiver Aszites mit deutlicher abdomineller Distension

### **2.3.3 Analyse der Blutparameter**

An jedem der drei Erhebungszeitpunkte erfolgte eine venöse Blutentnahme.

Es wurden für jeden Patienten folgende Parameter bestimmt:

Es wurden das Hämoglobin, der Hämatokrit, die Erythrozyten inklusive Erythrozytenindizes (MCV: mittleres korpuskuläres Volumen, MCH: mittlerer korpuskulärer Hämoglobingehalt, MCHC: mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration), die Leukozyten sowie Thrombozyten bestimmt.

Von den Elektrolyten wurden Kalium und Natrium gemessen.

Für die Gerinnung wurden der Quick- und INR-Wert und das Fibrinogen ermittelt.

In der Serumchemie wurden für die Nierenfunktion Kreatinin, Harnstoff und die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und für die Beurteilung der Leber ALT, AST, GGT, Albumin, Bilirubin und AP (alkalische Phosphatase) untersucht.

Als Entzündungsmarker wurde das C-reaktive Protein (CRP) und als Tumormarker für das HCC das Alpha-Fetoprotein (AFP) bestimmt.

Die Messung der Blutproben erfolgte durch das Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin am UKE. Für die Analyse wurden folgende Monovetten verwendet:

S-Monovette<sup>®</sup> Serum-Gel, S-Monovette<sup>®</sup> Hämatologie (EDTA), S-Monovette<sup>®</sup> Plasma (Lithium-Heparin) und S-Monovette<sup>®</sup> Gerinnung (Citrat 1:10) (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland).

Die Einheiten und Normbereiche wurden entsprechend der Vorgaben des Zentrallabors des UKE gewählt und sind in der Tabelle 5 dargestellt.

*Tabelle 5: Übersicht der untersuchten Blutparameter.*

<b>Blutparameter</b>	<b>Einheit</b>	<b>Normbereich</b>
Hämoglobin (Hb)	g/dL	14 – 17,5
Hämatokrit (Hkt)	%	36 – 48
Leukozyten	Mrd./L	3,8 – 11,0
Thrombozyten	Mrd./L	150 – 400
Natrium (Na)	mmol/L	135 – 145
Kalium (K)	mmol/L	3,5 – 4,6
Albumin	g/L	34,0 – 50,0
Bilirubin gesamt	mg/dL	0,3 – 1,2
Harnstoff	mg/dL	9,0 – 23,0
Kreatinin	mg/dL	0,7 – 1,30
GFR	ml/min	90 – 120
ALT	U*/L	< 50
AST	U/L	< 50
GGT	U/L	< 73
AP	U/L	46 – 116
CRP	mg/L	< 5
Quick	%	84 – 129
INR		0,85 – 1,15
Fibrinogen (nach Clauss)	g/L	1,6 – 3,4
Fibrinogen (abgeleitet)	g/L	1,9 – 3,7
AFP	kU/L	< 7,0

\*U =  $\mu\text{mol}/\text{min}$

### **2.3.4 SARS-CoV-2-Antikörper-Detektion**

Um eine akute SARS-CoV-2-Infektion auszuschließen, wurde bei allen Patienten am Vortag vor ihrem geplanten Aufenthalt am UKE ein nasopharyngealer Abstrich mit PCR-Testung durchgeführt. Als Diagnostik einer abgelaufenen Infektion wurde in der Studie der Nachweis der spezifischen SARS-CoV-2-Antikörper verwendet. Hierfür wurde nach der venösen Blutentnahme eine S-Monovette® Serum-Gel zentrifugiert und das Serum für die weitere PCR-Analyse verwendet. Die Lagerung der Proben erfolgte bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Zum Nachweis einer abgelaufen SARS-CoV-2-Infektion wurde der qualitative Anti-SARS-CoV-2 Elektrochemilumineszenz-Immunoassay („ECLIA“) Elecsys (Roche, Basel) verwendet.

Dieser detektiert Antikörper gegen das Nukleokapsid-Antigen (N) von SARS-CoV-2. Das Ergebnis wurde durch die Berechnung des Verhältnisses der Extinktion der Serum-Probe zur Extinktion des Kalibrators ermittelt. Nach Herstellerangaben wird ein Verhältnis von  $< 0,8$  als negativ,  $< 1,1$  als grenzwertig und  $> 1,1$  als positiv gewertet. Die Sensitivität liegt 14 Tage nach positivem PCR-Nachweis nach Herstellerangaben bei 99,5 % und die Spezifität bei 99,8 % (Roche Deutschland Holding GmbH 2021).

Beim positivem Antikörpernachweis in dem ECLIA wurde der DiaSorin Liaison® Test verwendet, um die Ergebnisse zu verifizieren. Dieser detektiert IgG-Antikörper gegen das SARS-CoV-2 Spike-Protein 1 (S1) und 2 (S2).

#### **2.4 Auswertung der Daten**

Die Dokumentation und Auswertung der Daten sowie das Erstellen von Tabellen und Diagrammen wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms MS-EXCEL in der Version 16.37 durchgeführt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch das Programm SPSS Statistics in der Version 27. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte, Mediane, Prozentwerte und die Range berechnet. Da es sich durch die Messwiederholung der gleichen Probanden zum Follow-up 1 und 2 um abhängige Stichproben handelte, wurden statistische Tests für zwei verbundene Stichproben verwendet. Für nominale Daten wurde der McNemar-Test verwendet. Ordinale Daten wurden über den Wilcoxon-Test analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert wurde bei weniger als 0,05 als statistisch signifikant bewertet. Da bei den Wiedervorstellungs-Terminen der Patienten zum Teil nicht alle Parameter vollständig erhoben werden konnten, kann die Fallzahl n mit der Auswahl der jeweiligen Parameter variieren.

## 3. Ergebnisse

### 3.1 Beschreibung der Kohorte bei der Baseline

#### 3.1.1 Studienverlauf

Insgesamt wurden 150 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen erfüllten 7 Patienten im Rahmen einer erneuten Prüfung die Einschlusskriterien nicht, sodass sie von der Studie ausgeschlossen wurden. Von den verbliebenen 143 Patienten hatten 108 eine Leberzirrhose (LZ) (ohne ein HCC) und 35 Patienten ein HCC (mit oder ohne eine Leberzirrhose). Bei 47 % aller Patienten war die Leberzirrhose zudem histologisch gesichert. Die Lebersteifigkeit gemäß Fibroscan-Messung betrug im Median 40,3 kPa (Min.-Max.: 17,8-75 kPa) bei Patienten mit alkoholischer Lebererkrankung, 37 kPa (20,5-48 kPa) bei Patienten mit nicht-alkoholischer Steatohepatitis, 23,3 kPa (16,1-33 kPa) bei Patienten mit chronischer Hepatitis B/C-Infektion und 43 kPa (17,1-75 kPa) bei Patienten mit Zirrhose aufgrund einer Autoimmunerkrankung der Leber.

Von den 143 Patienten, die an der Baseline-Erhebung teilnahmen, waren zum ersten Follow-up 6 Patienten verstorben, 2 hatten eine Lebertransplantation und 26 waren lost-to-follow-up. Somit nahmen 109 Patienten im Median nach 52 Tagen (Spanne: 18-110 Tage) vom 20. Mai bis zum 24. August 2020 an der ersten Follow-up Untersuchung teil. Von diesen waren zum Follow-up 2 wiederum 8 verstorben, 4 hatten eine Lebertransplantation und 25 Patienten waren lost-to-follow-up. Die Mortalitätsrate lag über den gesamten Beobachtungszeitraum damit bei 9,7 % (n = 14).

Insgesamt 72 Patienten schlossen im Median nach 6,1 Monaten (Spanne: 2,1-9,8 Monate) zwischen dem 1. Oktober 2020 und dem 28. Februar 2021 das zweite Follow-up ab.

*Tabelle 6: Anzahl der Patienten bei der Baseline, Follow-up 1 und Follow-up 2.*

	<b>Leberzirrhose</b>	<b>HCC</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Baseline</b>	108	35	143
<b>Follow-up 1 (4-6 Wochen)</b>	81	28	109
<b>Follow-up 2 (6-8 Monate)</b>	49	23	72

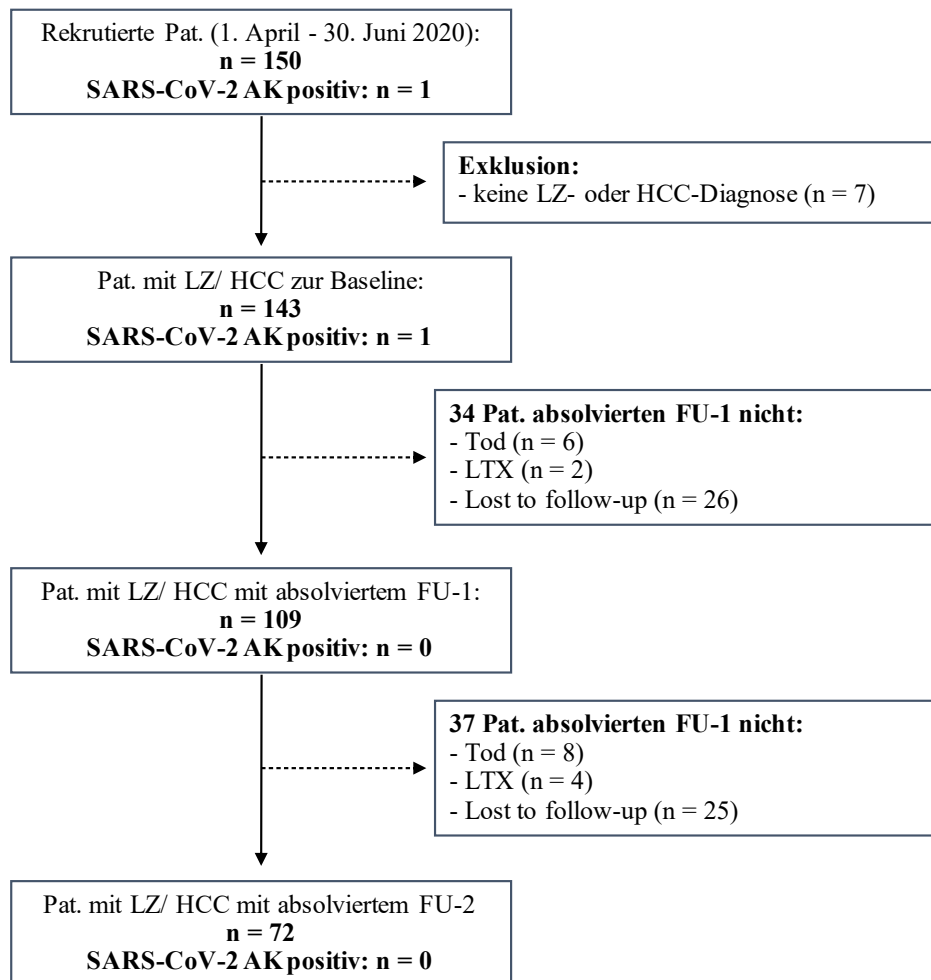


Abbildung 3: Flow-Chart zum Studienverlauf.

Abkürzungen: FU: Follow-up, HCC: Hepatozelluläres Karzinom, LZ: Leberzirrhose, LTX: Lebertransplantation.

Bei den insgesamt 14 verstorbenen Patienten stand der Tod nicht im Zusammenhang mit COVID-19: 3 Patienten starben an Varizenblutungen, 5 Patienten an akut-auf-chronischem Leberversagen (ACLF) und 3 Patienten an einem septischen Schock. Ein Patient starb an einer perforierten Sigmadivertikulitis und 2 Patienten an einem akuten Myokardinfarkt. Insgesamt 6 Patienten erhielten nach Aufnahme in die Studie eine Lebertransplantation und schlossen FU-2 nicht ab. Bei keinem der Patienten, die vor Erreichen von FU-1 starben oder eine Lebertransplantation erhielten, wurde eine positive SARS-CoV-2-Infektion diagnostiziert.

Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten waren zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung 55 % (n = 78) stationär und 45 % (n = 65) ambulant im UKE in Behandlung.

### 3.1.2 Altersverteilung

Das Alter der 143 Patienten in dem Gesamtkollektiv lag zwischen 20 und 87 Jahren mit einem Median von 65 Jahren. Insgesamt waren 31 % (n = 45) weiblich und 69 % (n = 98) männlich wie in Abbildung 4 dargestellt.

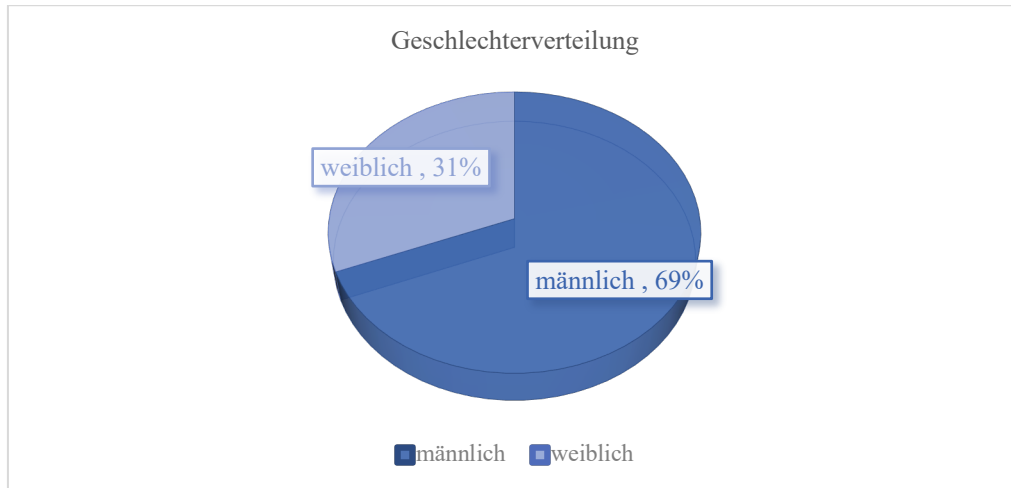


Abbildung 4: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs bei der Baseline.

Die Abbildung 5 zeigt die Zugehörigkeit der Patienten zu verschiedenen Altersgruppen. Am häufigsten gehörten die Patienten der Altersgruppe 60 – 69 Jahre an (n = 56).

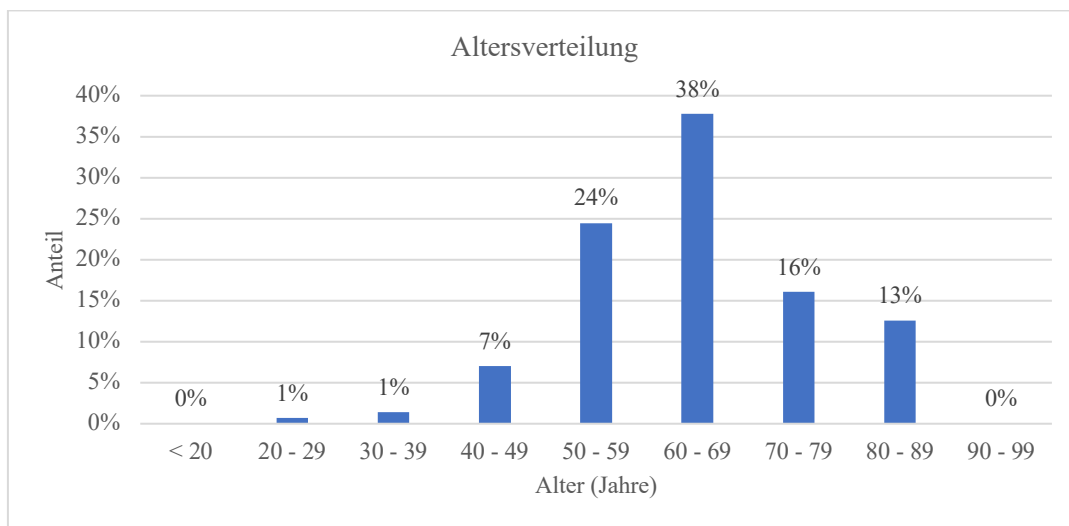


Abbildung 5: Altersstruktur der Gesamtkohorte.

Tabelle 7: Legende zu Abbildung 5: Altersstruktur der Gesamtkohorte.

Altersgruppen (Jahre)	Anzahl Patienten in dieser Gruppe	Anteil
< 20	0	0 %

Altersgruppen (Jahre)	Anzahl Patienten in dieser Gruppe	Anteil
20 - 29	1	1 %
30 - 39	2	1 %
40 - 49	10	7 %
50 - 59	35	24 %
60 - 69	54	38 %
70 - 79	23	16 %
80 - 89	18	13 %
90 - 99	0	0 %
Summe	143	100 %

### 3.1.3 Wohnort

Insgesamt 52 % (n = 75) der Patienten wohnten außerhalb von Hamburg und 48 % (n = 69) innerhalb von Hamburg. Die Verteilung der Wohnorte der in Hamburg lebenden Patienten nach dem Sozial-Code ist in der Abbildung 6 dargestellt. Die meisten aus Hamburg stammenden Patienten wohnten in einer mit dem Sozial-Code „medium“ eingestuften Region.

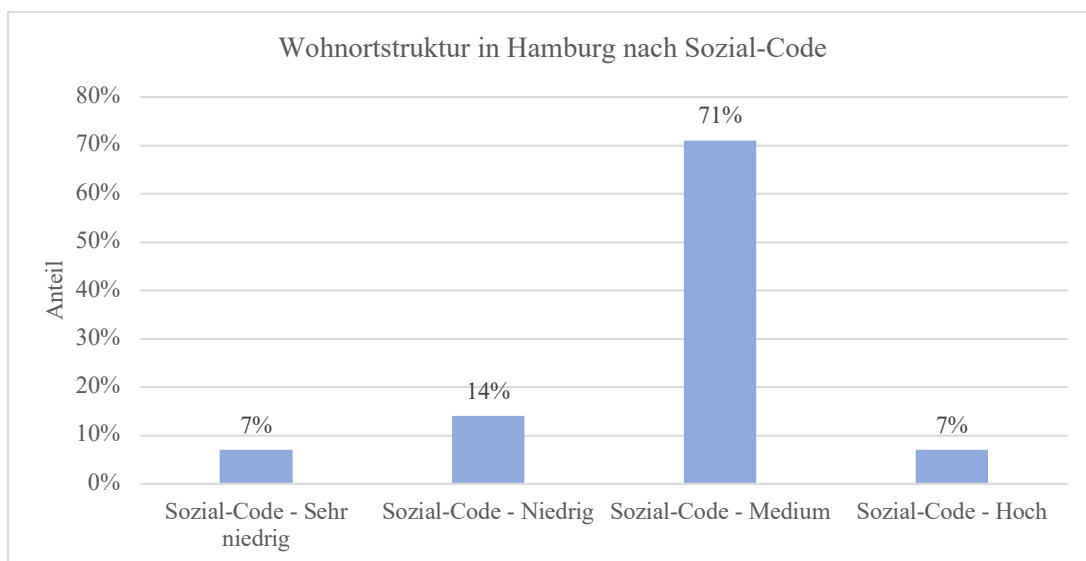


Abbildung 6: Wohnortstruktur der in Hamburg lebenden Patienten nach Sozial-Code.

Tabelle 8: Legende zu Abbildung 6: Wohnortstruktur der in Hamburg lebenden Patienten nach Sozial-Code.

	Leberzirrhose		HCC		Gesamt	
<b>Sozial-Code - Sehr niedrig</b>	4	8 %	1	5 %	5	7 %
<b>Sozial-Code - Niedrig</b>	6	12 %	4	21 %	10	14 %
<b>Sozial-Code - Medium</b>	36	72 %	13	68 %	49	71 %

	Leberzirrhose		HCC		Gesamt	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Sozial-Code - Hoch	4	8 %	1	5 %	5	7 %
Summe (in Hamburg)	50	100 %	19	100 %	69	100 %

### 3.1.4 Ätiologie der Leberzirrhose und Komorbiditäten

Von den zu Beginn der Studie eingeschlossenen Patienten in der Gesamtkohorte hatten insgesamt 96 % (n = 137) eine Leberzirrhose. Von den HCC-Patienten hatten 83 % (n = 29) eine Leberzirrhose. Die Häufigkeiten der unterschiedlichen Ätiologien der Leberzirrhose sind in Abbildung 7 dargestellt. Am häufigsten lag mit 50 % in dem Gesamtkollektiv die äthyltoxisch bedingte Leberzirrhose vor (n = 72). Bei den HCC-Patienten machte diese 45 % (n = 13) und bei den Leberzirrhose-Patienten 55 % (n = 59) aus. Als zweithäufigste Ursache bei den Leberzirrhose-Patienten ohne HCC zeigte sich die NASH mit 15 % (n = 16). Bei den HCC-Patienten war nach dem Alkoholabusus die Hepatitis-C-bedingte Leberzirrhose mit 17 % (n = 5) die zweithäufigste Genese.

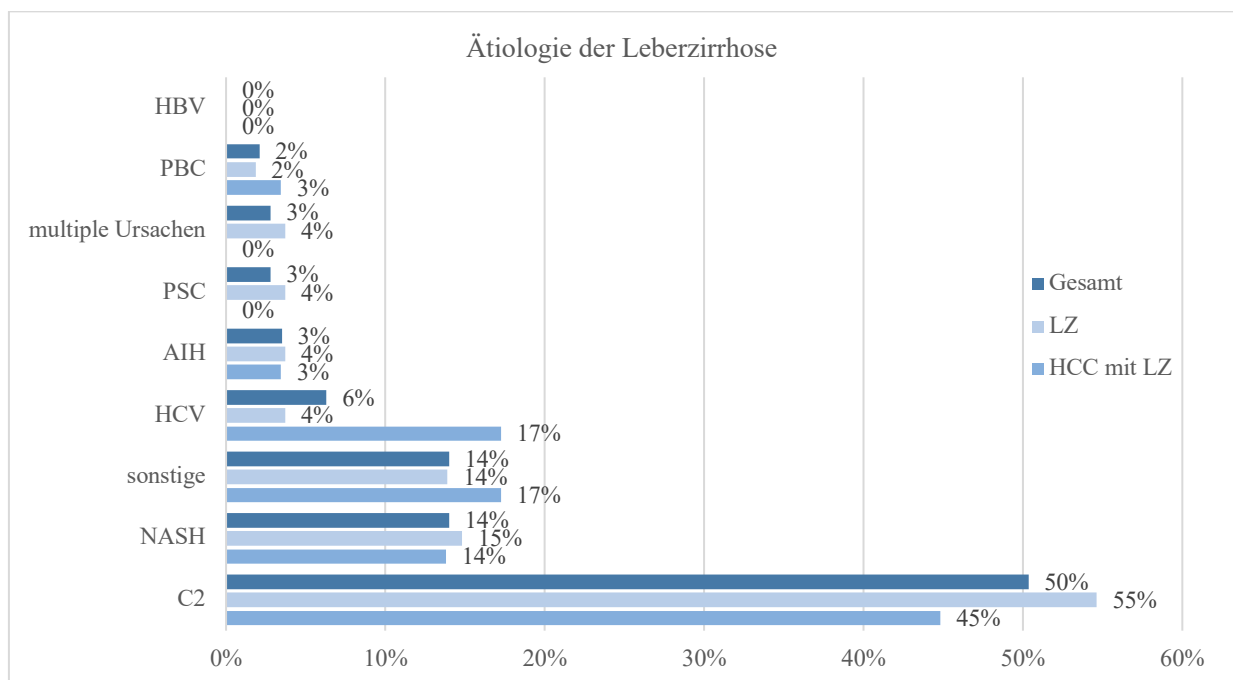


Abbildung 7: Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhose.

Tabelle 9: Legende zu Abbildung 7: Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhose.

Ätiologie	Leberzirrhose		HCC mit LZ		Gesamt	
C2	59	55 %	13	45 %	72	50 %
NASH	16	15 %	4	14 %	20	14 %
Sonstige	15	14 %	5	17 %	20	14 %
HCV	4	4 %	5	17 %	9	6 %



Ätiologie	Leberzirrhose		HCC mit LZ		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
AIH	4	4 %	1	3 %	5	3 %
PSC	4	4 %	0	0 %	4	3 %
Multiple Ursachen	4	4 %	0	0 %	4	3 %
PBC	2	2 %	1	3 %	3	2 %
HBV	0	0 %	0	0 %	0	0 %
<b>Summe</b>	<b>108</b>	<b>100 %</b>	<b>29</b>	<b>100 %</b>	<b>137</b>	<b>96 %</b>

Abkürzungen: AIH: Autoimmune Hepatitis; C2: Äthyltoxische Genese; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; LZ: Leberzirrhose; NASH: Nichtalkoholische Steatohepatitis; PBC: Primär-biliäre Cholangitis; PSC: Primär-sklerosierende Cholangitis; sonstige: beinhaltet die kryptogene Genese.

Die prozentualen Häufigkeiten der Komorbiditäten sind in der Abbildung 8 dargestellt. Die häufigsten Komorbiditäten waren der arterielle Hypertonus (45 %, n = 65) und der Diabetes mellitus (41 %, n = 58). Neben der Komorbidität des Malignoms, die definitionsgemäß auf alle HCC-Patienten entweder nicht metastasiert oder metastasiert zutrif, zeigte sich hier ebenfalls der arterielle Hypertonus (51 %, n = 18) als häufigste Komorbidität.

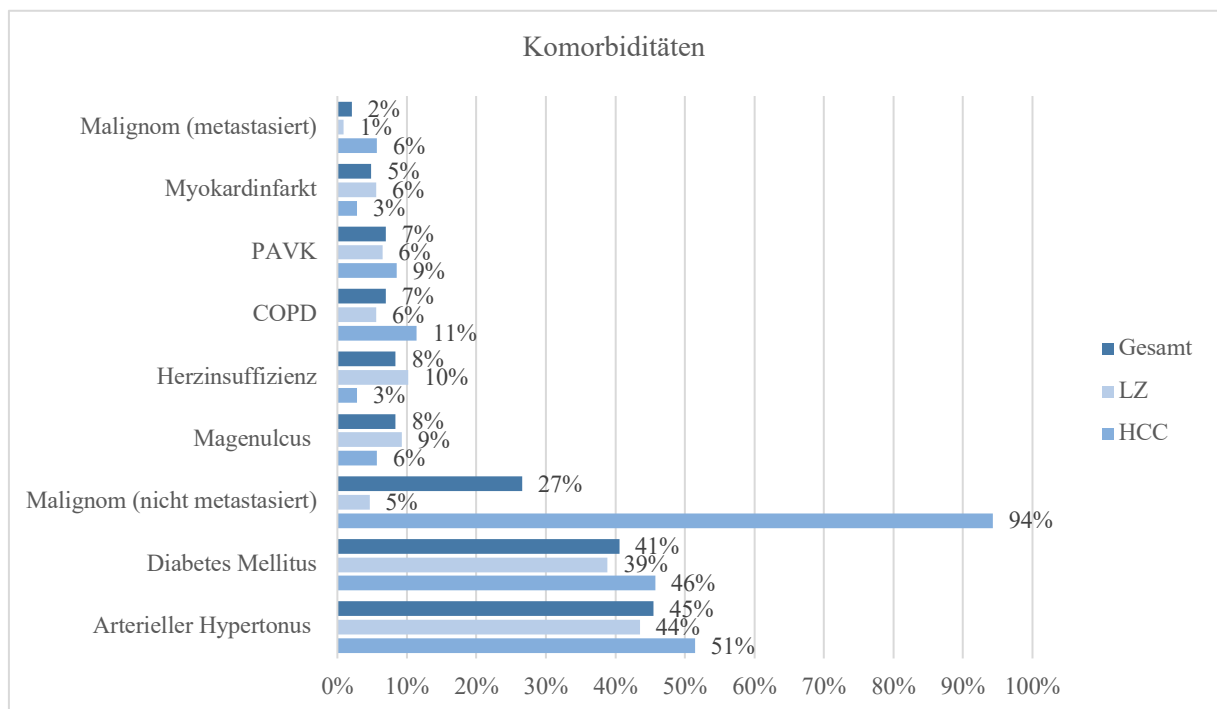


Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten.

Tabelle 10: Legende zu Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten.

Komorbidität	LZ (n = 108)		HCC (n = 35)		Gesamt (n = 143)	
Arterieller Hypertonus	47	44 %	18	51 %	65	45 %

Komorbidität	LZ (n = 108)		HCC (n = 35)		Gesamt (n = 143)	
	n	%	n	%	n	%
Diabetes mellitus	42	39 %	16	46 %	58	41 %
Malignom (nicht metastasiert)	5	5 %	33	94 %	38	27 %
Magenulkus	10	9 %	2	6 %	12	8 %
Herzinsuffizienz	11	10 %	1	3 %	12	8 %
COPD	6	6 %	4	11 %	10	7 %
PAVK	7	6 %	3	9 %	10	7 %
Myokardinfarkt	6	6 %	1	3 %	7	5 %
Malignom (metastasiert)	1	1 %	2	6 %	3	2 %

Legende: COPD: Chronic obstructive pulmonary disease (englisch für: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung), HCC: Hepatozelluläres Karzinom, LZ: Leberzirrhose, PAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

### 3.1.5 Tumorstadien und Therapie der HCC-Patienten

Von den 143 Patienten der Gesamtkohorte hatten 35 Patienten ein HCC. Insgesamt 6 von ihnen hatten keine zugrunde liegende Leberzirrhose. Das Tumorstadium nach der BCLC-Klassifikation war BCLC A bei 32 % (n = 9), BCLC B bei 50 % (n = 14) und BCLC C bei 18 % (n = 5) der HCC-Patienten. Zu den Behandlungsmodalitäten des HCC gehörten innerhalb dieser Kohorte die transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit 75 % (n = 18), die systemische Chemotherapie mit 17 % (n = 4), die die Tyrosinkinaseinhibitoren Sorafenib (n = 3) und Lenvatinib plus Pembrolizumab (n = 1) umfasste, die Mikrowellenablation bei 4 % (n = 1) und die best supportive care bei einem Patienten.

### 3.1.6 Medikamenteneinnahme und Noxen

Die am häufigsten eingenommenen Medikamente in der Vormedikation waren Diuretika (75 %, n = 107). Weiterhin nahmen 62 % (n = 88) der Patienten Pantoprazol, 57 % (n = 81) Betablocker, 20 % (n = 29) Rifaximin, 14 % (n = 20) ACE-Hemmer und 13 % (n = 19) Metformin ein. Von den Patienten gaben zur Baseline 23 % (n = 33) an zu rauchen und 8 % (n = 12) gaben an Alkohol zu konsumieren.

Tabelle 11: Nikotin- und Alkoholkonsum der untersuchten Patientengruppen.

Noxen	Leberzirrhose		HCC		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Rauchen	27	25 %	6	17 %	33	23 %
Alkoholkonsum	10	9 %	2	6 %	12	8 %

### 3.2 Klinische Patientendaten im Verlauf

Im Folgenden werden die Daten aus den drei Erhebungszeitpunkten miteinander verglichen. Hierbei wird jeweils das Follow-up 1 und das Follow-up 2 mit dem passenden Patientenkollektiv aus der Baseline-Erhebung verglichen.

#### 3.2.1 Dekompensation der Leberzirrhose

Zur Baseline-Erhebung lagen Daten von allen 143 Patienten bezüglich der Frage einer dekompensierten Leberfunktion vor. Von den Patienten mit Leberzirrhose ohne HCC zeigten 57 % (n = 62) zur Baseline-Erhebung eine Dekompensation der Leberzirrhose. Diese war primär auf Aszites zurückzuführen, welcher bei 60 von 62 dekompensierten Patienten vorlag. In der HCC-Kohorte zeigten 20 % (n = 7) der Patienten zur Baseline-Erhebung eine Dekompensation. Für die Gesamtkohorte waren somit 48 % (n = 69) der 143 Patienten zum Studieneinschluss dekompensiert. Eine Dekompensation in Form von Aszites zeigte sich hier in 47 % (n = 67) der Fälle, eine Varizenblutung bei 1 % (n = 2) und die hepatische Enzephalopathie bei 13 % (n = 18) aller Patienten.

Tabelle 12: Dekompensation der Leberfunktion bei der Baseline.

	Leberzirrhose		HCC		Gesamt	
<b>Dekompensiert in Form von:</b>	<b>62</b>	<b>57 %</b>	<b>7</b>	<b>20 %</b>	<b>69</b>	<b>48 %</b>
Aszites*	60	56 %	7	20 %	67	47 %
Varizenblutung*	2	2 %	0	0 %	2	1 %
HE*	17	16 %	1	3 %	18	13 %
<b>Nicht dekompensiert</b>	<b>46</b>	<b>43 %</b>	<b>28</b>	<b>80 %</b>	<b>74</b>	<b>52 %</b>
<b>Summe</b>	<b>108</b>	<b>100 %</b>	<b>35</b>	<b>100 %</b>	<b>143</b>	<b>100 %</b>

\*gleichzeitiges Auftreten möglich.

Insgesamt lagen von 98 Patienten vergleichbare Datenpaare zur Dekompensation der Leberzirrhose bei der Baseline und Follow-up 1 vor. Zum Zeitpunkt des ersten Follow-ups zeigten sich 41,8 % (n = 41) mit einer Dekompensation der Leberzirrhose und somit weniger Patienten als zur Baseline-Erhebung, bei der es 46,9 % (n = 46) der 98 betrachteten Patienten waren. Von den bei der Baseline dekompensierten Patienten waren zum Zeitpunkt des Follow-ups 1 23,9 % (n = 11) nicht erneut dekompensiert. Von den Patienten mit kompensierter Zirrhose bei der Baseline waren 88,5 % (n = 46) bis zum Follow-up 1 weiterhin nicht

dekompensiert, während 11,5 % (n = 6) eine Dekompensation aufwiesen. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,332$ ).<sup>3</sup>

Für das Follow-up 2 lagen zur Dekompensation der Leberzirrhose Daten von 69 Patienten vor. Zum Zeitpunkt des zweiten Follow-ups waren signifikant weniger Patienten dekompenziert als bei der Baseline-Erhebung ( $p = 0,007$ ).<sup>4</sup> Von den bei der Baseline dekompenzierten Patienten waren 59,1 % (n = 13) bei Follow-up 2 rekompensiert. Von den bei der Baseline kompensierten Patienten waren im Verlauf zum zweiten Follow-up 95,7 % (n = 45) der Patienten weiterhin nicht dekompenziert. Bei 4,3 % (n = 2) der Patienten kam es im Verlauf zum Follow-up 2 zu einer Dekompensation.

Für die Analyse der Dekompensation in Form des Aszites lagen zum Follow-up 1 insgesamt 94 vergleichbare Datenpaare vor. Während zur Baseline-Erhebung von den betrachteten 94 Patienten noch 43,6 % (n = 41) Aszites hatten, waren es zum Follow-up 1 nur noch 35,1 % (n = 33).

*Tabelle 13: Aszites bei der Baseline im Vergleich zum Follow-up 1.*

	Baseline		Follow-up 1	
<b>Aszites</b>	41	43,6 %	33	35,1 %
<b>Kein Aszites</b>	53	56,4 %	61	64,9 %
<b>Summe</b>	94	100,0 %	94	100,0 %

Eine Dekompensation in Form von **Aszites** war bei Follow-up 1 signifikant seltener aufgetreten als bei der Baseline-Erhebung ( $p = 0,003$ ).

Bei Follow-up 2 lagen für die Variable des Aszites vergleichbare Datenpaare von 70 Patienten vor. Während bei der Baseline-Erhebung 31,4 % (n = 22) der Patienten Aszites hatten, waren es zum Follow-up 2 17,1 % (n = 12).

*Tabelle 14: Aszites bei der Baseline im Vergleich zum Follow-up 2.*

	Baseline		Follow-up 2	
<b>Aszites</b>	22	31,4 %	12	17,1 %
<b>Kein Aszites</b>	48	68,6 %	58	82,9 %
<b>Summe</b>	70	100,0 %	70	100,0 %

<sup>3</sup> Siehe Anhang 1, S. 84.

<sup>4</sup> Siehe Anhang 2, S. 86.

Es zeigten sich ebenfalls signifikant weniger Patienten mit Aszites als bei der Baseline-Erhebung ( $p = 0,01$ ).<sup>5</sup>

Für die Analyse der hepatischen Enzephalopathie lagen zum Follow-up 1 vergleichbare Datenpaare von 94 Patienten vor. Von diesen hatten 11,7 % ( $n = 11$ ) zur Baseline eine HE und zum Follow-up 1 5,3 % ( $n = 5$ ).

*Tabelle 15: Vergleich des Auftretens einer HE in der Gesamtkohorte zwischen Baseline und Follow-up 1.*

	Baseline		Follow-up 1	
<b>HE</b>	11	11,7 %	5	5,3 %
<b>Keine HE</b>	83	88,3 %	89	94,7 %
<b>Summe</b>	94	100 %	94	100 %

Die Komplikation der **hepatischen Enzephalopathie** trat im Follow-up 1 signifikant seltener auf als bei der Baseline-Erhebung ( $p = 0,018$ ).

Zum Follow-up 2 lagen vergleichbare Daten von insgesamt 70 Patienten vor. Von diesen hatten 7,1 % ( $n = 5$ ) zur Baseline-Erhebung eine HE, während es beim zweiten Follow-up 4,3 % ( $n = 3$ ) waren.

*Tabelle 16: Vergleich des Auftretens einer HE in der Gesamtkohorte zwischen Baseline und Follow-up 2.*

	Baseline		Follow-up 2	
<b>HE</b>	5	7,1 %	3	4,3 %
<b>Keine HE</b>	65	92,9 %	67	95,7 %
<b>Summe</b>	70	100 %	70	100 %

Es zeigte sich keine signifikante Veränderung des Auftretens einer HE im Vergleich zur Baseline ( $p = 1,00$ ).<sup>6</sup>

Die Anzahl der Patienten mit der Komplikation einer **Ösophagusvarizenblutung** hat sich zum Follow-up 1 nicht signifikant verändert ( $p = 0,625$ ).<sup>7</sup> Bei der Baseline-Erhebung trat bei einem Patienten die Komplikation der Varizenblutung auf, die sich im Verlauf zum Follow-up 1 nicht wiederholte. Von den 94 Patienten, die zur Baseline-Erhebung keine Varizenblutung zeigten, entwickelten 3 (3,2 %) zum Follow-up 1 eine.

<sup>5</sup> Siehe Anhang 3, S. 87.

<sup>6</sup> Siehe Anhang 4, S. 89.

<sup>7</sup> Siehe Anhang 5, S. 91.

Keiner der Patienten, die am Follow-up 2 teilgenommen haben, hatte zur Baseline eine Varizenblutung und entwickelte auch im Verlauf keine.

### **3.2.2 Labordiagnostik**

Im Folgenden werden die Kohorten hinsichtlich der Entwicklung der Laborparameter über den Studienzeitraum betrachtet. Die Tabelle 18 zeigt die durchschnittlichen Blutwerte der Kohorten bei der Baseline-Erhebung und zum Zeitpunkt des Follow-ups 2.

Der Hämoglobin-Wert war in der Gesamtkohorte bei der Baseline mit einem Mittelwert von 11,1 g/dL im anämischen Bereich. Die Kohorte der HCC-Patienten zeigte mit 12,5 g/dL einen höheren Hb-Mittelwert als die Leberzirrhose-Patienten mit 10,7 g/dL.

Sowohl in der Leberzirrhose- als auch der HCC-Kohorte zeigten sich zur Baseline geringe bzw. verminderte Thrombozytenwerte von 142,9 und 117,7 Mrd./L. Der Thrombozytenmittelwert der Leberzirrhose-Patienten erreichte zum 2. Follow-up untere Normwerte mit 153,1 Mrd./L.

Die Leberenzyme AST und ALT waren im Mittel normwertig bis leicht erhöht, die Cholestaseparameter GGT, alkalische Phosphatase und Bilirubin waren ebenfalls in beiden Kohorten zu beiden Erhebungszeiträumen stets erhöht. Die GGT als sensitivster Marker einer Leberparenchymschädigung lag im Mittel bei 168,6 U/L, die alkalische Phosphatase bei 139,8 U/L und das Gesamt-Bilirubin bei 2,2 mg/dL in der Gesamtkohorte zur Baseline.

Zur Beurteilung der Lebersynthesefunktion wurden die Serumalbuminwerte sowie die Quick- und INR-Werte herangezogen. Der Mittelwert des Serumalbumins zeigte sich im unteren Normbereich bis vermindert mit 32,1 g/L in der Gesamtkohorte zur Baseline und bei 34,8 g/L bei Follow-up 2.

Die Gerinnungsdiagnostik mit Quick- und INR-Wert spiegelt die Lebersyntheseleistung in Bezug auf die in der Leber synthetisierten Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren Prothrombin (II), V, VII und X wider. Beide Kohorten zeigten einen verminderten Quick- bzw. erhöhten INR-Wert und somit eine gestörte Blutgerinnung.

Das C-reaktive Protein dient als unspezifischer Entzündungsmarker und war in beiden Gruppen erhöht mit Mittelwerten bis maximal 17,2 mg/L in der Gesamtkohorte zur Baseline.

Das Serumkreatinin dient zur Abschätzung der Nierenfunktion und als Diagnosemarker der Komplikation des hepatorenenalen Syndroms im Rahmen der Leberzirrhose. Dieser Parameter lag in beiden Kohorten im hohen normwertigen Bereich.

Ein Vergleich zwischen den Blutparametern bei der Baseline-Erhebung und dem Follow-up 2 ergab keine signifikanten Unterschiede der Mittelwerte der Gesamtkohorte.

Tabelle 17: Übersicht der Laborparameter bei der Baseline und Follow-up 2.

<b>Laborparameter</b> Mittelwert ( <i>min. – max.</i> )	<b>Baseline LZ</b>	<b>Baseline HCC</b>	<b>Baseline gesamt</b>	<b>Follow-up 2 LZ</b>	<b>Follow-up 2 HCC</b>	<b>Follow-up 2 gesamt</b>
<b>Hb</b> (g/dL)	10,7 (5,6 - 16,3)	12,5 (8,2 - 18,4)	11,1 (5,6 - 18,4)	11,5 (5,4 - 16,2)	12,7 (9,8- 17,7)	11,9 (5,4 - 17,7)
<b>Thrombozyten</b> (Mrd./L)	142,9 (21 - 786)	117,7 (23 - 293)	136,8 (21 - 786)	153,1 (21- 403)	139,4 (35- 521)	148,5 (21 - 521)
<b>AST</b> (U/L)	54,7 (18 - 456)	54,8 (25 - 269)	54,7 (18 - 456)	50,8 (11- 325)	50,3 (29- 112)	50,6 (11 - 325)
<b>ALT</b> (U/L)	36,3 (9 - 214)	39,3 (9 - 165)	37 (9 - 214)	33,4 (9- 128)	34,2 (9- 153)	33,7 (9 - 153)
<b>GGT</b> (U/L)	177,4 (11 - 1165)	142,2 (23 - 798)	168,6 (11 - 1165)	163,7 (20- 1211)	159,1 (30- 901)	162,2 (20 - 1211)
<b>AP</b> (U/L)	143,6 (39 - 426)	128,6 (42 - 231)	139,8 (39 - 426)	134,2 (42- 332)	148,1 (51- 316)	139,4 (42 - 332)
<b>Bilirubin</b> (mg/dL)	2,5 (0,3 - 19,5)	1,6 (0,5 - 5,5)	2,2 (0,3 - 19,5)	1,6 (0,3- 7,2)	1,4 (0,4- 3,8)	1,5 (0,3 - 7,2)
<b>Albumin</b> (g/L)	31,4 (10 - 79,0)	34 (17,6 - 46,0)	32,1 (10 - 79)	34,9 (18,6- 45,9)	34,5 (22- 44,1)	34,8 (18,6 - 45,9)
<b>Kreatinin</b> (mg/dL)	1,1 (0,35 - 5,22)	0,98 (0,59 - 3,4)	1,1 (0,35 - 5,22)	1,1 (0,51- 2,80)	0,92 (0,73- 1,88)	1,05 (0,51 - 2,8)
<b>CRP</b> (mg/L)	16,9 (4 - 146)	17,9 (4 - 91)	17,2 (4 - 146)	10,1 (4- 133)	7,23 (4-24)	9,1 (4 - 133)
<b>Quick</b> (%)	65,2 (22 - 130)	72,3 (32 - 123)	66,9 (22 - 130)	67,9 (26- 114)	75,1 (23- 113)	70,4 (23 - 114)
<b>INR</b>	1,3 (0,9 - 2,6)	1,2 (0,9 - 1,9)	1,3 (0,9 - 2,6)	1,3 (0,9- 2,3)	1,2 (0,9- 2,6)	1,2 (0,9 - 2,6)
<b>MELD</b>	13 (6 - 26)	11 (6 - 28)	12 (6 - 28)	11,8 (6-25)	9,9 (6-22)	11 (6 - 25)

### 3.2.3 Klinische Scores

Die Verteilung der Child-Pugh-Scores (CPS) bei der Baseline sind in der folgenden Abbildung 9 dargestellt. Insgesamt 46 % (n = 63) der Patienten erfüllten die Kriterien für den Child-Pugh-Score A, welcher damit am häufigsten vorkam. Insgesamt 37 % (n = 50) zeigten eine mittelgradige (Child-Pugh-Score B) und 17 % (n = 23) eine schwere Leberfunktions-einschränkung (Child-Pugh-Score C).

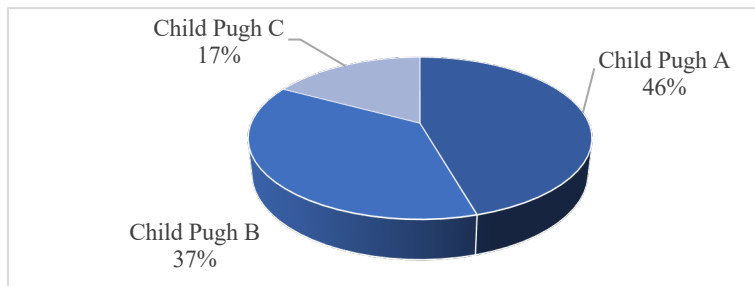


Abbildung 9: Verteilung des Child-Pugh-Scores in der Gesamtkohorte bei der Baseline.

Tabelle 18: Legende zu Abbildung 9: Verteilung des Child-Pugh-Scores in der Gesamtkohorte bei der Baseline.

	Gesamtkohorte (n, %)	
<b>CPS A</b>	63	46 %
<b>CPS B</b>	50	37 %
<b>CPS C</b>	23	17 %
<b>Summe</b>	136	100 %

Beim ersten Follow-up lagen vergleichbare Datenpaare zum Child-Pugh-Score von 92 Patienten vor. Ein Vergleich dieser ergab keine signifikante Veränderung ( $p = 0,449$ ). Bei dem zweiten Follow-up lagen für den Vergleich zur Baseline-Erhebung 64 Datenpaare vor. Hier zeigten sich beim zweiten Follow-up signifikant niedrigere CPS als zur Baseline-Erhebung ( $p = 0,000$ ).<sup>8</sup>

Bei dem MELD-Score hatten 28 % ( $n = 39$ ) der Patienten einen Wert von weniger als 9, insgesamt 60 % ( $n = 84$ ) einen Wert zwischen 10 – 19, und 12 % ( $n = 16$ ) einen Wert zwischen 20 – 29. Keiner der Patienten hatte einen MELD-Score von mehr als 29.

Der Charlson-Komorbiditätsindex verteilte sich bei der Baseline wie folgt: bei 6 % ( $n = 9$ ) der Patienten lag der Index bei 0 Punkten, bei 2 % ( $n = 3$ ) bei 2 Punkten, bei 27 % ( $n = 41$ ) bei 3 Punkten, bei 23 % ( $n = 35$ ) bei 4 Punkten, bei 21 % ( $n = 19$ ) bei 5 Punkten und 38 % ( $n = 43$ ) hatten einen Index von über 6 Punkten. Patienten mit dem Symptom Kurzatmigkeit hatten einen signifikant höheren Charlson-Komorbiditätsindex (4 vs. 5 Punkte,  $p = 0,022$ ), während kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (6 vs. 0 Patienten,  $p = 0,09$ ), chronischer Lungenerkrankung (4 vs. 6 Patienten,  $p = 0,34$ ) und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (3 vs. 4 Patienten,  $p = 0,22$ ) bestand.

<sup>8</sup> Siehe Anhang 6, S. 92.



### 3.2.4 Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion

Als Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion wurden alle Umstände gewertet, die außerhalb der im UKE stattfindenden Kontakte einen engen Kontakt zu anderen Menschen beinhalteten. Im Folgenden sind die Risikofaktoren zum Zeitpunkt der Baseline-Erhebung innerhalb der verschiedenen Kohorten dargestellt.

#### Kontakte im eigenen Haushalt:

Wie in Abbildung 10 und 11 dargestellt, lebten in beiden Kohorten über 90 % der Patienten entweder allein oder mit nur einem Erwachsenen in einem Haushalt und zudem in über 95 % der Fälle ohne Kinder.

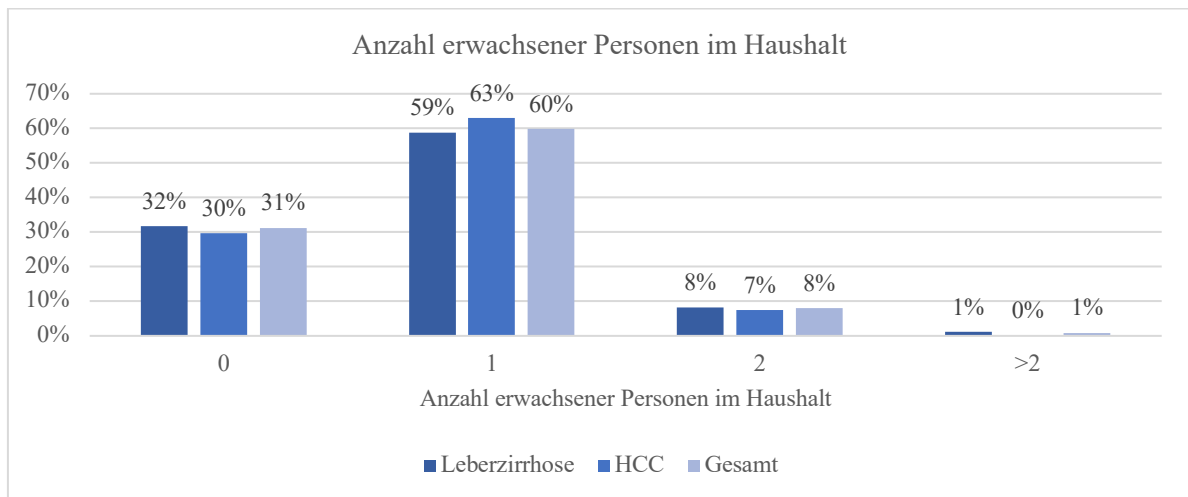


Abbildung 10: Anzahl erwachsener Personen im Haushalt bei der Baseline.

Tabelle 19: Legende zu Abbildung 10: Anzahl erwachsener Personen im Haushalt bei der Baseline.

Anzahl Erwachsene	Leberzirrhose (n, %)		HCC (n, %)		Gesamt (n, %)	
	n	%	n	%	n	%
<b>0</b>	27	32 %	8	30 %	35	31 %
<b>1</b>	50	59 %	17	63 %	67	60 %
<b>2</b>	7	8 %	2	7 %	9	8 %
<b>&gt; 2</b>	1	1 %	0	0 %	1	1 %
<b>Summe</b>	85	100 %	27	100 %	112	100 %

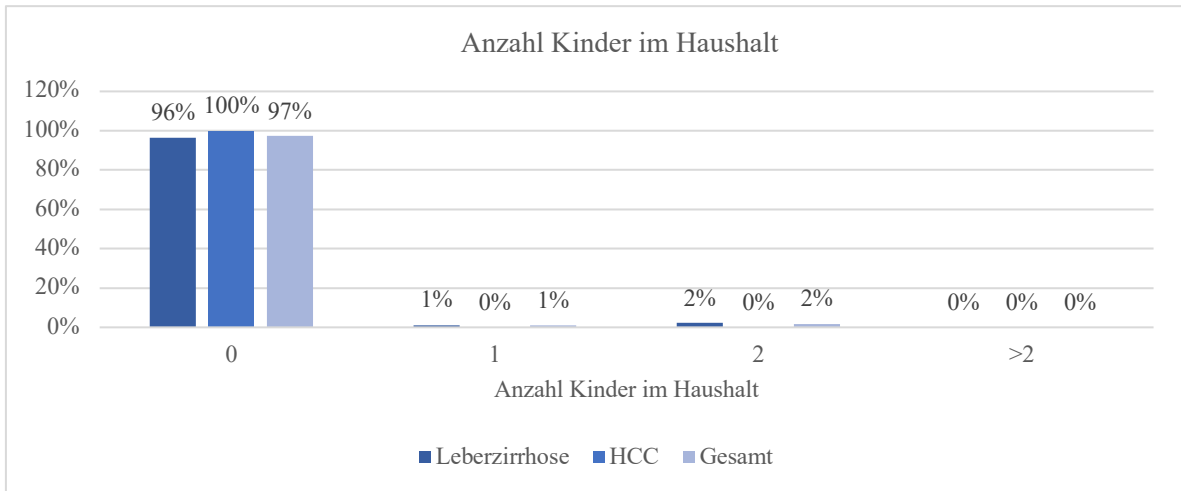


Abbildung 11: Anzahl von Kindern im Haushalt bei der Baseline.

Tabelle 20: Legende zu Abbildung 11: Anzahl von Kindern im Haushalt bei der Baseline.

Anzahl Kinder	Leberzirrhose (n, %)		HCC (n, %)		Gesamt (n, %)	
	n	%	n	%	n	%
0	82	96 %	27	100 %	109	97 %
1	1	1 %	0	0 %	1	1 %
2	2	2 %	0	0 %	2	2 %
> 2	0	0 %	0	0 %	0	0 %
<b>Summe</b>	85	100 %	27	100 %	112	100 %

Um eine Veränderung des Verhaltens bezüglich der Risikofaktoren zu ermitteln, wurde eine statistische Analyse mit der Frage nach signifikanten Unterschieden zwischen den drei Erhebungszeitpunkten durchgeführt.

#### Berufstätigkeit:

Der Anteil der nicht Berufstätigen lag in beiden Kohorten bei mindestens 90 %. Die Verteilung der Anteile berufstätiger Patienten ist in der folgenden Abbildung 12 dargestellt.

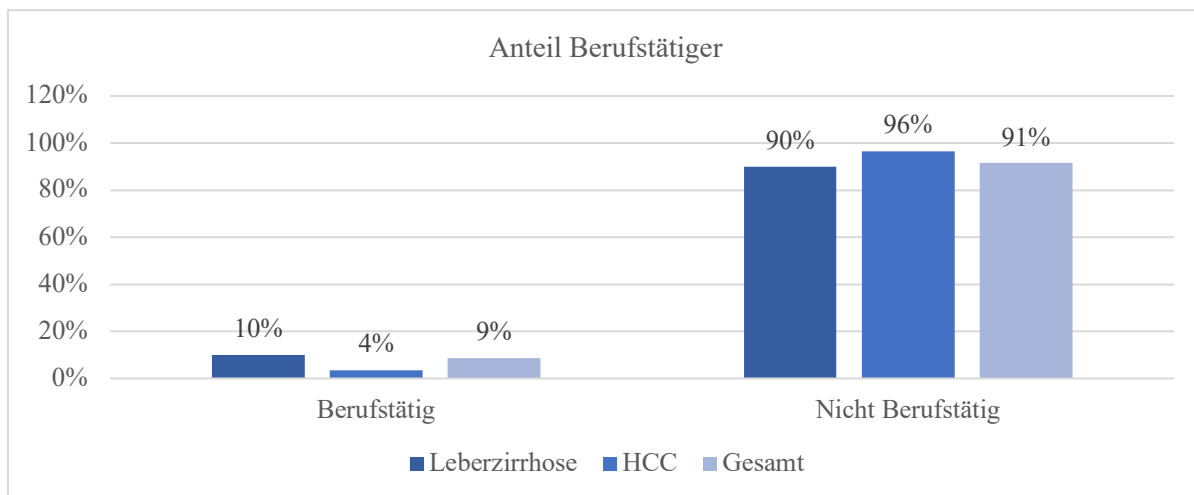


Abbildung 12: Anteil Berufstätiger bei der Baseline.

Tabelle 21: Legende zu Abbildung 12: Anteil Berufstätiger bei der Baseline.

Berufstätigkeit	Leberzirrhose (n, %)		HCC (n, %)		Gesamt (n, %)	
<b>Berufstätig</b>	9	10 %	1	4 %	10	9 %
<b>Nicht berufstätig</b>	80	90 %	27	96 %	107	91 %
<b>Summe</b>	89	100 %	28	100 %	117	100 %

Für den Vergleich zwischen der Baseline-Erhebung und der ersten Follow-up Untersuchung lagen für die Berufstätigkeit Daten von insgesamt 85 Patienten vor. Zum Follow-up 2 lagen insgesamt 55 gültige Datenpaare vor. Es zeigte sich sowohl zum ersten Follow-up ( $p = 0,625$ ) als auch zum zweiten Follow-up ( $p = 1$ ) keine signifikante Veränderung des Anteils der berufstätigen Patienten im Vergleich zur Baseline.<sup>9</sup>

#### Nutzung des öffentlichen Personennahverkehrs:

Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Häufigkeit der Nutzung des öffentlichen Nahverkehrs. Insgesamt 5 % ( $n = 7$ ) aller Patienten nutzten den öffentlichen Nahverkehr täglich. Insgesamt 66 % ( $n = 23$ ) der HCC-Patienten gaben an, gar keine öffentlichen Verkehrsmittel zu nutzen. Bei den Leberzirrhose-Patienten gaben dies 71 % ( $n = 75$ ) an.

<sup>9</sup> Siehe Anhang 7, S. 93.

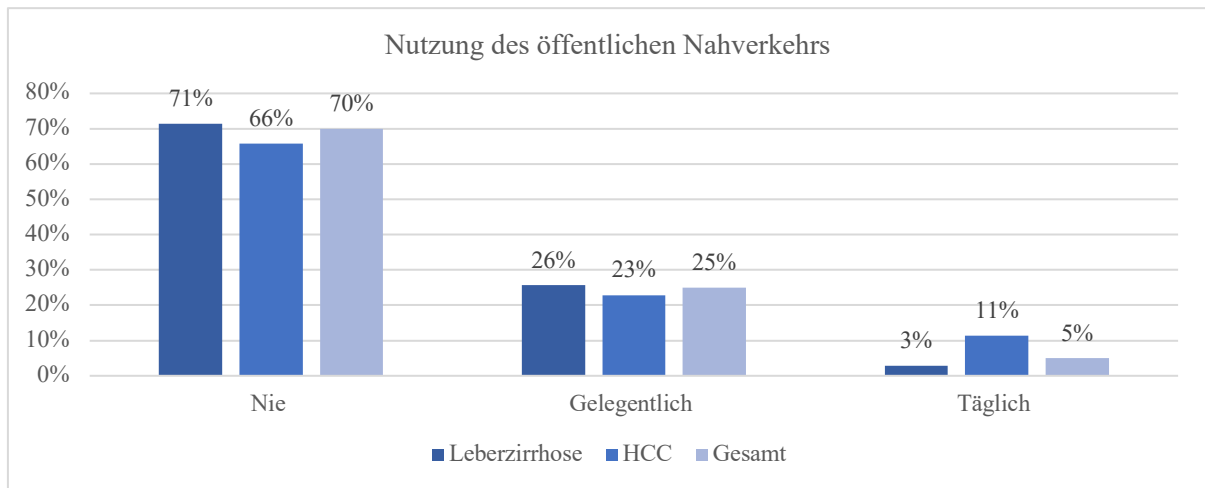


Abbildung 13: Verteilung der Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel bei der Baseline.

Tabelle 22: Legende zu Abbildung 13: Verteilung der Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel bei der Baseline.

Nutzung öffentlicher Nahverkehr	Leberzirrhose (n, %)		HCC (n, %)		Gesamt (n, %)	
<b>Nie</b>	75	71 %	23	66 %	98	70 %
<b>Gelegentlich</b>	27	26 %	8	23 %	35	25 %
<b>Täglich</b>	3	3 %	4	11 %	7	5 %
<b>Summe</b>	105	100 %	35	100 %	140	100 %

Für den Vergleich zwischen Follow-up 1 und Baseline lagen Daten zur Nutzung des öffentlichen Personennahverkehrs von insgesamt 91 und für den Vergleich zwischen Follow-up 2 und Baseline von insgesamt 59 Patienten vor. Weder zum ersten ( $p = 0,842$ ) noch zum zweiten Follow-up ( $p = 0,876$ ) ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Nutzung von öffentlichen Verkehrsmitteln.<sup>10</sup>

#### Tägliche Kontaktpersonen außerhalb des Haushalts:

In Abbildung 14 ist die Verteilung der Anzahl täglicher Kontaktpersonen dargestellt. Aus der Gesamtkohorte gaben hier 48 % ( $n = 52$ ) an, täglich durchschnittlich weniger als 2 Kontaktpersonen zu haben. Bei 44 % ( $n = 48$ ) der Patienten waren es zwischen 2 und 6 Kontaktpersonen täglich. Insgesamt 5 % ( $n = 5$ ) hatten durchschnittlich 7 bis 10 und 4 % ( $n = 4$ ) mehr als 10 Kontaktpersonen täglich.

<sup>10</sup> Siehe Anhang 8, S. 95.

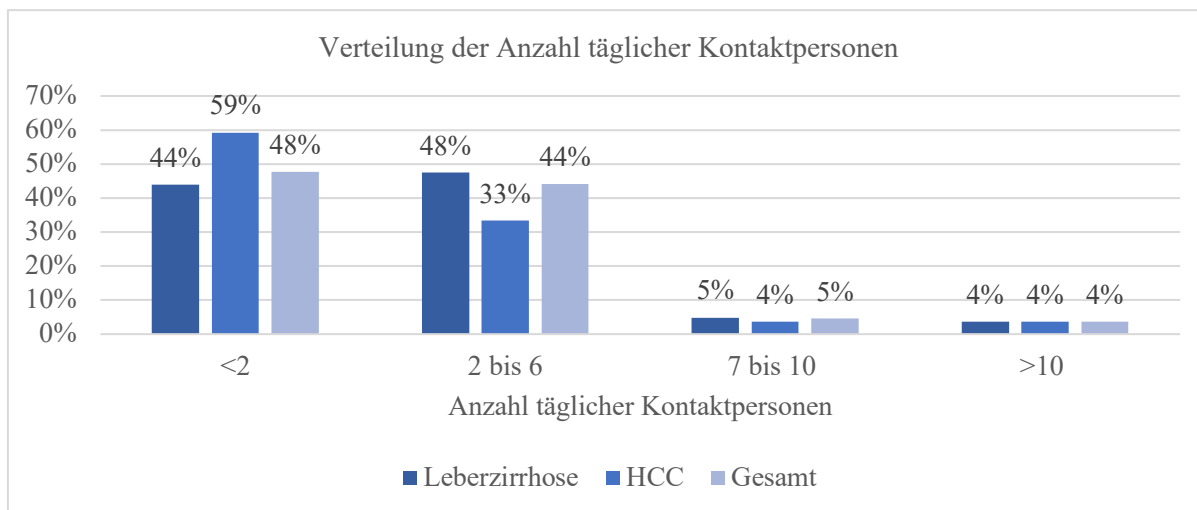


Abbildung 14: Verteilung der Anzahl täglicher Kontaktpersonen bei der Baseline.

Tabelle 23: Legende zu Abbildung 14: Verteilung der Anzahl der täglichen Kontaktpersonen bei der Baseline.

Tägliche Kontaktpersonen	Leberzirrhose (n, %)		HCC (n, %)		Gesamt (n, %)	
	n	%	n	%	n	%
< 2	36	44 %	16	59 %	52	48 %
2 bis 6	39	48 %	9	33 %	48	44 %
7 bis 10	4	5 %	1	4 %	5	5 %
> 10	3	4 %	1	4 %	4	4 %
<b>Summe</b>	<b>82</b>	<b>100 %</b>	<b>27</b>	<b>100 %</b>	<b>109</b>	<b>100 %</b>

Für den Vergleich zwischen den täglichen Kontaktpersonen bei der Baseline und dem ersten Follow-up lagen Daten von 79 Patienten und zwischen Baseline und dem zweiten Follow-up von insgesamt 52 Patienten vor. Zum ersten Follow-up zeigte sich eine signifikant geringere Anzahl täglicher Kontaktpersonen im Vergleich zur Baseline ( $p = 0,025$ ). Zum zweiten Follow-up ergab sich kein signifikanter Unterschied in der durchschnittlichen Anzahl der täglichen Kontaktpersonen im Vergleich zur Baseline ( $p = 0,088$ ).<sup>11</sup>

Keiner der Patienten hatte im Erhebungszeitraum wissentlich Kontakt zu COVID-19-positiven Personen und keiner der Patienten war außerhalb von Deutschland verreist.

#### Kontakte der Patienten zum UKE während der Pandemie:

Während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums bis zum 31. Januar 2021 wurden bei allen 109 Patienten, die für die abschließende Analyse in Frage kamen, insgesamt 284 Besuche in der Ambulanz ausgewertet, was im Durchschnitt 2,5 ambulanten Besuchen pro

<sup>11</sup> Siehe Anhang 9, S. 98.

Patienten entspricht. Ein ambulanter Termin wurde unabhängig von der Dauer des Aufenthaltes als ein „Kontakt-Tag“ gewertet. Insgesamt 33 Patienten wurden nach dem Einschluss in die Studie stationär aufgenommen, was kumulativ zu 760 Krankenhaustagen führte. Dies entspricht einem Durchschnitt von 23 stationären Krankenhaustagen pro Patient. Bei allen Patienten wurde bei der Aufnahme oder innerhalb von 5 Tagen vor der Aufnahme eine SARS-CoV-2-Infektion mittels PCR-Untersuchung eines Nasen-Rachen-Abstrichs ausgeschlossen.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraums war nur einer von 143 Patienten (0,7 %) positiv auf Anti-SARS-CoV-2-Antikörper getestet worden, was auf eine frühere Infektion hindeutet. Bei keinen weiteren Patienten, die das Follow-up 1 abschlossen (n = 109), wurden Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Virus nachgewiesen. Ebenso verhielt es sich beim Follow-up 2, welches nach einem Median von 6,1 Monaten durchgeführt wurde, bei dem kein weiterer Patient (n = 72) positiv auf eine SARS-CoV-2-Infektion getestet wurde. Somit hat sich während des gesamten Beobachtungszeitraums keiner der Patienten nachweislich mit COVID-19 infiziert.

### **3.2.5 COVID-19-typische Symptome innerhalb des Patientenkollektivs**

Für die Analyse COVID-19-typischer Symptome lagen Daten von 141 der 143 Patienten zur Baseline-Erhebung vor. Insgesamt gaben bei dieser Befragung 97 der 141 Patienten (68,8 %) COVID-19-typische Symptome an. In der Kohorte der Leberzirrhose-Patienten gaben 71 % (n = 75) und bei den HCC-Patienten 63 % (n = 22) Symptome an.

In der folgenden Abbildung 15 ist die prozentuale Häufigkeit des Auftretens von COVID-19-typischen Symptomen dargestellt. Am häufigsten berichteten die Patienten von dem Symptom der Kurzatmigkeit mit 35 % (n = 49) in der Gesamtkohorte, 36 % (n = 38) in der Leberzirrhose-Kohorte und 31 % (n = 11) in der HCC-Kohorte.

Weitere häufig genannte Symptome waren Husten mit 28 % (n = 39), Bauchschmerzen mit 23 % (n = 32), eine laufende Nase mit 21 % (n = 20) und Gliederschmerzen mit 19 % (n = 27).

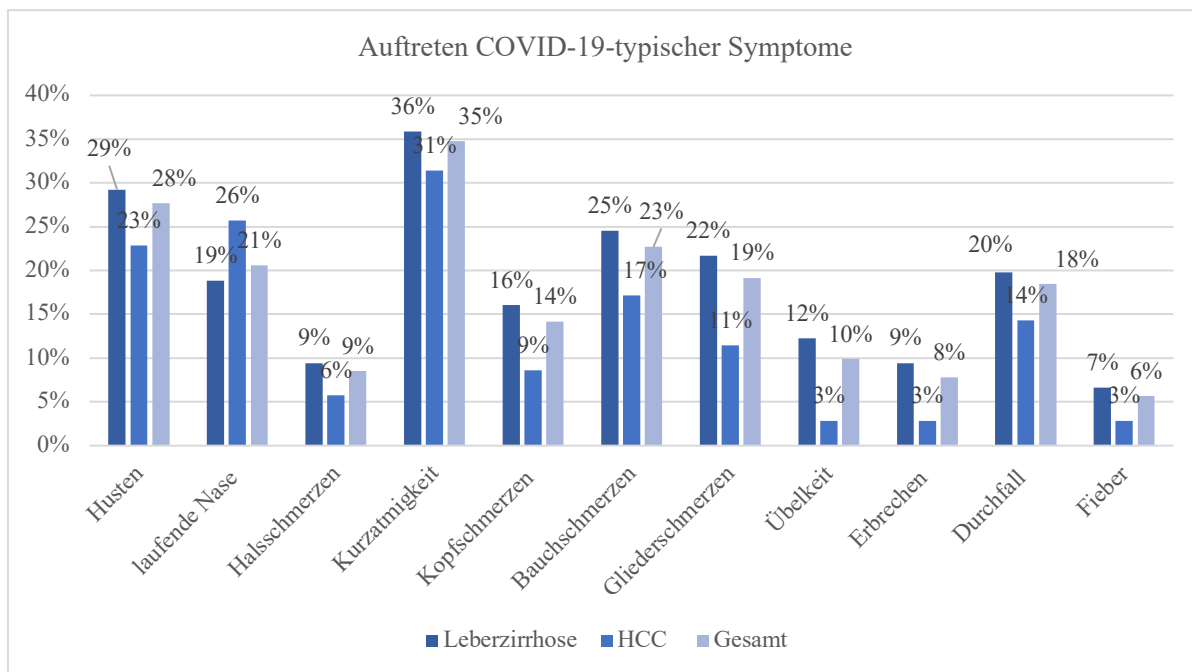


Abbildung 15: Auftreten COVID-19-typischer Symptome bei der Baseline.

Tabelle 24: Legende zu Abbildung 15: Auftreten COVID-19-typischer Symptome bei der Baseline.

Symptome	Leberzirrhose		HCC		Gesamt	
<b>Gültige Fälle</b>	106		35		141	
<b>Anzahl symptomatischer Pat.</b>	75	71 %	22	63 %	97	68,8 %
<b>Husten</b>	31	29 %	8	23 %	39	28 %
<b>Laufende Nase</b>	20	19 %	9	26 %	29	21 %
<b>Halsschmerzen</b>	10	9 %	2	6 %	12	9 %
<b>Kurzatmigkeit</b>	38	36 %	11	31 %	49	35 %
<b>Kopfschmerzen</b>	17	16 %	3	9 %	20	14 %
<b>Bauchschmerzen</b>	26	25 %	6	17 %	32	23 %
<b>Gliederschmerzen</b>	23	22 %	4	11 %	27	19 %
<b>Übelkeit</b>	13	12 %	1	3 %	14	10 %
<b>Erbrechen</b>	10	9 %	1	3 %	11	8 %
<b>Durchfall</b>	21	20 %	5	14 %	26	18 %
<b>Fieber</b>	7	7 %	1	3 %	8	6 %

Anmerkung: mehrfach Nennungen möglich.

Zum Follow-up 1 lagen vergleichbare Datenpaare zu dem Symptom Husten von 92, zu den Symptomen laufende Nase, Halsschmerzen, Kurzatmigkeit, Bauchschmerzen, Gliederschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall von 91 und zu dem Symptom Fieber von 95 Patienten vor. Im Follow-up 1 zeigte sich ein signifikanter Unterschied zum Auftreten des Symptoms Halsschmerzen im Vergleich zur Baseline ( $p = 0,034$ ). Das Symptom

Halsschmerzen wurde im Follow-up 1 signifikant weniger angegeben als zur Baseline-Erhebung. In Bezug auf die restlichen erfragten Symptome zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Follow-up 1 und Baseline. Zum Follow-up 2 lagen vergleichbare Datenpaare von 67 Patienten vor. Zwischen dem Follow-up 2 und der Baseline-Erhebung zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die COVID-19-typischen Symptome.<sup>12</sup>

### 3.3 Prävalenz und Inzidenz von SARS-CoV-2-Antikörpern der Studienkohorte

Bei der Baseline-Erhebung ist von den 143 Patienten ein Patient positiv auf SARS-CoV-2-Antikörper getestet worden. Daraus ergibt sich eine Prävalenz von 0,7 %.

Beim ersten und zweiten Follow-up wurde kein weiterer Patient positiv auf eine SARS-CoV-2-Infektion getestet. Somit gab es während des Beobachtungszeitraums keine Anti-SARS-CoV-2-Serokonversion und damit eine Inzidenz von 0 % (n = 0).

Wie in Abbildung 16 ersichtlich ist die lokale Inzidenz von SARS-CoV-2-Infektionen in Hamburg während der Baseline-Periode zwischen dem 2. April und dem 30. Juni langsam gesunken und verblieb während der Durchführung des Follow-ups 1 auf einem niedrigen Niveau. Zu Beginn des zweiten Follow-ups wurde ein rascher Anstieg der Infektionszahlen mit einer maximalen Inzidenzrate am 24. Dezember 2020 festgestellt.

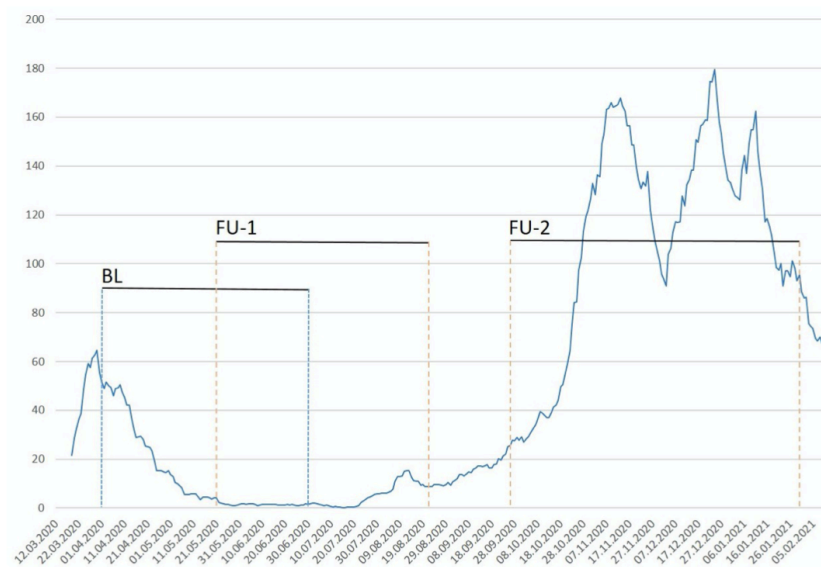


Abbildung 16: Inzidenz von SARS-CoV-2 Infektionen in Hamburg während des Studienzeitraums.

Y-Achse: 7-Tage-Inzidenzrate pro 100.000 Einwohner Hamburgs; BL: Baseline, FU-1: erste Nachuntersuchung, FU-2: zweite Nachuntersuchung.

Quelle: Fründt et al. 2021, RKI 2022.

<sup>12</sup> Siehe Anhang 12, S. 108.



### **3.4 Klinischer Verlauf von Patient CL\_149**

Im Folgenden wird der Fall eines männlichen 81-jährigen Studienteilnehmers (CL\_149) beschrieben, bei dem bereits im Rahmen der Baseline-Erhebung am 30. Juni 2020 mittels Immunassay SARS-CoV-2-Antikörper nachgewiesen werden konnten. Der Patient gab zu diesem Zeitpunkt an, weder aktuell noch in den letzten 4 Wochen COVID-19-typische Symptome gehabt zu haben. Nach Rücksprache mit Angehörigen des Patienten seien auch zuvor keine der erfragten Symptome aufgefallen, sodass von einem asymptomatischen Verlauf ausgegangen wurde.

In der medizinischen Vorgeschichte wurde im Jahr 2016 bei dem Patienten CL\_149 erstmalig eine Leberzirrhose mit CPS A diagnostiziert. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses waren bislang keine Dekompensationen aufgetreten. Die Genese der Zirrhose war am ehesten alkoholtoxisch.

Seit September 2019 bestand weiter die Diagnose eines bilobären HCCs, das initial mittels TACE behandelt worden war. Im Rahmen der Tumortherapie erfolgte im März 2020 der Einschluss des Patienten in eine Studie zur medikamentösen Tumortherapie, sodass im weiteren Verlauf regelmäßig ambulante Vorstellungen während der Corona-Pandemie erfolgten. Bereits im Vorfeld des Studieneinschlusses hatte der Patient über eine zunehmende Kraftlosigkeit und Minderung des Allgemeinzustandes (AZ) geklagt, sodass die medikamentöse Tumortherapie am 6. Juli 2020, 24 Tage vor Studieneinschluss, beendet worden war. Nach Einschluss in die Studie waren sowohl im Rahmen der Baseline-Untersuchung als auch bei der Follow-up Kontrolle Anti-SARS-CoV-2 Antikörper nachweisbar. Nachdem sich am 6. August 2020 radiologisch ein weiterer Tumorprogress bestätigte, wurde eine rein symptomorientierte Therapie vereinbart.

Am 31. August 2020 stellte sich der Patient mit zunehmendem Aszites, einer AZ-Minderung, Gangunsicherheit und vermehrter Schläfrigkeit vor.

Am 28. September 2020 verstarb der Patient in einem Krankenhaus in Hamburg im Rahmen eines akut-auf-chronischen Leberversagens. Der Patient nahm während des Studienzeitraums die Medikamente Propranolol, Thiamazol, L-Thyroxin, Escitalopram, Dekristol, Rivastigmin, Metamizol, Lenvatinib/ Sorafenib und Enoxaparin ein. Anhand der im Rahmen der Studie erhobenen Daten ist unklar, wo und wann sich der Patient CL\_149 mit SARS-CoV-2 infizierte.

Bezüglich erfasster Risikofaktoren ergab sich folgende Konstellation:

Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Baseline-Befragung stationär im UKE. Er zeigte keine Anzeichen einer Dekompensation der Leberzirrhose. Er gab an, in den letzten vier

Wochen weder Alkohol noch Tabak konsumiert zu haben. Er sei berentet und hätte mit einer erwachsenen Person in einem Haushalt gelebt. Den öffentlichen Nahverkehr hätte er gelegentlich genutzt, in den letzten 4 Wochen vor Studieneinschluss habe er keinen Kontakt zu SARS-CoV-2-positiven Personen gehabt und wäre nicht verreist gewesen. Außerhalb der häuslichen Gemeinschaft hätte er täglich zu durchschnittlich 4 Personen Kontakt gehabt.

Nachfolgend ist in den Abbildungen 17 und 18 der Verlauf der Laborparameter Hämoglobin, Albumin und Bilirubin sowie der Leberenzyme AST, ALT und GGT dargestellt. Bei Betrachtung des Hämoglobin-Wertes zeigte sich im gesamten Beobachtungszeitraum eine Anämie mit Hb-Werten zwischen 9,9 und 11,4 g/dL. Der Albumin-Wert war im Januar 2020 normwertig im unteren Grenzbereich mit 35,8 g/L. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Hypoalbuminämie im März 2020 mit einem Wert von 28,9 g/L. Die Werte stiegen bis Mai 2020 wieder an, sodass kurzzeitig ein Normwert von 34,5 g/L erreicht wurde. Danach stellte sich erneut eine Hypoalbuminämie mit einem Minimum von 26,9 g/L im Juni 2020 dar. Während des Beobachtungszeitraums von Januar bis August 2020 hatte der Patient eine Hyperbilirubinämie mit Bilirubin-Werten zwischen 0,6 und 1,2 mg/dL. Kurz vor dem Versterben des Patienten stieg der Bilirubin-Wert zuletzt Ende August 2020 auf einen Höchstwert von 2,4 mg/dL an.

Bezüglich der Leberenzyme zeigten sich im Zeitverlauf normwertige und nur selten leicht erhöhte AST- und ALT-Werte. Der GGT-Spiegel im Blut war stets erhöht zwischen 114 und 143 U/L.

Zuletzt kam es zu einem progredienten Anstieg der GGT von 120 U/L im Juni 2020 auf einen Höchstwert von 379 U/L Ende August 2020.

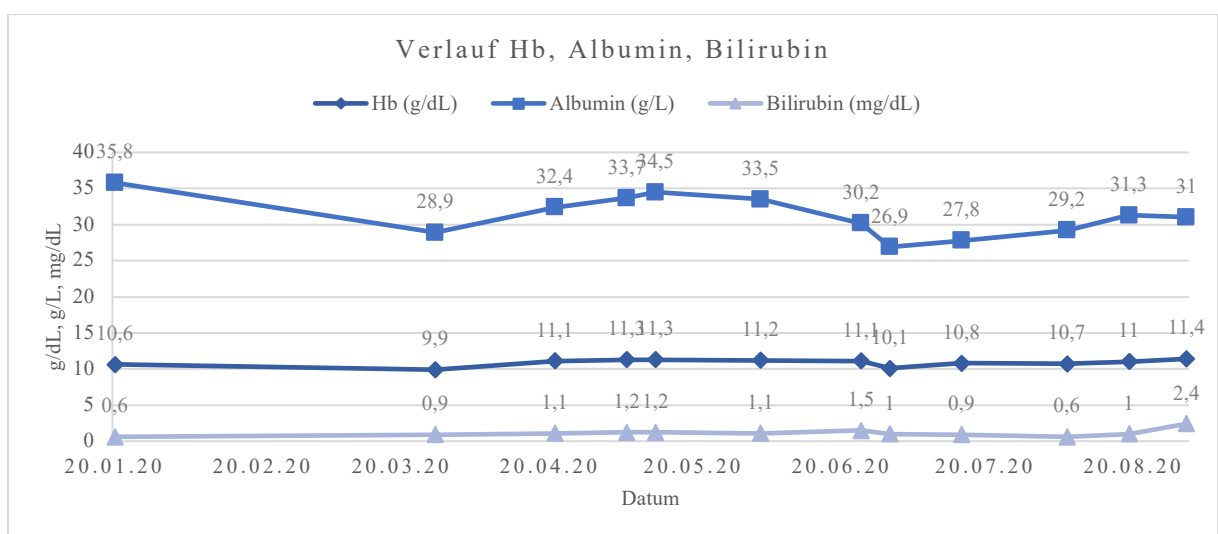


Abbildung 17: Verlauf der Blutparameter Hämoglobin, Albumin und Gesamt-Bilirubin bei Patient CL\_149.

Tabelle 25: Legende zu Abbildung 17: Verlauf der Blutparameter Hämoglobin, Albumin und Gesamt-Bilirubin bei Patient CL\_149.

Parameter (Einheit)	Normbereich	20.01.20	27.03.20	21.04.20	06.05.20	12.05.20	03.06.20	24.06.20	30.06.20	15.07.20	06.08.20	19.08.20	31.08.20
Hb (g/dL)	14-17,5	10,6	9,9	11,1	11,3	11,3	11,2	11,1	10,1	10,8	10,7	11	11,4
Albumin (g/L)	34-50	35,8	28,9	32,4	33,7	34,5	33,5	30,2	26,9	27,8	29,2	31,3	31
Bilirubin gesamt (mg/dL)	0,3-1,2	0,6	0,9	1,1	1,2	1,2	1,1	1,5	1	0,9	0,6	1	2,4

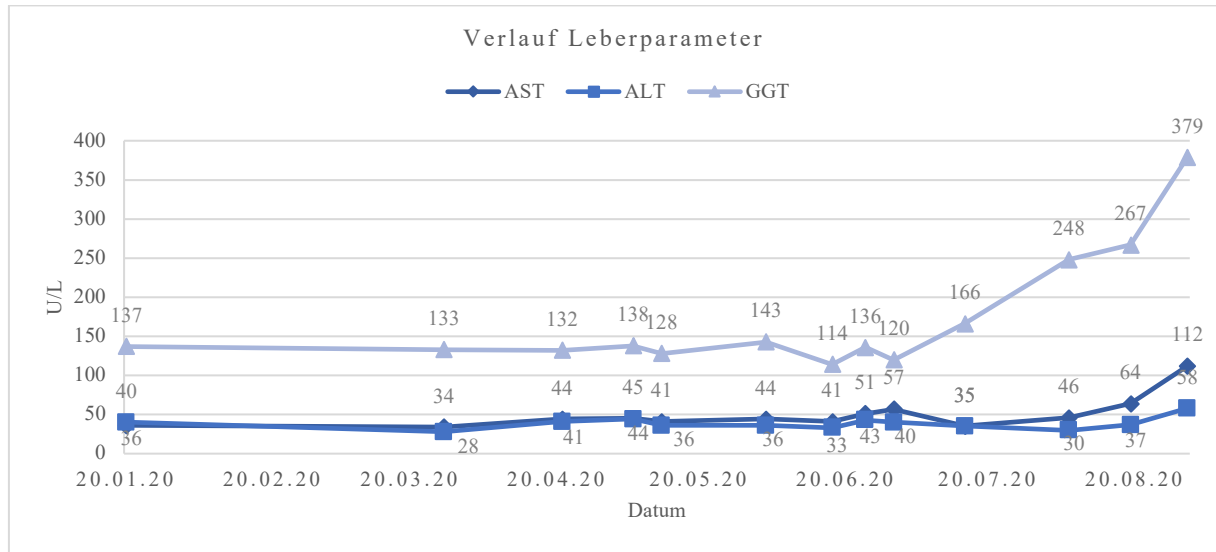


Abbildung 18: Verlauf der Leberenzyme AST, ALT und GGT bei Patient CL\_149.

Tabelle 26: Legende zu Abbildung 18: Verlauf der Leberenzyme AST, ALT und GGT bei Patient CL\_149.

Parameter (U/L)	Normbereich	20.01.20	27.03.20	21.04.20	06.05.20	12.05.20	03.06.20	17.06.20	24.06.20	30.06.20	15.07.20	06.08.20	19.08.20	31.08.20
AST	< 50	36	34	44	45	41	44	41	51	57	35	46	64	112
ALT	< 50	40	28	41	44	36	36	33	43	40	35	30	37	58
GGT	< 73	137	133	132	138	128	143	114	136	120	166	248	267	379

## 4. Diskussion

Die ambulante und stationäre Versorgung von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen stellte während der COVID-19-Pandemie aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos in der Krankenhausversorgung sowie aufgrund potenzieller Einschränkungen bisher durchgeführter Behandlungs- und Überwachungsprotokollen eine medizinische Herausforderung dar. Daher galt es sinnvoll abzuwägen, in welchem Ausmaß eine Behandlung dieser Patienten unter Berücksichtigung des Infektionsschutzes erfolgen sollte. Als Maßstab für das Infektionsrisiko von Patienten können Inzidenz- und Prävalenzzahlen dienen (Carter et al. 2020, Smith-Jeffcoat et al. 2022).

Da zum Zeitpunkt der Studie Daten zur Inzidenz von COVID-19 bei ambulanten Leberzirrhose- und HCC-Patienten fehlten, war das Ziel der vorliegenden Arbeit, prospektiv die Prävalenz und Inzidenz von COVID-19 bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zu Beginn und im Verlauf der Pandemie zu ermitteln, um daraus ableiten zu können, ob ein Aufenthalt am UKE ein potenzielles Infektionsrisiko für gefährdete Patientengruppen darstellt und ob aufgrund dessen die Versorgung aus Infektionsschutzgründen eingeschränkt werden sollte.

### 4.1. Beschreibung der Kohorte

Wie in der Literatur beschrieben, zeigte sich auch in der vorliegenden Arbeit die für die Leberzirrhose typische Alters- und Geschlechterverteilung. Das Alter der Patienten betrug im Median 65 Jahre. In der Kohorte waren 31 % der Patienten weiblich und 69 % männlich. Diese Werte sind vergleichbar mit denen in der Arbeit von Gunnarsdottir und Kollegen, in der Leberzirrhose-Patienten in Schweden und Island untersucht wurden. Von den 918 untersuchten Leberzirrhose-Patienten in Schweden waren ebenfalls 69 % männlich. Das Alter der Patienten in der Studie lag im Mittelwert in Schweden bei 60 Jahren und in Island bei 64 Jahren (Gunnarsdottir et al. 2009).

Wie in westlichen Ländern häufig zu beobachten, waren auch in der hier analysierten Kohorte der Alkoholabusus und die nichtalkoholische Fettleberhepatitis (NAFLD) die häufigsten Ursachen einer Leberzirrhose (Moon et al. 2020, Tsochatzis et al. 2014).

Von den HCC-Patienten hatten über 80 % eine Leberzirrhose. Vergleichbare Zahlen finden sich auch in der Literatur wieder, wo nach Forner und Kollegen 80 % der hepatozellulären Karzinome auf dem Boden einer Leberzirrhose entstehen (Forner et al. 2018).

Ebenso übereinstimmend mit der Literatur war der Alkoholabusus bei 45 % ursächlich für das HCC und damit die häufigste Genese. Chronische Hepatitiden wie HCV-Infektionen

waren mit 17 % vergleichsweise seltener bzw. HBV-Infektionen mit 0 % gar nicht ursächlich für das HCC. Nach Moon und Kollegen lässt sich diese Verteilung am ehesten geografisch erklären. In Deutschland kommen Hepatitis-B-Infektionen aufgrund der verfügbaren Impfung weitaus seltener vor und Hepatitis-C-Infektionen können besser therapiert werden als beispielsweise in Afrika (Moon et al. 2020).

#### **4.2 Inzidenz und Prävalenz von COVID-19 und Patientenversorgung am UKE**

Bezüglich des Mechanismus einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung von SARS-CoV-2 gilt, dass diese überwiegend durch Tröpfcheninfektion erfolgt. Hierfür ist ein relativ enger Kontakt zur infektiösen Person nötig, sodass alle Situationen, die mit größeren Menschenansammlungen verbunden sind, als Risikofaktoren für eine SARS-CoV-2-Infektion betrachtet werden können. Dazu zählen neben der Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel und Versammlungen von Menschen potenziell auch Krankenhaus-assoziierte Übertragungen zwischen Patienten, beispielsweise in Warteräumen oder zwischen Personal und Patienten während der Behandlung (Tian et al. 2020, Wang et al. 2020a).

Die Patienten der vorliegenden Studie gaben überwiegend an, eine Exposition strikt zu vermeiden und sich an aktuell geltende Kontaktbeschränkungen zu halten. Über 90 % der Patienten lebten entweder allein oder mit nur einer Person in einem Haushalt zusammen, über 90 % waren nicht berufstätig und nur 5 % aller Patienten benutzten täglich öffentliche Verkehrsmittel, während 70 % angaben, diese vollständig zu meiden. Keiner der Patienten gab an, außerhalb von Deutschland verreist gewesen zu sein. Zudem lebten nur 3 % der Patienten mit Kindern in einem Haushalt. Weder zum ersten noch zum zweiten Follow-up änderte sich das Risikoverhalten der Patienten in diesen Punkten signifikant. Insgesamt war das Verhalten der Patienten in Bezug auf das Risiko für eine Infektion mit SARS-CoV-2 sehr risikoarm. Auch Marjot und Kollegen vermuteten eine erhöhte Wachsamkeit der Patienten und eine stärkere Befolgung der Ratschläge des öffentlichen Gesundheitswesens als Ursache für geringe COVID-19-Inzidenzen innerhalb dieser Patientengruppe (Marjot et al. 2022).

Dafür spricht auch, dass 48 % der Patienten täglich zu weniger als zwei Personen außerhalb ihres Haushalts Kontakt hatten und 44 % nur zu zwei bis sechs weiteren Personen. Zum ersten Follow-up zeigte sich hier eine signifikant geringere Anzahl täglicher Kontaktpersonen, was ein im Laufe der Pandemie steigendes Bewusstsein in der Bevölkerung für präventives Verhalten widerspiegeln könnte. Passend zu der Beobachtung der zunehmenden Selbstisolation der Patienten zeigte sich während dieser Zeit in Hamburg ein Tiefstand der Infektionszahlen (RKI 2022).

Während die sozialen Kontakte in der beobachteten Kohorte insgesamt begrenzt waren, blieb die Anwesenheit in einem universitären Referenzzentrum wie dem UKE ein potenzieller Risikofaktor für eine SARS-CoV-2-Infektion (Sahin et al. 2020). Es stellt sich daher die Frage, ob ein Fernbleiben der Patienten vom UKE aus Infektionsschutzgründen unter Inkaufnahme einer potenziell verzögerten Diagnostik und Behandlung ihrer Grunderkrankung zu rechtfertigen ist. Tatsächlich kann eine Verzögerung von nur wenigen Monaten bei der HCC-Überwachung für die Patienten mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergehen, wenn man bedenkt, dass die Verdopplungszeit für die HCC-Tumormenge durchschnittlich 85,7 Tage beträgt. Daher kann jede Verzögerung entweder zu einer aggressiveren Behandlung führen, als erforderlich gewesen wäre, oder dazu, dass der Patient möglicherweise nicht mehr für eine kurative Behandlung in Frage kommt (Toyoda et al. 2020).

Während des Beobachtungszeitraums kam es innerhalb der Kohorte zu 284 Kontakten in der Ambulanz des UKE, was einem Durchschnitt von 2,5 Besuchen pro Patienten entspricht. Insgesamt 33 Patienten wurden in diesem Zeitraum erneut stationär aufgenommen, was kumulativ zu 760 Krankenhaustagen führte, woraus sich durchschnittlich 23 Krankenhaustage pro stationärem Patienten ergaben. Dennoch kam es während des gesamten Beobachtungszeitraums zu keiner Neuinfektion mit SARS-CoV-2, woraus sich ableiten lässt, dass die am UKE durchgeführten Infektionsschutzmaßnahmen insgesamt wirksam waren und sich zumindest während des hier beobachteten Zeitraums kein zusätzliches Risiko für die Patienten im Rahmen des Krankenhausaufenthalts am UKE ergab (Fründt et al. 2021).

Gemäß den Empfehlungen der internen COVID-19-Taskforce am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde von der I. Medizinischen Fakultät beschlossen, die ambulante Versorgung von Patienten mit Leberzirrhose und HCC unter definierten Präventionsmaßnahmen wie einem Mindestabstand von 1,5 m im Wartebereich, dem Tragen eines Mund-Nasenschutzes bei Patienten sowie von FFP2-Masken bei Mitarbeitern in onkologischen Ambulanzen fortzusetzen. Die Präventionsmaßnahmen wurden erstmals am 19. März 2020 durchgeführt, 13 Tage bevor der erste Patient dieser Studie am 1. April aufgenommen wurde. Im Laufe der Pandemie wurden diese je nach Infektionsgeschehen angepasst (Fründt et al. 2021).

Die Wirksamkeit dieser Maßnahmen zur Infektionskontrolle wird auch durch eine andere Studie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf untermauert, in der SARS-CoV-2-Antikörper bei nur 22 (1,8 %) von 1253 Beschäftigten des Gesundheitswesens nachgewiesen wurden, die zwischen dem 20. März und dem 17. Juli 2020 im UKE getestet worden waren (Brehm et al. 2021). Eine ähnlich niedrige Seroprävalenz von 1,6 % bei 316 Beschäftigten

des Gesundheitswesens wurde aus einem anderen deutschen Tertiärzentrum, dem Universitätsklinikum Essen, gemeldet, sodass insgesamt angenommen werden kann, dass die Infektionsschutzmaßnahmen an deutschen Universitätskliniken während der Pandemie im beobachteten Zeitraum effektiv waren (Korth et al. 2020). Unter Betrachtung dieser Ergebnisse lässt sich somit ein Fernbleiben der Leberzirrhose- und HCC-Patienten vom UKE aus Infektionsschutzgründen nicht rechtfertigen.

Die Folgen einer verzögerten Diagnostik lassen sich zum heutigen Stand noch nicht in vollem Ausmaß abschätzen und werden sich vermutlich noch über Jahre hinweg auf die Patienten auswirken (Tapper und Asrani 2020). Erste Auswirkungen zeigten sich bereits in einem Rückgang der Zahlen der HCC-Erstdiagnosen von 2019 auf 2020. Ebenfalls stieg der Anteil der Patienten, bei denen der Behandlungsbeginn verschoben werden musste, während dieses Zeitraums an (Amaddeo et al. 2021).

#### **4.3 Bezug zu Inzidenzwerten in Hamburg**

Während des Beobachtungszeitraums der vorliegenden Studie schwankten die Infektionszahlen in Hamburg. Zunächst wurde ein erstes Maximum mit 64,5 Fällen pro 100.000 Einwohner am 30. März 2020 erreicht, hiernach sank die Inzidenz zum Start der Studie am 1. April auf 52 Fälle pro 100.000. Bis zum 30. Juni, als der letzte Patient in die Studie eingeschlossen wurde, fiel die Inzidenz weiter auf 2,1 Fälle pro 100.000, erreichte dann aber erneut einen Maximalwert von 179,6 Fällen pro 100.000 am 24. Dezember 2020 (Fründt et al. 2021, RKI 2022). Dass die Anzahl von SARS-CoV-2-Neuinfektionen in Hamburg während der Erhebung der Baseline- und Follow-up-1-Daten konstant gesunken ist, könnte zu der niedrigen Prävalenz und Inzidenz in der beobachteten Kohorte zu diesen Erhebungszeitpunkten beigetragen haben. Dennoch hatte sich trotz des rapiden Anstiegs der Coronainfektionen im September 2020 bis zum zweiten nationalen Lockdown im Dezember 2020 kein entsprechender Anstieg in der Inzidenz bei den von uns beobachteten Patienten gezeigt. Diese lag weiterhin bei 0 %.

Dies zeigt, dass trotz der hohen Inzidenz die medizinische Versorgung im UKE während der Pandemie scheinbar sicher und durchführbar ist und daher weiterhin durchgeführt werden sollte, sofern präventive Maßnahmen implementiert sind (Fründt et al. 2021).

Da Zirrhosepatienten insgesamt sowohl durch eine SARS-CoV-2-Infektion als auch durch eine aufgeschobene oder verzögerte Diagnostik und Therapie stark gefährdet sind, empfiehlt die European Association for the Study of the Liver (EASL), eine bestmögliche Versorgung unter strenger Einhaltung der Hygienemaßnahmen zu gewährleisten. Das Vorgehen sollte

sich dabei an der Leberfunktion des Patienten orientieren (Boettler et al. 2020b). Vor allem das Screening und die Prophylaxe von Komplikationen sollten weiterhin durchgeführt werden, um eine Dekompensation und eine damit verbundene stationäre Aufnahme der Patienten zu vermeiden. Für HCC-Patienten sollte der volle Umfang der regulären Versorgung erfolgen (Boettler et al. 2020a).

Eine Listung zur Lebertransplantation sollte für diejenigen Patienten mit einer sehr schlechten Prognose vorbehalten werden, da die Zahl an durchgeführten Transplantationen sowie Organspenden bedingt durch die Pandemie zurückging. Der direkte Kontakt zu medizinischem Personal sollte so gering wie möglich gehalten werden (Boettler et al. 2020b).

#### **4.4 COVID-19 und Mortalität**

Eine Studie aus Spanien zeigte bei ambulanten Krebspatienten eine Seroprävalenz von Anti-SARS-CoV-2-Antikörpern von 30 %, was unterstreicht, dass diese Patienten nicht nur ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf haben, sondern auch potenziell anfälliger für Infektionen sind (Cabezón-Gutiérrez et al. 2020). Vergleichbar hohe SARS-CoV-2-Prävalenzen konnten bei den HCC- und Leberzirrhose-Patienten dieser Studie nicht nachgewiesen werden. Die Prävalenz von SARS-CoV-2 bei der vorliegenden Kohorte betrug bei der Baseline 0,7 % (n = 1). Im gesamten Beobachtungszeitraum zeigte sich bei keinem der Patienten eine Anti-SARS-CoV-2-Serokonversion, sodass die Inzidenz bei 0 % lag.

Dies bedeutet jedoch nicht zwingend, dass Patienten mit chronischen Lebererkrankungen nicht dennoch anfälliger für eine SARS-CoV-2-Infektion sein können, sondern kann durch andere Ursachen, wie beispielsweise erhöhte Schutzmaßnahmen während der Pandemie, bedingt sein (Boettler et al. 2020b).

Bajaj sowie Marjot und Kollegen beschreiben in ihren Arbeiten, dass die Vorerkrankung der Leberzirrhose als Hochrisiko-Komorbidität bei COVID-19 gilt (Bajaj et al. 2020, Marjot et al. 2020). Dennoch ist aus der Literatur auch bekannt, dass chronische Lebererkrankungen wie die Leberzirrhose und das HCC auch unabhängig von einer COVID-19-Infektion mit einer schlechten Prognose einhergehen (Suttorp und Siegmund 2020). Marjot und Kollegen konnten bei Leberzirrhose-Patienten ohne COVID-19 eine Mortalitätsrate von 8 % über 4 Monate feststellen (Marjot et al. 2020).

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch in der hier vorliegenden Arbeit: Obwohl die Gesamtprävalenz von COVID-19 niedrig war, war die Sterblichkeitsrate ähnlich hoch: Von 143 analysierten Patienten starben 14 Patienten (9,7 %) vor dem 2. Follow-up, das im Median nach 6,1 Monaten erfolgte. Keiner dieser Patienten war positiv auf SARS-CoV-2



getestet worden, jedoch hatten alle Patienten eine fortgeschrittene Lebererkrankung (CPS B und C). Sie starben entweder an einer akuten Komplikation wie einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt oder an einem akut-auf-chronischen Leberversagen (ACLF), was die Bedeutung der Leberzirrhose als prognoselimitierende Erkrankung verdeutlicht.

Diese Ergebnisse lassen sich auch in der Literatur wiederfinden: Ein fortgeschrittener CPS war auch nach Angaben von Marjot und Kollegen mit einer höheren Mortalität der Leberzirrhose assoziiert (Marjot et al. 2020). Ein akut-auf-chronisches Leberversagen ist durch eine Sterblichkeitsrate von ca. 58 % gekennzeichnet. Die Sterblichkeit durch Myokardinfarkte bei Patienten mit Leberzirrhose ist im Vergleich zu der von Patienten ohne begleitende Leberzirrhose deutlich erhöht. Somit zeigte sich, dass die Sterblichkeit in der beobachteten Kohorte durch die zugrunde liegende Leberzirrhose, nicht aber durch COVID-19 bedingt war (Fründt et al. 2021, Mezzano et al. 2022, Wu et al. 2020).

Bezüglich der Komplikationsrate wurde neben einer chronischen Erkrankung der Leber, die als Risikofaktor für einen schweren bzw. letalen Verlauf von COVID-19 zählt, ebenso für das Vorliegen eines hohen Alters (> 65 Jahre) und männlichen Geschlechts ein erhöhtes COVID-19-Risiko nachgewiesen (Guan et al. 2020, Noor und Islam 2020). Diese Risikofaktoren lagen bei einem Großteil der beobachteten Patienten vor, da 69 % männlich und im Median 65 Jahre alt waren. Dennoch zeigte sich bei keinem der Patienten eine Neuinfektion mit SARS-CoV-2. Der Anti-SARS-CoV-2-positive Patient erfüllte zwar die Risikofaktoren männliches Geschlecht sowie ein Alter über 65 Jahre, jedoch trat bei diesem kein komplikativer Verlauf auf. In der hier untersuchten Kohorte zeigt sich also, dass die bisher bekannten Risikofaktoren nicht zwangsläufig mit einem erhöhten SARS-CoV-2-Risiko einhergehen müssen.

Des Weiteren gehen nach einer Studie von Guan und Kollegen bestimmte Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 einher. Dazu zählen insbesondere ein arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, kardiovaskuläre Erkrankungen sowie Krebserkrankungen (Guan et al. 2020). Vor allem die Komorbiditäten eines arteriellen Hypertonus sowie Diabetes mellitus waren mit 45 % und 41 % bei den Leberzirrhose-Patienten häufig vertreten. Auch wenn in der vorliegenden Studie aufgrund der geringen COVID-19-Prävalenz weder bestätigt noch widerlegt werden konnte, dass diese Komorbiditäten zu einem schwereren Verlauf führen, sollte aufgrund der hier nachgewiesenen Häufigkeit dieser potenziell gefährdenden Komorbiditäten bei Leberzirrhose- und HCC-Patienten mit

einem schweren Verlauf gerechnet und somit eine intensivere Überwachung vorgenommen werden.

#### **4.5 Beobachtete Symptome der Kohorte und Zusammenhang mit COVID-19**

Zu den häufigsten Symptomen bei COVID-19 gehören Fieber, Husten, Abgeschlagenheit und Myalgien sowie Dyspnoe. Weiterhin können Symptome wie Cephalgien sowie gastrointestinale Beschwerden wie Diarrhoen, Anosmie, Übelkeit und Erbrechen beobachtet werden (Li et al. 2020a, Wang et al. 2020a). Somit bildeten diese Symptome den Rahmen für das Screening einer COVID-19-Infektion per Fragebogen in der beobachteten Studienkohorte.

Die Patienten berichteten am häufigsten von den Symptomen Kurzatmigkeit (35 %), Husten (28 %) und Bauchschmerzen (19 %). Somit entsprachen einige der am häufigsten beobachteten Symptome der Patienten denen einer SARS-CoV-2-Infektion, obwohl bei keinem der befragten Patienten mit Symptomen eine Infektion vorlag. Insbesondere Abgeschlagenheit sowie gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen zählen ebenso zu den typischen Symptomen einer chronischen Lebererkrankung (Dancygier 2003). Dass das Symptom der Dyspnoe trotz einer fehlenden COVID-19-Erkrankung am häufigsten in der Kohorte auftrat, kann verschiedene Ursachen haben: Zum einen kann eine Dyspnoe bei Lebererkrankungen im Rahmen von Aszites oder eines hepatopulmonalen Syndroms auftreten, zum anderen aber durch Komorbiditäten wie chronische Lungenerkrankungen oder eine Herzinsuffizienz bedingt sein (Dancygier 2003). Zudem wurde die Dyspnoe signifikant häufiger bei Patienten mit einem höheren Charlson-Index festgestellt, was darauf hindeutet, dass andere Komorbiditäten zum Auftreten dieses Symptoms beigetragen haben könnten (Fründt et al. 2021).

Diese Ergebnisse zeigen, dass chronische Erkrankungen wie die Leberzirrhose, HCC oder kardiopulmonale Erkrankungen, die bei den Patienten in dieser Studie vorlagen, mit ähnlichen Symptomen wie bei einer COVID-19-Infektion einhergehen können bzw. dass die im Symptomfragebogen gewählten Symptome nicht spezifisch für eine COVID-Infektion waren. Der geringen Inzidenz von COVID-19 in der Kohorte entsprach ebenfalls, dass das Symptom Fieber, das sehr häufig als Symptom bei COVID-19 beschrieben ist, nur bei 6 % der Patienten auftrat (Wang et al. 2020a). Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Fieber auch im Rahmen einer Tumorerkrankung bzw. bei HCC-Patienten auftreten kann (Dancygier 2003).

Zu den Follow-up-Erhebungen zeigte sich bezüglich des Auftretens der Symptome in der Kohorte keine signifikante Veränderung. Lediglich das Symptom Halsschmerzen gaben die Patienten zum Follow-up 1 signifikant seltener an. Dies könnte durch das saisonale Auftreten von Pharyngitiden primär in den kälteren Jahreszeiten und damit zur Baseline-Erhebung im Gegensatz zu den Sommermonaten, während derer die Follow-up 1 Erhebung erfolgte, erklärbar sein (Moriyama et al. 2020).

Diese Ergebnisse stellen daher insgesamt in Frage, ob die Abfrage oben genannter Symptome als Screening-Instrument für eine COVID-19-Infektion bei Patienten mit Lebererkrankungen sinnvoll ist.

#### **4.6 Dekompensation der Leberzirrhose**

Bei der hier beobachteten Kohorte zeigten sich die unter anderem von Tsochatzis und Kollegen beschriebenen Arten der Dekompensation der Leberzirrhose in Form von Aszites, Varizenblutung und hepatischer Enzephalopathie (Tsochatzis et al. 2014). Aszites war in der hier beobachteten Kohorte mit insgesamt 47 % bei der Baseline die häufigste Form der Dekompensation.

Im Verlauf verringerte sich zum Follow-up 1 und 2 die Anzahl von Patienten mit aszitischer Dekompensation signifikant ( $p = 0,003$  und  $p = 0,01$ ), ebenfalls war die Anzahl der Patienten mit einer hepatischen Enzephalopathie zum Follow-up 1 ( $p = 0,018$ ) rückläufig, was sich durch eine adäquate Behandlung dieser Patienten seit ihrer initialen Vorstellung zum Baseline-Zeitpunkt erklären ließe. Im Vordergrund der Betreuung von Patienten mit bekannter Leberzirrhose steht vor allem die Prävention einer Dekompensation der Leberzirrhose, da diese mit einer signifikanten Steigerung der Mortalität einhergeht. Somit ist es als Therapieerfolg zu werten, dass die initial mit Aszites oder einer HE dekompensierten Patienten hier im Verlauf rekompensiert wurden (Tsochatzis et al. 2014). Bei der Ösophagusvarizenblutung konnte keine signifikante Änderung in den Fallzahlen während des Studienverlaufs festgestellt werden. Hierbei ist jedoch anzumerken, dass eine Ösophagusvarizenblutung insgesamt nur bei sehr wenigen Patienten auftrat ( $n = 1$  bei BL,  $n = 3$  bei FU1,  $n = 0$  bei FU2).

#### **4.7 Blutwerte**

Bezüglich der Laboranalyse fiel bei den Patienten im Mittel eine Anämie (Hb 11,1 g/dL) sowie eine Thrombozytopenie (136,8 Mrd./L) auf. Diese Befunde sind am ehesten durch die Grunderkrankung der Leberzirrhose hervorgerufen. Diese kann durch einen Rückstau des

Blutes vor der Leber zu einer Splenomegalie führen, welche wiederum zu einem erhöhten Abbau von Blutzellen führt (Suttorp und Siegmund 2020).

Als Zeichen einer Leberschädigung zeigten sich die Leberenzyme ALT und AST teilweise leicht erhöht. Hierbei ist zu beachten, dass bei zunehmendem Verlust von Leberparenchym auch die Menge an hepatischen Enzymen abnimmt, die im Blut nachweisbar sind. Somit lassen die in unserer Kohorte teilweise normwertigen Transaminasen keinen Rückschluss auf die Schwere der Leberentzündung bzw. Erkrankung zu (Suttorp und Siegmund 2020).

Weiterhin waren die Cholestase-Parameter erhöht, was durch eine intrahepatische Störung im Gallefluss bei bestehender Leberzirrhose bedingt sein kann (Suttorp und Siegmund 2020).

Ebenso zeigte sich bei den beobachteten Patienten ein verminderter Albumin- und erhöhter INR-Wert, was durch eine Leberzirrhose-bedingte Funktionsstörung der Lebersynthese hervorgerufen werden kann (Holstege et al. 2018).

#### **4.8 Klinische Scores**

Bezüglich des Child-Pugh-Scores zeigte sich bei den Patienten im Verlauf zum 2. Follow-up ein signifikant niedrigerer Score, was auch hier durch die eingeleitete Therapie und Betreuung der Patienten im Rahmen ihres Aufenthalts am UKE erklärbar ist (Tsochatzis et al. 2014). Somit konnte der klinische Zustand der Patienten insgesamt verbessert werden.

#### **4.9 Klinischer Verlauf von Patient CL\_149**

Während des gesamten Beobachtungszeitraums konnten nur bei einem der Patienten SARS-CoV-2-Antikörper nachgewiesen werden. Diese zeigten sich bereits bei der Baseline-Erhebung. Obwohl der Patient eine Reihe von Risikofaktoren für einen schweren SARS-CoV-2-Verlauf erfüllte, u.a. ein hohes Alter (81 Jahre), ein männliches Geschlecht sowie eine Leberzirrhose mit HCC, gab der Patient keinerlei aktuelle oder zurückliegende Symptome an, sodass von einem asymptomatischen COVID-19-Verlauf ausgegangen werden kann (Guan et al. 2020, Noor und Islam 2020).

Laborchemisch wies der Patient während der gesamten Studie eine Anämie auf, was am ehesten durch die bestehenden Grunderkrankungen der Leberzirrhose und des HCC zu erklären ist (Suttorp und Siegmund 2020).

Zuletzt wurde im August 2020 ein Anstieg von Bilirubin, GGT und AST zusammen mit zunehmendem Aszites beobachtet, sodass es hier zu einer Dekompensation der Leberzirrhose kam, die vermutlich auch für das Versterben des Patienten im September 2020

verantwortlich war. Ein Zusammenhang zu der zurückliegenden COVID-19-Infektion konnte hingegen nicht festgestellt werden.

#### **4.10 Limitationen der Arbeit**

Diese Arbeit unterliegt einigen Limitationen. Zunächst kann aufgrund der Anzahl der Patienten sowie des monozentrischen Designs der Studie die Generalisierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt sein.

Weiterhin wurde nicht erfasst, inwieweit die Patienten die präventiven Schutzmaßnahmen während der stationären oder ambulanten Behandlung sowie außerhalb der Klinik eingehalten haben.

Außerdem zeigten die Patienten zwar Symptome einer oberen Atemwegsinfektion, die als typisch für COVID-19 gelten, jedoch waren keine davon auf eine SARS-CoV-2-Infektion zurückzuführen, sodass hier die Frage nach der Spezifität bzw. des positiven prädiktiven Wertes der Variablen im Symptomfragebogen gestellt werden kann.

Weitere Limitationen bestanden in der Streuung der Zeitpunkte der Datenerhebung. Das Ziel, das Follow-up 1 nach 6-8 Wochen bzw. das Follow-up 2 nach 6 Monaten durchzuführen, konnte nicht ausnahmslos eingehalten werden. Ursächlich dafür war, dass die Datenerhebung für diese Studie aus Infektionsschutzmaßnahmen nur im Rahmen der regulär geplanten Kontroll-Termine in der Ambulanz oder im Rahmen einer stationären Aufnahme durchgeführt wurde, sodass diese Zeitpunkte teilweise stärker variierten.

Zudem konnte aufgrund der sehr geringen Prävalenz und Inzidenz die Auswirkung von COVID-19 auf die Patienten mit Leberzirrhose und HCC nur eingeschränkt beurteilt werden. Es war somit in dieser Studie abschließend nicht möglich zu ermitteln, inwieweit die Leberfunktion beeinflusst wäre, welche Symptome vorrangig auftreten würden und ob eine gesteigerte Mortalität vorliegen würde.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation war es, prospektiv die Prävalenz und Inzidenz von SARS-CoV-2-Antikörpern bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf während der COVID-19-Pandemie zu ermitteln. Daraus sollte eine Beurteilung des Infektionsrisikos dieser gefährdeten Patientengruppe während des Klinikaufenthalts abgeleitet werden. Insgesamt war die Prävalenz und Inzidenz von SARS-CoV-2-Antikörpern bei Patienten mit Leberzirrhose und HCC, die sich wiederholt am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf vorstellten und daher als COVID-19-gefährdet galten, sehr niedrig. Die Prävalenz betrug 0,7 % und die Inzidenz 0 %.

Die während des Beobachtungszeitraums am UKE implementierten Schutzmaßnahmen scheinen daher effektiv zu sein, sodass die Patienten keinem überdurchschnittlichen Risiko durch ihren ambulanten oder stationären Krankenhausaufenthalt ausgesetzt sind.

Bei nur einem Patienten wurden im Rahmen der Baseline-Erhebung SARS-CoV-2-Antikörper nachgewiesen. Obwohl dieser Patient verschiedene Risikofaktoren für einen schweren COVID-19-Verlauf wie eine Leberzirrhose, ein HCC sowie ein erhöhtes Alter und ein männliches Geschlecht aufwies, wurden keinerlei Symptome und keine Verschlechterung der Leberfunktion beobachtet.

Die Gesamtmortalität in der Kohorte betrug 9,7 % und wurde primär durch Komplikationen im Rahmen der Lebererkrankungen verursacht. Eine SARS-CoV-2-Infektion trug nicht zu dieser Mortalitätsrate bei.

Zusammenfassend ist daher aufgrund unserer Daten vorbehaltlich der genannten Limitationen festzustellen, dass die medizinische Versorgung von Patienten mit Leberzirrhose und HCC auch während der SARS-CoV-2-Pandemie mit konstanter Regelmäßigkeit bzw. gemäß den empfohlenen Routinekontrollen für Zirrhose-Patienten durchgeführt werden sollte, da die Patienten scheinbar keinem zusätzlichen Infektionsrisiko durch Ambulanzbesuche oder stationäre Behandlungen ausgesetzt sind, solange wirksame Präventionsmaßnahmen durchgeführt werden. Die Inzidenz für eine prognostisch relevante COVID-Erkrankung bei Patienten, die sich in der Hochphase des SARS-CoV-2-Ausbruchs in Deutschland im Krankenhaus vorstellten, war so gering, dass ein Meiden von ambulanten und stationären Klinikaufhalten zur Infektionsprävention nicht zu rechtfertigen ist, da eine verzögerte Diagnostik und Therapie zu einer potenziell schlechteren Prognose führen können. Insgesamt bleibt aufgrund der genannten Risikofaktoren weiterhin eine besondere Vorsicht im klinischen Umgang mit diesen Patientengruppen zur Vermeidung einer SARS-CoV-2-Infektion notwendig.

Aufgrund unserer modernen Lebensweise kann davon ausgegangen werden, dass zukünftig weitere Pandemien auftreten werden. Daher ist es essenziell, weitere Forschung zur Optimierung von Infektionsschutzmaßnahmen zu initiieren, um die Versorgung von gefährdeten Patientengruppen zu gewährleisten.

## 6. Summary

The aim of this doctoral thesis was to prospectively determine the prevalence and incidence of SARS-CoV-2 antibodies in patients with liver cirrhosis and HCC at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf during the COVID-19 pandemic. From this, an assessment of the risk of infection in this vulnerable patient group during hospitalization was to be derived.

Overall, the prevalence and incidence of SARS-CoV-2 antibodies was very low in patients with liver cirrhosis and HCC who presented repeatedly at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf and were therefore considered to be at risk of COVID-19. The prevalence was 0.7 % and the incidence 0 %.

The protective measures implemented at UKE during the observation period therefore seem to be effective, so that patients are not exposed to an above-average risk due to their outpatient or inpatient hospitalization.

SARS-CoV-2 antibodies were detected in only one patient during the baseline survey.

Although this patient had several risk factors for severe COVID-19 progression, including liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as well as increased age and male sex, no symptoms and no deterioration of liver function were observed.

Overall mortality in the cohort was 9.7 % and was primarily caused by complications related to liver disease. SARS-CoV-2 infection did not contribute to this mortality rate.

In summary, therefore, medical care for patients with liver cirrhosis and HCC should not be diminished even during the SARS-CoV-2 pandemic because it does not appear to expose patients to additional risk of infection as long as effective preventive measures are implemented. The incidence of prognostically relevant COVID-19 disease in patients who presented to hospital during the peak phase of the SARS-CoV-2 outbreak in Germany was so low that avoiding outpatient and inpatient hospital stays to prevent infection cannot be justified, as delayed diagnosis and treatment may lead to a poorer prognosis. Overall, due to the risk factors mentioned, caution remains necessary in these patient groups in the clinical context regarding SARS-CoV-2 infection.

Due to our modern way of life, it can be assumed that further pandemics will emerge in the future. Therefore, it is essential to initiate further research to optimize infection control measures in order to ensure the care of vulnerable patient groups.



## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Einteilung des HCC und dessen Behandlungsoptionen. ....	13
Abbildung 2: Strukturmodell eines Coronavirus.....	15
Abbildung 3: Flow-Chart zum Studienverlauf.....	32
Abbildung 4: Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs bei der Baseline.....	33
Abbildung 5: Altersstruktur der Gesamtkohorte. ....	33
Abbildung 6: Wohnortstruktur der in Hamburg lebenden Patienten nach Sozial-Code. ....	34
Abbildung 7: Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhose. ....	35
Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten. ....	36
Abbildung 9: Verteilung des Child-Pugh-Scores in der Gesamtkohorte bei der Baseline..	43
Abbildung 10: Anzahl erwachsener Personen im Haushalt bei der Baseline.....	44
Abbildung 11: Anzahl von Kindern im Haushalt bei der Baseline. ....	45
Abbildung 12: Anteil Berufstätiger bei der Baseline. ....	46
Abbildung 13: Verteilung der Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel bei der Baseline.....	47
Abbildung 14: Verteilung der Anzahl täglicher Kontaktpersonen bei der Baseline. ....	48
Abbildung 15: Auftreten COVID-19-typischer Symptome bei der Baseline.....	50
Abbildung 16: Inzidenz von SARS-CoV-2 Infektionen in Hamburg während des Studienzeitraums. ....	51
Abbildung 17: Verlauf der Blutparameter Hämoglobin, Albumin und Gesamt-Bilirubin bei Patient CL_149.....	53
Abbildung 18: Verlauf der Leberenzyme AST, ALT und GGT bei Patient CL_149. ....	54

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Child-Pugh-Score. ....	7
Tabelle 2: Stadien der hepatischen Enzephalopathie. ....	10
Tabelle 3: Infektionsschutzmaßnahmen in Hamburg während der SARS-CoV-2-Pandemie und lokale und nationale 7-Tage-Inzidenz von SARS-CoV-2. ....	24
Tabelle 4: UKE-interne Infektionsschutzmaßnahmen. ....	24
Tabelle 5: Übersicht der untersuchten Blutparameter. ....	29
Tabelle 6: Anzahl der Patienten bei der Baseline, Follow-up 1 und Follow-up 2. ....	31
Tabelle 7: Legende zu Abbildung 5: Altersstruktur der Gesamtkohorte.....	33
Tabelle 8: Legende zu Abbildung 6: Wohnortstruktur der in Hamburg lebenden Patienten nach Sozial-Code.....	34
Tabelle 9: Legende zu Abbildung 7: Verteilung der Ätiologien der Leberzirrhose.....	35
Tabelle 10: Legende zu Abbildung 8: Prozentuale Häufigkeit verschiedener Komorbiditäten. ....	36
Tabelle 11: Nikotin- und Alkoholkonsum der untersuchten Patientengruppen. ....	37
Tabelle 12: Dekompensation der Leberfunktion bei der Baseline. ....	38
Tabelle 13: Aszites bei der Baseline im Vergleich zum Follow-up 1. ....	39
Tabelle 14: Aszites bei der Baseline im Vergleich zum Follow-up 2. ....	39
Tabelle 15: Vergleich des Auftretens einer HE in der Gesamtkohorte zwischen Baseline und Follow-up 1.....	40
Tabelle 16: Vergleich des Auftretens einer HE in der Gesamtkohorte zwischen Baseline und Follow-up 2.....	40
Tabelle 17: Übersicht der Laborparameter bei der Baseline und Follow-up 2. ....	42
Tabelle 18: Legende zu Abbildung 9: Verteilung des Child-Pugh-Scores in der Gesamtkohorte bei der Baseline. ....	43
Tabelle 19: Legende zu Abbildung 10: Anzahl erwachsener Personen im Haushalt bei der Baseline. ....	44
Tabelle 20: Legende zu Abbildung 11: Anzahl von Kindern im Haushalt bei der Baseline. ....	45
Tabelle 21: Legende zu Abbildung 12: Anteil Berufstätiger bei der Baseline.....	46
Tabelle 22: Legende zu Abbildung 13: Verteilung der Nutzung öffentlicher Verkehrsmittel bei der Baseline. ....	47

Tabelle 23: Legende zu Abbildung 14: Verteilung der Anzahl der täglichen Kontaktpersonen bei der Baseline. ....	48
Tabelle 24: Legende zu Abbildung 15: Auftreten COVID-19-typischer Symptome bei der Baseline. ....	50
Tabelle 25: Legende zu Abbildung 17: Verlauf der Blutparameter Hämoglobin, Albumin und Gesamt-Bilirubin bei Patient CL_149. ....	54
Tabelle 26: Legende zu Abbildung 18: Verlauf der Leberenzyme AST, ALT und GGT bei Patient CL_149. ....	54

## 9. Abkürzungsverzeichnis

ACE-2	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
AFP	Alpha-Fetoprotein
AIH	Autoimmune Hepatitis
AK	Antikörper
ACLF	Acute-on-chronic liver failure (akut-auf-chronisches Leberversagen)
ALF	Acute Liver Failure (akutes Leberversagen)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome (akutes Lungenversagen)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AZ	Allgemeinzustand
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BL	Baseline
C2	Äthyltoxische Genese
CK	Kreatinkinase
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
COVID-19	Coronavirus-Disease 2019
CPS	Child-Pugh-Score
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EASL	European Association for the study of the Liver
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EEG	Elektroenzephalogramm
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
E-Protein	Envelope-Protein
FU	Follow-up
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GLDH	Glutamatdehydrogenase
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HE	Hepatische Enzephalopathie
Hkt	Hämatokrit
INR	International Normalized Ratio
K	Kalium
M	Fernmetastasen
MELD	Model of Endstage Liverdisease
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
M-Protein	Membran-Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Lymphknotenmetastasen
Na	Natrium
NAFLD	Nichtalkoholische Fettleberhepatitis
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
N-Protein	Nukleokapsid-Protein
LT	Lebertransplantation
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RFA	Radiofrequenzablation
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
S-Protein	Spike-Protein
TACE	Transarterielle Chemoembolisation

## 10. Literaturverzeichnis

- Agné C und Lankisch T (2016) Praxis der Hepatologie: Leberzirrhose und ihre Komplikationen, 1. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, 258-266.
- Alqahtani S A, Aljumah A A, Hashim A, Alenazi T H, AlJawad M, Al Hamoudi W K und Alghamdi M Y (2020) Principles of Care for Patients with Liver Disease During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: Position Statement of the Saudi Association for the Study of Liver Disease and Transplantation. *Ann Saudi Med.* 40(4):273-280.
- Amaddeo G, Brustia R, Allaire M, Lequoy M, Hollande C, Regnault H, Blaise L, Ganne-Carrié N, Séror O, Larrey E, Lim C, Scatton O, El Mouhadi S, Ozenne V, Paye F, Balladur P, Dohan A, Massault P P, Pol S, Dioguardi Burgio M, Vilgrain V, Sepulveda A, Cauchy F, Luciani A, Sommacale D, Leroy V, Roudot-Thoraval F, Bouattour M und Nault J C (2021) Impact of COVID-19 on the management of hepatocellular carcinoma in a high-prevalence area. *JHEP Rep.* 3(1):5-9.
- Angelico R, Trapani S, Manzia T M, Lombardini L, Tisone G und Cardillo M (2020) The COVID-19 outbreak in Italy: Initial implications for organ transplantation programs. *Am J Transplant.* 20(7):1780-1784.
- Asrani S K, Devarbhavi H, Eaton J und Kamath P S (2019) Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 70(1):151-171.
- Bajaj J S, Garcia-Tsao G, Biggins S W, Kamath P S, Wong F, McGeorge S, Shaw J, Pearson M, Chew M, Fagan A, de la Rosa Rodriguez R, Worthington J, Olofson A, Weir V, Trisolini C, Dwyer S und Reddy K R (2020) Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut.* 0:1-6.
- Barranco R und Ventura F (2020) Covid-19 and infection in health-care workers: An emerging problem. *Med Leg J.* 88(2):65-66.
- Bloom S, Kemp W und Lubel J (2015) Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J.* 45(1):16-26.
- Boettler T, Marjot T, Newsome P N, Mondelli M U, Maticic M, Cordero E, Jalan R, Moreau R, Cornberg M und Berg T (2020a) Impact of COVID-19 on the care of patients with liver disease: EASL-ESCMID position paper after 6 months of the pandemic. *JHEP Rep.* 2(5):1-5.
- Boettler T, Newsome P N, Mondelli M U, Maticic M, Cordero E, Cornberg M und Berg T (2020b) Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep.* 2(3):1-8.
- Borges do Nascimento I J, Cacic N, Abdulazeem H M, von Groote T C, Jayarajah U, Weerasekara I, Esfahani M A, Civile V T, Marusic A, Jeroncic A, Carvas Junior N, Pericic T P, Zakarija-Grkovic I, Meirelles Guimarães S M, Luigi Bragazzi N, Bjorklund M, Sofi-Mahmudi A, Altujjar M, Tian M, Arcani D M C, O'Mathúna D P

- und Marcolino M S (2020) Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 9(4):1-14.
- Brehm T T, Schwinge D, Lampalzer S, Schlicker V, Küchen J, Thompson M, Ullrich F, Huber S, Schmiedel S, Addo M M, Lütgehetmann M, Knobloch J K, Schulze Zur Wiesch J und Lohse A W (2021) Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies among hospital workers in a German tertiary care center: A sequential follow-up study. *Int J Hyg Environ Health.* 232:113671.
- Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S, Palka-Kotlowska M, Oliveros-Acebes E, García-Navarro M J und Khosravi-Shahi P (2020) Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies in cancer outpatients in Madrid (Spain): A single center, prospective, cohort study and a review of available data. *Cancer Treat Rev.* 90:102102.
- Carter B, Collins J T, Barlow-Pay F, Rickard F, Bruce E, Verduri A, Quinn T J, Mitchell E, Price A, Vilches-Moraga A, Stechman M J, Short R, Einarsson A, Braude P, Moug S, Myint P K, Hewitt J, Pearce L und McCarthy K (2020) Nosocomial COVID-19 infection: examining the risk of mortality. The COPE-Nosocomial Study (COVID in Older PEople). *J Hosp Infect.* 106(2):376-384.
- Cha M H, Regueiro M und Sandhu D S (2020) Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 26(19):2323-2332.
- Dancygier H (2003) *Klinische Hepatologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie hepatobiliärer Erkrankungen*, 1. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, 190-191.
- Dawood D R M, Salum G M und El-Meguid M A (2022) The Impact of COVID-19 on Liver Injury. *Am J Med Sci.* 363(2):94-103.
- De Carlis R, Vella I, Incarbone N, Centonze L, Buscemi V, Lauterio A und De Carlis L (2021) Impact of the COVID-19 pandemic on liver donation and transplantation: A review of the literature. *World J Gastroenterol.* 27(10):928-938.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe und AWMF (2023) *Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome*, Langversion 4.0, AWMF-Registernummer: 032-053OL. Berlin. [Online im Internet.] URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hcc-und-biliaere-karzinome/> [Stand: 24.04.2024, 16:22].
- Deutsche Transplantationsgesellschaft e.V. (2021) *Jahresbericht 2020/21*. Regensburg. [Online im Internet.] URL: [https://d-t-g-online.de/images/Jahresberichte/DTG\\_21\\_Jahresbericht-2020-21\\_Druckversion.pdf](https://d-t-g-online.de/images/Jahresberichte/DTG_21_Jahresbericht-2020-21_Druckversion.pdf) [Stand: 24.04.2024, 16:36].
- Dörries R, Hof H und Schlüter D (2019) *Medizinische Mikrobiologie*, 7. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 543-555.
- Dufour J F, Marjot T, Becchetti C und Tilg H (2022) COVID-19 and liver disease. *Gut.* 71(11):2350-2362.

- Edwards E und Harper A (2004) Does MELD work for relisted candidates? *Liver Transpl.* 10:10-6.
- El Ouali S, Romero-Marrero C und Regueiro M (2020) Hepatic manifestations of COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 87:1-4.
- Forner A, Reig M und Bruix J (2018) Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 391(10127):1301-1314.
- Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castéra L, Le Bail B, Adhoute X, Bertet J, Couzigou P und de Lédinghen V (2006) Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut.* 55(3):403-8.
- Freie und Hansestadt Hamburg (2020) Sozialmonitoring: Integrierte Statteilentwicklung. Hamburg. [Online im Internet.] URL: <https://www.hamburg.de/contentblob/14763088/2a29fcc102bda1942ff1afb479de0138/d/ata/d-sozialmonitoring-2020-bericht-anhang.pdf> [Stand: 20.08.2021, 13:46].
- Friedman S L (2008) Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev.* 88(1):125-72.
- Fründt T, Kuballa L, Lütgehetman M, Nörz D, Arend H, Brehm T T, Schulze Zur Wiesch J, Horvatits T, Horvatits K, Huber S, Wege H und Kluwe J (2021) Low incidence of COVID-19 in a prospective cohort of patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma treated at a tertiary medical center during the 2020 pandemic. *PLoS One.* 16(12):e0258450.
- Galle P R, Dufour J F, Peck-Radosavljevic M, Trojan J und Vogel A (2021) Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma. *Future Oncol.* 17(10):1237-1251.
- Grace J A, Casey S, Burrell L M und Angus P W (2020) Proposed mechanism for increased COVID-19 mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatol Int.* 14(5):884-885.
- Grasselli G, Pesenti A und Cecconi M (2020) Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *Jama.* 323(16):1545-1546.
- Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, Liang W H, Ou C Q, He J X, Liu L, Shan H, Lei C L, Hui D S C, Du B, Li L J, Zeng G, Yuen K Y, Chen R C, Tang C L, Wang T, Chen P Y, Xiang J, Li S Y, Wang J L, Liang Z J, Peng Y X, Wei L, Liu Y, Hu Y H, Peng P, Wang J M, Liu J Y, Chen Z, Li G, Zheng Z J, Qiu S Q, Luo J, Ye C J, Zhu S Y und Zhong N S (2020) Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 382(18):1708-1720.
- Gunarathne L S, Rajapaksha H, Shackel N, Angus P W und Herath C B (2020) Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World J Gastroenterol.* 26(40):6111-6140.



- Gunnarsdottir S A, Olsson R, Olafsson S, Cariglia N, Westin J, Thjódleifsson B und Björnsson E (2009) Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: incidence, aetiology and outcomes. *Scand J Gastroenterol.* 44(8):984-93.
- hamburg.de (2020a) Allgemeinverfügung zur Eindämmung des Coronavirus in Hamburg. Hamburg. [Online im Internet.] URL: <https://www.hamburg.de/allgemeinverfuegungen/13725978/allgemeinverfuegung-vom-16-maerz-2020/> [Stand: 20.08.2021, 16:13].
- hamburg.de (2020b) Allgemeinverfügung zur Eindämmung des Coronavirus in Hamburg durch vorübergehende Kontaktbeschränkungen. Hamburg. [Online im Internet.] URL: <https://www.hamburg.de/contentblob/13746348/7eef22271b3da0fae6a0edabe4d365be/d/ata/2020-03-22-sk-download-allgemeinverfuegung.pdf> [Stand: 20.08.2021, 16:14].
- hamburg.de (2020c) Hamburg verschärft Corona-Regeln. Hamburg. [Online im Internet.] URL: <https://www.hamburg.de/coronavirus/14463954/2020-10-16-bwi-corona-recovery-fonds/> [Stand: 20.08.2021, 16:13].
- hamburg.de (2020d) Maßnahmen zur Corona-Eindämmung im November: Hamburg setzt Beschlüsse der Ministerpräsidentenkonferenz um. Hamburg. [Online im Internet.] URL: <https://www.hamburg.de/coronavirus/14545692/2020-10-30-sk-massnahmen-zur-corona-eindaemmung-im-november/> [Stand: 20.08.2021, 16:15].
- hamburg.de (2020e) Senat legt neue Regeln für Pandemie-Bekämpfung fest. [Online im Internet.] URL: <https://www.hamburg.de/coronavirus/14743146/2020-12-13-sk-regeln-corona/> [Stand: 20.08.2021, 16:13].
- hamburg.de (2020f) Verordnung zur Eindämmung der Ausbreitung des Coronavirus SARS-CoV-2 in der Freien und Hansestadt Hamburg. Hamburg. [Online im Internet.] URL: [https://www.tuhh.de/t3resources/tuhh/download/aktuelles/covid19/Verordnung\\_zur\\_Eindaemmung\\_der\\_Ausbreitung\\_des\\_Coronavirus\\_SARS-CoV-2\\_in\\_der\\_Freien\\_und\\_Hansestadt\\_Hamburg\\_Hamburgische\\_SARS-CoV-2-Eindaemmungsverordnung\\_-\\_HmbSARS-CoV-2-EindaemmungsVO\\_gueltig\\_ab\\_1.\\_Juli\\_202.pdf](https://www.tuhh.de/t3resources/tuhh/download/aktuelles/covid19/Verordnung_zur_Eindaemmung_der_Ausbreitung_des_Coronavirus_SARS-CoV-2_in_der_Freien_und_Hansestadt_Hamburg_Hamburgische_SARS-CoV-2-Eindaemmungsverordnung_-_HmbSARS-CoV-2-EindaemmungsVO_gueltig_ab_1._Juli_202.pdf) [Stand: 20.08.2021, 16:13].
- Hamburger Abendblatt (2020) Maskenpflicht in Hamburg: Diese Regeln gelten jetzt. Hamburg. [Online im Internet.] URL: <https://www.abendblatt.de/hamburg/article228976363/corona-maskenpflicht-hamburg-mundschutz-hamburg-virus-infektion-covid-19-coronavirus-krise.html> [Stand: 20.08.2021, 16:20].
- Han C, Duan C, Zhang S, Spiegel B, Shi H, Wang W, Zhang L, Lin R, Liu J, Ding Z und Hou X (2020) Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 115(6):916-923.
- Hernaez R, Solà E, Moreau R und Ginès P (2017) Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut.* 66(3):541-553.
- Holstege A, Pausch J und Rösch W (2018) *Innere Medizin*, 4. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 595-655.

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J und Cao B (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395(10223):497-506.
- Ioannou G N, Liang P S, Locke E, Green P, Berry K, O'Hare A M, Shah J A, Crothers K, Eastment M C, Fan V S und Dominitz J A (2021) Cirrhosis and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in US Veterans: Risk of Infection, Hospitalization, Ventilation, and Mortality. *Hepatology*. 74(1):322-335.
- Ji D, Zhang D, Yang T, Mu J, Zhao P, Xu J, Li C, Cheng G, Wang Y, Chen Z, Qin E und Lau G (2020) Effect of COVID-19 on patients with compensated chronic liver diseases. *Hepatol Int*. 14(5):701-710.
- Johns Hopkins University & Medicine (2020) COVID-19 Dashboard Baltimore. [Online im Internet.] URL: <https://coronavirus.jhu.edu> [Stand: 14.11.2020, 13:21].
- Johns Hopkins University & Medicine (2022a) COVID-19 Dashboard Baltimore. [Online im Internet.] URL: <https://coronavirus.jhu.edu> [Stand: 15.11.2022, 9:12 ].
- Johns Hopkins University & Medicine (2022b) Germany - COVID-19 Overview. Baltimore. [Online im Internet.] URL: <https://coronavirus.jhu.edu/region/germany> [Stand: 14.11.2022, 10:35].
- Kanda T, Sasaki-Tanaka R, Ishii T, Abe H, Ogawa M und Enomoto H (2022) Acute Liver Failure and Acute-on-Chronic Liver Failure in COVID-19 Era. *J Clin Med*. 11(14):4249.
- Korth J, Wilde B, Dolff S, Anastasiou O E, Krawczyk A, Jahn M, Cordes S, Ross B, Esser S, Lindemann M, Kribben A, Dittmer U, Witzke O und Herrmann A (2020) SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 128:104437.
- Kulkarni A V, Kumar P, Tevethia H V, Premkumar M, Arab J P, Candia R, Talukdar R, Sharma M, Qi X, Rao P N und Reddy D N (2020) Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol Ther*. 52(4):584-599.
- Letko M, Marzi A und Munster V (2020) Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 5(4):562-569.
- Li L Q, Huang T, Wang Y Q, Wang Z P, Liang Y, Huang T B, Zhang H Y, Sun W und Wang Y (2020a) COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 92(6):577-583.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung K S M, Lau E H Y, Wong J Y, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Liu M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam T T Y, Wu J T, Gao G F, Cowling B J, Yang B, Leung G M und Feng Z (2020b) Early Transmission Dynamics

- in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 382(13):1199-1207.
- Llovet J M, Pinyol R, Kelley R K, El-Khoueiry A, Reeves H L, Wang X W, Gores G J und Villanueva A (2022) Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Nat Cancer.* 3(4):386-401.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y, Ma X, Zhan F, Wang L, Hu T, Zhou H, Hu Z, Zhou W, Zhao L, Chen J, Meng Y, Wang J, Lin Y, Yuan J, Xie Z, Ma J, Liu W J, Wang D, Xu W, Holmes E C, Gao G F, Wu G, Chen W, Shi W und Tan W (2020) Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 395(10224):565-574.
- Manns M P und Cieplik N (2016) *Praxis der Hepatologie: Pathophysiologie der Entzündung und Fibrose*, 1. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, 15-23.
- Marjot T, Eberhardt C S, Boettler T, Belli L S, Berenguer M, Buti M, Jalan R, Mondelli M U, Moreau R, Shouval D, Berg T und Cornberg M (2022) Impact of COVID-19 on the liver and on the care of patients with chronic liver disease, hepatobiliary cancer, and liver transplantation: An updated EASL position paper. *J Hepatol.* 77(4):1161-1197.
- Marjot T, Moon A M, Cook J A, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong M J, Pose E, Brenner E J, Cargill T, Catana M A, Dhanasekaran R, Eshraghian A, García-Juárez I, Gill U S, Jones P D, Kennedy J, Marshall A, Matthews C, Mells G, Mercer C, Perumalswami P V, Avitabile E, Qi X, Su F, Ufere N N, Wong Y J, Zheng M H, Barnes E, Barritt A S t und Webb G J (2020) Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. *J Hepatol.* 74: 567–577.
- Martell M, Coll M, Ezkurdia N, Raurell I und Genescà J (2010) Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension. *World J Hepatol.* 2(6):208-20.
- Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi S A, Dryden M, Stevens W und Venter F W D (2020) Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J.* 111(1):10-12.
- Mezzano G, Juanola A, Cardenas A, Mezey E, Hamilton J P, Pose E, Graupera I, Ginès P, Solà E und Hernaez R (2022) Global burden of disease: acute-on-chronic liver failure, a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 71(1):148-155.
- Moon A M, Singal A G und Tapper E B (2020) Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 18(12):2650-2666.
- Morgan K, Samuel K, Vandeputte M, Hayes P C und Plevris J N (2020) SARS-CoV-2 Infection and the Liver. *Pathogens.* 9(6):1-10.
- Moriyama M, Hugentobler W J und Iwasaki A (2020) Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 7(1):83-101.

- Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F und Guessous I (2021) COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med.* 174(5):723-725.
- Noor F M und Islam M M (2020) Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health.* 1270-1282.
- O'Leary J G, Greenberg C S, Patton H M und Caldwell S H (2019) AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology.* 157(1):34-43.e1.
- Peng Y, Qi X und Guo X (2016) Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine (Baltimore).* 95(8):e2877.
- Piper W (2013) *Innere Medizin, 2. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, 394-428.*
- Qi X, Liu Y, Wang J, Fallowfield J A, Wang J, Li X, Shi J, Pan H, Zou S, Zhang H, Chen Z, Li F, Luo Y, Mei M, Liu H, Wang Z, Li J, Yang H, Xiang H, Li X, Liu T, Zheng M H, Liu C, Huang Y, Xu D, Li X, Kang N, He Q, Gu Y, Zhang G, Shao C, Liu D, Zhang L, Li X, Kawada N, Jiang Z, Wang F, Xiong B, Takehara T und Rockey D C (2020) Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. *Gut.* 0:1-3.
- Quan H, Li B, Couris C M, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel J M und Sundararajan V (2011) Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 173(6):676-82.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, Kelley R K, Galle P R, Mazzaferro V, Salem R, Sangro B, Singal A G, Vogel A, Fuster J, Ayuso C und Bruix J (2022) BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 76(3):681-693.
- Ren L L, Wang Y M, Wu Z Q, Xiang Z C, Guo L, Xu T, Jiang Y Z, Xiong Y, Li Y J, Li X W, Li H, Fan G H, Gu X Y, Xiao Y, Gao H, Xu J Y, Yang F, Wang X M, Wu C, Chen L, Liu Y W, Liu B, Yang J, Wang X R, Dong J, Li L, Huang C L, Zhao J P, Hu Y, Cheng Z S, Liu L L, Qian Z H, Qin C, Jin Q, Cao B und Wang J W (2020) Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 133(9):1015-1024.
- Ribaldone D G, Caviglia G P, Gaia S, Rolle E, Risso A, Campion D, Brunocilla P R, Saracco G M und Carucci P (2022) Effect of COVID-19 Pandemic on Hepatocellular Carcinoma Diagnosis: Results from a Tertiary Care Center in North-West Italy. *Curr Oncol.* 29(3):1422-1429.
- Rivera-Esteban J, Manzano-Nuñez R, Broquetas T, Serra-Matamala I, Bassegoda O, Soriano-Varela A, Espín G, Castillo J, Bañares J, Carrión J A, Ginès P, Graupera I und Pericàs J M (2022) Impact of the COVID-19 pandemic on the care and outcomes of people with NAFLD-related cirrhosis. *JHEP Rep.* 4(11):100574.

- RKI (2022) Pandemieradar. Berlin. [Online im Internet.] URL: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/COVID-19-Trends/COVID-19-Trends.html?\\_\\_blob=publicationFile#/home](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/COVID-19-Trends/COVID-19-Trends.html?__blob=publicationFile#/home) [Stand: 17.11.2022, 17:44].
- Roche Deutschland Holding GmbH (2021) Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Antikörper Tests. Grenzach-Wyhlen. [Online im Internet.] URL: <https://www.roche.de/diagnostik-produkte/produktkatalog/tests-parameter/elecsys-anti-sars-cov-2/> [Stand: 02.09.2021, 15:54].
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, Zimmer T, Thiel V, Janke C, Guggemos W, Seilmaier M, Drosten C, Vollmar P, Zwirgmaier K, Zange S, Wölfel R und Hoelscher M (2020) Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 382(10):970-971.
- Sahin T T, Akbulut S und Yilmaz S (2020) COVID-19 pandemic: Its impact on liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 26(22):2987-2999.
- Schmidt S und Vogel A (2016) *Praxis der Hepatologie: Maligne primäre Lebertumoren*, 1. Aufl., Springer Berlin, Heidelberg, 193-199.
- Shalimar, Elhence A, Vaishnav M, Kumar R, Pathak P, Soni K D, Aggarwal R, Soneja M, Jorwal P, Kumar A, Khanna P, Singh A K, Biswas A, Nischal N, Dar L, Choudhary A, Rangarajan K, Mohan A, Acharya P, Nayak B, Gunjan D, Saraya A, Mahapatra S, Makharia G, Trikha A und Garg P (2020) Poor outcomes in patients with cirrhosis and Corona Virus Disease-19. *Indian J Gastroenterol.* 39(3):285-291.
- Shanafelt T, Ripp J und Trockel M (2020) Understanding and Addressing Sources of Anxiety Among Health Care Professionals During the COVID-19 Pandemic. *Jama.* 323(21):2133-2134.
- Singal A, Volk M L, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers M A und Marrero J A (2009) Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 30(1):37-47.
- Smith-Jeffcoat S E, Sleweon S, Koh M, Khalil G M, Schechter M C, Rebolledo P A, Kasinathan V, Hoffman A, Rossetti R, Shragai T, O'Laughlin K, Espinosa C C, Bankamp B, Bowen M D, Paulick A, Gargis A S, Folster J M, da Silva J, Biedron C, Stewart R J, Wang Y F, Kirking H L und Tate J E (2022) Risk-Factors for Exposure Associated With SARS-CoV-2 Detection After Recent Known or Potential COVID-19 Exposures Among Patients Seeking Medical Care at a Large Urban, Public Hospital in Fulton County, Georgia - A Cross-Sectional Investigation. *Front Public Health.* 10:809356.
- Suttrop M und Siegmund D (2020) *Harrisons Innere Medizin*, 20. Aufl., McGraw-Hill Education, New York, 2976-2995.
- Suttrop N, Mielke M, Kiehl W und Stück B (2004) *Infektionskrankheiten: Verstehen, erkennen, behandeln*, 1. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 166-169.

- Tagesschau (2020) Corona-Impfstart in Deutschland: ein erster Schritt. Hamburg. [Online im Internet.] URL: <https://www.tagesschau.de/inland/coronavirus-impfstart-103.html> [Stand: 27.12.2020, 20:00].
- Tapper E B und Asrani S K (2020) The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol.* 73(2):441-445.
- The Lancet (2020) Facing up to long COVID. *Lancet.* 396(10266):1861.
- Tian H, Liu Y, Li Y, Wu C H, Chen B, Kraemer M U G, Li B, Cai J, Xu B, Yang Q, Wang B, Yang P, Cui Y, Song Y, Zheng P, Wang Q, Bjornstad O N, Yang R, Grenfell B T, Pybus O G und Dye C (2020) An investigation of transmission control measures during the first 50 days of the COVID-19 epidemic in China. *Science.* 368(6491):638-642.
- Tobler K, Ackermann M und Fraefel C (2016) *Allgemeine Virologie*, 1. Aufl., UTB, Stuttgart, 11-37.
- Toyoda H, Huang D Q, Le M H und Nguyen M H (2020) Liver Care and Surveillance: The Global Impact of the COVID-19 Pandemic. *Hepatol Commun.* 4(12):1751-7.
- Tsochatzis E A, Bosch J und Burroughs A K (2014) Liver cirrhosis. *Lancet.* 383(9930):1749-61.
- Tsuchida T und Friedman S L (2017) Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 14(7):397-411.
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (2020) Bestätigter Corona-Fall am UKE. Hamburg. [Online im Internet.] URL: [https://www.uke.de/allgemein/presse/pressemitteilungen/detailseite\\_91328.html](https://www.uke.de/allgemein/presse/pressemitteilungen/detailseite_91328.html) [Stand: 14.11.2022, 14:53].
- Villanueva A (2019) Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 380(15):1450-1462.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric R S und Li F (2020) Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 94(7):e00127-20.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X und Peng Z (2020a) Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 323(11):1061-1069.
- Wang W, Tang J und Wei F (2020b) Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 92(4):441-447.
- Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion R M, Wolfe R A und Krom R (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 124(1):91-6.
- Wu V C, Chen S W, Chou A H, Wu M, Ting P C, Chang S H, Wang C Y, Lin M S, Hung K C, Hsieh I C, Chu P H, Wu C S und Lin Y S (2020) Nationwide cohort study of outcomes

- of acute myocardial infarction in patients with liver cirrhosis: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 99(12):e19575.
- Yahia A I O (2022) Liver Injury and Dysfunction Associated with COVID-19: a Review Article. *Clin Lab*. 68(1):210535.
- Yeo C, Kaushal S und Yeo D (2020) Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5(4):335-337.
- Yesudhas D, Srivastava A und Gromiha M M (2020) COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*.1-15.
- Yu Y, Zhu C, Yang L, Dong H, Wang R, Ni H, Chen E und Zhang Z (2020) Identification of risk factors for mortality associated with COVID-19. *PeerJ*. 8:e9885.
- Zhang C, Shi L und Wang F S (2020) Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 5(5):428-430.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H und Tang W (2020) Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 81(2):e16-e25.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H und Cao B (2020a) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 395(10229):1054-1062.
- Zhou P, Yang X L, Wang X G, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si H R, Zhu Y, Li B, Huang C L, Chen H D, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang R D, Liu M Q, Chen Y, Shen X R, Wang X, Zheng X S, Zhao K, Chen Q J, Deng F, Liu L L, Yan B, Zhan F X, Wang Y Y, Xiao G F und Shi Z L (2020b) A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 579(7798):270-273.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao G F, Tan W, China Novel Coronavirus I und Research T (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 382(8):727-733.
- Ziebuhr J, Doerr H und Gerlich W (2010) *Medizinische Virologie: Grundlagen, Diagnostik, Prävention und Therapie viraler Erkrankungen*, 2. Aufl., Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 505-515.

## **11. Anhang**

### **Anhangsverzeichnis**

Anhang 1: Dekompensation .....	84
Anhang 2: Dekompensation FU2 vs. Baseline .....	86
Anhang 3: Auftreten von Aszites bei der Baseline vs. FU1 und FU2.....	87
Anhang 4: Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie bei der Baseline vs. FU1 und FU2 .....	89
Anhang 5: Auftreten einer Varizenblutung bei der Baseline vs. FU1 und FU2.....	91
Anhang 6: Child-Pugh-Score bei der Baseline vs. FU1 .....	92
Anhang 7: Arbeitender Anteil bei der Baseline vs. FU1/ FU2.....	93
Anhang 8: Nutzung öffentlicher Nahverkehr und tägliche Kontaktpersonen bei der Baseline vs. FU1/ FU2 .....	95
Anhang 9: Häufigkeiten COVID-19-typischer Symptome bei der Baseline .....	98
Anhang 10: Häufigkeiten COVID-19-typischer Symptome bei Follow-up 1.....	102
Anhang 11: Häufigkeiten COVID-19-typischer Symptome bei Follow-up 2.....	105
Anhang 12: Vergleich des Auftretens von Symptomen zu den drei Erhebungszeiträumen .....	108



## Anhang 1: Dekompensation

### *Dekompensation bei der Baseline in der Gesamtkohorte*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	74	49,3	51,7	51,7
	ja	69	46,0	48,3	100,0
	Gesamt	143	95,3	100,0	
Fehlend	System	7	4,7		
Gesamt		150	100,0		

### *Aszites*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Aszites	76	50,7	53,1	53,1
	Grad 1	35	23,3	24,5	77,6
	Grad 2	21	14,0	14,7	92,3
	Grad 3	11	7,3	7,7	100,0
	Gesamt	143	95,3	100,0	
Fehlend	System	7	4,7		
Gesamt		150	100,0		

### *Varizenblutung*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	141	94,0	98,6	98,6
	ja	2	1,3	1,4	100,0
	Gesamt	143	95,3	100,0	
Fehlend	System	7	4,7		
Gesamt		150	100,0		

### *Hepatische Enzephalopathie*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine	125	83,3	87,4	87,4
	Grad 1	8	5,3	5,6	93,0
	Grad 2	9	6,0	6,3	99,3
	Grad 3	1	,7	,7	100,0
	Gesamt	143	95,3	100,0	
Fehlend	System	7	4,7		
Gesamt		150	100,0		

*Dekompensation der Leberzirrhose bei der Baseline und Follow-up 1*

		Seit Baseline erneute Dekompensation		Gesamt	
		nein	ja		
Dekompensation bei der Baseline	nein	Anzahl	46	6	52
		% von Dekompensation	88,5%	11,5%	100,0%
	ja	Anzahl	11	35	46
		% von Dekompensation	23,9%	76,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	57	41	98
		% von Dekompensation	58,2%	41,8%	100,0%

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
McNemar-Test		,332 <sup>a</sup>
Anzahl der gültigen Fälle	98	

a. Verwendete Binomialverteilung.

## Anhang 2: Dekompensation FU2 vs. Baseline

*Dekompensation \* Seit Follow-up 1 erneute Dekompensation*

		Seit Follow-up 1 erneute Dekompensation		Gesamt	
		nein	ja		
Dekompensation	nei	Anzahl	45	2	47
	n	% von Dekompensation	95,7%	4,3%	100,0%
	ja	Anzahl	13	9	22
		% von Dekompensation	59,1%	40,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	58	11	69
		% von Dekompensation	84,1%	15,9%	100,0%

McNemar-Test zur Dekompensation bei der Baseline vs. Follow-up 2

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	Exakte Signifikanz (zweiseitig)
McNemar-Test		,007
Anzahl der gültigen Fälle	69	

### Anhang 3: Auftreten von Aszites bei der Baseline vs. FU1 und FU2

#### Statistiken

		Aszites	FU1 Aszites
N	Gültig	105	94
	Fehlend	0	11

#### Häufigkeit von Aszites bei der Baseline

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Aszites	58	55,2	55,2	55,2
	Grad 1	24	22,9	22,9	78,1
	Grad 2	12	11,4	11,4	89,5
	Grad 3	11	10,5	10,5	100,0
	Gesamt	105	100,0	100,0	

#### Häufigkeit von Aszites bei FU1

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Aszites	61	58,1	64,9	64,9
	Grad 1	19	18,1	20,2	85,1
	Grad 2	11	10,5	11,7	96,8
	Grad 3	3	2,9	3,2	100,0
	Gesamt	94	89,5	100,0	
Fehlend	-999	11	10,5		
Gesamt		105	100,0		

#### Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU1 Aszites - Aszites	Negative Ränge	24 <sup>a</sup>	16,25	390,00
	Positive Ränge	7 <sup>b</sup>	15,14	106,00
	Bindungen	63 <sup>c</sup>		
	Gesamt	94		

a. FU1 Aszites < Aszites

b. FU1 Aszites > Aszites

c. FU1 Aszites = Aszites

#### Teststatistiken<sup>a</sup>

	FU1 Aszites - Aszites
Z	-2,976 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,003

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

*Wilcoxon-Test - Ränge*

---

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU2 Aszites - Aszites	Negative Ränge	18 <sup>a</sup>	12,08	217,50
	Positive Ränge	5 <sup>b</sup>	11,70	58,50
	Bindungen	47 <sup>c</sup>		
	Gesamt	70		

---

a. FU2 Aszites < Aszites

b. FU2 Aszites > Aszites

c. FU2 Aszites = Aszites

*Teststatistiken<sup>a</sup>*

---

	FU2 Aszites - Aszites
Z	-2,568 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,010

---

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

## Anhang 4: Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie bei der Baseline vs. FU1 und FU2

### Statistiken

		He. Enzephalopathie	FU1 He. Enzephalopathie
N	Gültig	105	94
	Fehlend	0	11

### Häufigkeit HE bei der Baseline

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	93	88,6	88,6	88,6
	Grad 1	5	4,8	4,8	93,3
	Grad 2	6	5,7	5,7	99,0
	Grad 3	1	1,0	1,0	100,0
	Gesamt	105	100,0	100,0	

### Häufigkeit HE bei FU1

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine HE	89	84,8	94,7	94,7
	Grad 1	4	3,8	4,3	98,9
	Grad 2	1	1,0	1,1	100,0
	Gesamt	94	89,5	100,0	
Fehlend	-999	11	10,5		
Gesamt		105	100,0		

### Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU1 HE - HE	Negative Ränge	8 <sup>a</sup>	5,25	42,00
	Positive Ränge	1 <sup>b</sup>	3,00	3,00
	Bindungen	86 <sup>c</sup>		
	Gesamt	95		

a. FU1 HE < BSL HE

b. FU1 HE > BSL HE

c. FU1 HE = BSL HE

*Teststatistiken<sup>a</sup>*

	FU1 HE – BSL HE
Z	-2,373 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,018

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

*Ränge*

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU2 HE - HE	Negative Ränge	3 <sup>a</sup>	3,50	10,50
	Positive Ränge	3 <sup>b</sup>	3,50	10,50
	Bindungen	64 <sup>c</sup>		
	Gesamt	70		

a. FU2 HE < HE

b. FU2 HE > HE

c. FU2 HE = HE

*Teststatistiken<sup>a</sup>*

	FU2 HE – BSL HE
Z	,000 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	1,000

a. Wilcoxon-Test

b. Die Summe der negativen Ränge ist gleich der Summe der positiven Ränge.

## Anhang 5: Auftreten einer Varizenblutung bei der Baseline vs. FU1 und FU2

*Varizenblutung \* FU1 Varizenblutung Kreuztabelle*

		FU1 Varizenblutung		Gesamt	
		nein	ja		
Varizenblutung	nein	Anzahl	91	3	94
		% von Varizenblutung	96,8%	3,2%	100,0%
	ja	Anzahl	1	0	1
		% von Varizenblutung	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	92	3	95
		% von Varizenblutung	96,8%	3,2%	100,0%

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)
McNemar-Test		,625 <sup>a</sup>
Anzahl der gültigen Fälle	95	

a. Verwendete Binomialverteilung.



## Anhang 6: Child-Pugh-Score bei der Baseline vs. FU1

### Deskriptive Statistik

	N	Mittelwert	Std.-Abweichung
BSL_CPS: A=1;B=2;C=3	136	1,71	,739
FU1_CPS	99	1,61	,712
FU2_CPS	67	1,33	,533
Gültige Werte (listenweise)	54		

### Ränge

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU1_CPS - BSL_CPS: A=1; B=2; C=3			
Negative Ränge	30	30,55	916,50
Positive Ränge	27	27,28	736,50
Bindungen	35		
Gesamt	92		
FU2_CPS - BSL_CPS: A=1; B=2; C=3			
Negative Ränge	26	18,21	473,50
Positive Ränge	7	12,50	87,50
Bindungen	31		
Gesamt	64		

### Teststatistiken

	FU1_CPS - BSL_CPS: A=1; B=2; C=3	FU2_CPS - BSL_CPS: A=1; B=2; C=3
Z	-,757	-3,628
Asymp. Sig. (2-seitig)	,449	,000

## Anhang 7: Arbeitender Anteil bei der Baseline vs. FU1/ FU2

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1 * FU1 F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	85	81,0%	20	19,0%	105	100,0%

### BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1 \* FU1 F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1 Kreuztabelle

		FU1 F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1		Gesamt
		nein	ja	
BSL F2.6 Arbeit: nein nein=0; ja=1	Anzahl	77	1	78
	% von BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	98,7%	1,3%	100,0%
ja	Anzahl	3	4	7
	% von BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	42,9%	57,1%	100,0%
Gesamt	Anzahl	80	5	85
	% von BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	94,1%	5,9%	100,0%

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zwei- seitig)
McNemar-Test		,625
Anzahl der gültigen Fälle	85	

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1 * FU2 F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	55	76,4%	17	23,6%	72	100,0%

*BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1 \* FU2 F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1 Kreuztabelle*

		FU2 F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1		Gesamt
		nein	ja	
BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	Anzahl	53	0	53
	% von BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	100,0%	0,0%	100,0%
ja	Anzahl	1	1	2
	% von BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	50,0%	50,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	54	1	55
	% von BSL F2.6 Arbeit: nein=0; ja=1	98,2%	1,8%	100,0%

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)
McNemar-Test		1,000
Anzahl der gültigen Fälle	55	

## Anhang 8: Nutzung öffentlicher Nahverkehr und tägliche Kontaktpersonen bei der Baseline vs. FU1/ FU2

### Ränge

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU1_F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3 - Negative Ränge	13	16,23	211,00
BSL F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3 - Positive Ränge	15	13,00	195,00
Bindungen	63		
Gesamt	91		
FU1 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - Negative Ränge	11	18,55	204,00
BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - Positive Ränge	26	19,19	499,00
Bindungen	42		
Gesamt	79		

### Teststatistiken

	FU1_F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3 - BSL F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3	FU1 F2.7 tägl. Kontaktpersonen - BSL F2.7 tägl. Kontaktpersonen
Z	-,200	-2,234
Asymp. Sig. (2-seitig)	,842	,025

### Ränge

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU2_F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3 - Negative Ränge	11	13,18	145,00
BSL F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3 - Positive Ränge	13	11,92	155,00
Bindungen	35		
Gesamt	59		
FU2 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - Negative Ränge	14	18,11	253,50
BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - Positive Ränge	24	20,31	487,50
Bindungen	14		
Gesamt	52		

*Teststatistiken*

	FU2_F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3 - BSL F2.3 ÖPV: gar nicht=1; gelegentlich=2; täglich=3	FU2 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft
Z	-,156	-1,704
Asymp. Sig. (2-seitig)	,876	,088

*Ränge*

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU1_F2.3 ÖPV: - BSL F2.3 ÖPV			
Negative Ränge	13 <sup>a</sup>	16,23	211,00
Positive Ränge	15 <sup>b</sup>	13,00	195,00
Bindungen	63 <sup>c</sup>		
Gesamt	91		

a. FU1\_F2.3 ÖPV < BSL F2.3 ÖPV

b. FU1\_F2.3 ÖPV > BSL F2.3 ÖPV

c. FU1\_F2.3 ÖPV = BSL F2.3 ÖPV

*Teststatistiken<sup>a</sup>*

	FU1_F2.3 ÖPV - BSL F2.3 ÖPV
Z	-,200 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,842

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

*Ränge*

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU2_F2.3 ÖPV - BSL F2.3 ÖPV			
Negative Ränge	11 <sup>a</sup>	13,18	145,00
Positive Ränge	13 <sup>b</sup>	11,92	155,00
Bindungen	35 <sup>c</sup>		
Gesamt	59		

a. FU2\_F2.3 ÖPV < BSL F2.3 ÖPV

b. FU2\_F2.3 ÖPV > BSL F2.3 ÖPV

c. FU2\_F2.3 ÖPV = BSL F2.3 ÖPV

*Teststatistiken<sup>a</sup>*

	FU2_F2.3 ÖPV - BSL F2.3 ÖPV
Z	-,156 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,876

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

Ränge

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU1 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft	11 <sup>d</sup>	18,55	204,00
Negative Ränge			
Positive Ränge	26 <sup>e</sup>	19,19	499,00
Bindungen	42 <sup>f</sup>		
Gesamt	79		

d. FU1 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft < BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft

e. FU1 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft > BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft

f. FU1 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft = BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft

Teststatistiken<sup>a</sup>

	FU1 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft
Z	-2,234 <sup>c</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,025

a. Wilcoxon-Test

c. Basiert auf negativen Rängen.

Ränge

	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU2 F2.7 Kontakt außerhalb der häuslichen Gemeinschaft - BSL F2.7 Kontakt außerhalb der häuslichen Gemeinschaft	14 <sup>d</sup>	18,11	253,50
Negative Ränge			
Positive Ränge	24 <sup>e</sup>	20,31	487,50
Bindungen	14 <sup>f</sup>		
Gesamt	52		

d. FU2 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft < BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft

e. FU2 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft > BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft

f. FU2 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft = BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft

Teststatistiken<sup>a</sup>

	FU2 F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft - BSL F2.7 Kontakt außerhalb häuslicher Gemeinschaft
Z	-1,704 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,088

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf negativen Rängen.

## Anhang 9: Häufigkeiten COVID-19-typischer Symptome bei der Baseline

### Statistiken

		BSL F2. Husten	BSL F2. laufende Nase	BSL F2. Hals-schmerzen	BSL F2. Kurz-atmigkeit	BSL F2. Kopf-schmerzen	BSL F2. Bauch-schmerzen	BSL F2. Glieder-schmerzen	BSL F2. Übelkeit	BSL F2. Erbrechen	BSL F2. Durchfall	BSL F2.2 Fieber
N	Gültig	141	141	141	141	141	141	141	141	141	141	141
	Fehlend	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

### BSL F2. Husten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Husten	102	68,0	72,3	72,3
	leicht	30	20,0	21,3	93,6
	mittel	8	5,3	5,7	99,3
	schwer	1	,7	,7	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

### BSL F2. laufende Nase

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine laufende Nase	112	74,7	79,4	79,4
	leicht	24	16,0	17,0	96,5
	mittel	5	3,3	3,5	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*BSL F2. Halsschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumu- lierte Pro- zente
Gültig	keine Halsschmerzen	129	86,0	91,5	91,5
	leicht	11	7,3	7,8	99,3
	mittel	1	,7	,7	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*BSL F2. Kurzatmigkeit*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine	92	61,3	65,2	65,2
	leicht	23	15,3	16,3	81,6
	mittel	23	15,3	16,3	97,9
	schwer	3	2,0	2,1	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*BSL F2. Kopfschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine	121	80,7	85,8	85,8
	leicht	14	9,3	9,9	95,7
	mittel	6	4,0	4,3	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		



*BSL F2. Bauchschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine	109	72,7	77,3	77,3
	leicht	23	15,3	16,3	93,6
	mittel	5	3,3	3,5	97,2
	schwer	4	2,7	2,8	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*BSL F2. Gliederschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine	114	76,0	80,9	80,9
	leicht	14	9,3	9,9	90,8
	mittel	11	7,3	7,8	98,6
	schwer	2	1,3	1,4	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*BSL F2. Übelkeit*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine	127	84,7	90,1	90,1
	leicht	10	6,7	7,1	97,2
	mittel	4	2,7	2,8	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*BSL F2. Erbrechen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	keine	130	86,7	92,2	92,2
	leicht	7	4,7	5,0	97,2
	mittel	4	2,7	2,8	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*Baseline F2. Durchfall*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	keine	115	76,7	81,6	81,6
	leicht	19	12,7	13,5	95,0
	mittel	6	4,0	4,3	99,3
	schwer	1	,7	,7	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

*Baseline F2.2 Fieber*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	133	88,7	94,3	94,3
	ja	8	5,3	5,7	100,0
	Gesamt	141	94,0	100,0	
Fehlend	-999	2	1,3		
	System	7	4,7		
	Gesamt	9	6,0		
Gesamt		150	100,0		

## Anhang 10: Häufigkeiten COVID-19-typischer Symptome bei Follow-up 1

### Statistiken

		FU1	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2. Glieder-schme-rzen	BSL F2. Übel-keit	FU1_F 2. Erb-rechen	FU1_F 2. Durch-fall	FU1 F2.2 Fie-ber
N	Gül-tig	92	91	91	91	91	91	91	91	91	91	95
	Fehlend	58	59	59	59	59	59	59	59	59	59	55

### FU1 F2. Husten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro-zente
Gültig	kein	76	50,7	82,6	82,6
	leicht	14	9,3	15,2	97,8
	mittel	2	1,3	2,2	100,0
	Gesamt	92	61,3	100,0	
Fehlend	-999	51	34,0		
	System	7	4,7		
	Gesamt	58	38,7		
Gesamt		150	100,0		

### FU1 F2. laufende Nase

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro-zente
Gültig	kein	76	50,7	83,5	83,5
	leicht	12	8,0	13,2	96,7
	mittel	3	2,0	3,3	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

### FU1 F2. Halsschmerzen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro-zente
Gültig	kein	89	59,3	97,8	97,8
	leicht	2	1,3	2,2	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*FUI F2. Kurzatmigkeit*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	64	42,7	70,3	70,3
	leicht	15	10,0	16,5	86,8
	mittel	10	6,7	11,0	97,8
	schwer	2	1,3	2,2	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*FUI F2. Kopfschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	76	50,7	83,5	83,5
	leicht	12	8,0	13,2	96,7
	mittel	3	2,0	3,3	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*FUI F2. Bauchschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	75	50,0	82,4	82,4
	leicht	10	6,7	11,0	93,4
	mittel	1	,7	1,1	94,5
	schwer	5	3,3	5,5	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*FUI F2. Gliederschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	71	47,3	78,0	78,0
	leicht	13	8,7	14,3	92,3
	mittel	5	3,3	5,5	97,8
	schwer	2	1,3	2,2	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*BSL F2. Übelkeit*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	86	57,3	94,5	94,5
	leicht	3	2,0	3,3	97,8
	mittel	2	1,3	2,2	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*FUI F2. Erbrechen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	86	57,3	94,5	94,5
	leicht	4	2,7	4,4	98,9
	schwer	1	,7	1,1	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*FUI F2. Durchfall*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	83	55,3	91,2	91,2
	leicht	7	4,7	7,7	98,9
	mittel	1	,7	1,1	100,0
	Gesamt	91	60,7	100,0	
Fehlend	-999	52	34,7		
	System	7	4,7		
	Gesamt	59	39,3		
Gesamt		150	100,0		

*FUI F2.2 Fieber*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	94	62,7	98,9	98,9
	ja	1	,7	1,1	100,0
	Gesamt	95	63,3	100,0	
Fehlend	-999	48	32,0		
	System	7	4,7		
	Gesamt	55	36,7		
Gesamt		150	100,0		

## Anhang 11: Häufigkeiten COVID-19-typischer Symptome bei Follow-up 2

### Statistiken

		FU2_	FU2_	FU2_	FU2_	FU2_	FU2_	FU2_	FU2_	FU2_	FU2_	FU2_
		F2.	F2.	F2.	F2.	F2.	F2.	F2.	F2.	F2.	F2.	F2.
		Husten	laufende Nase	Hals-schmerzen	Kurz-atmigkeit	Kopf-schmerzen	Bauch-schmerzen	Glieder-schmerzen	Übel-keit	Erbre-chen	Durch-fall	F2.2 Fieber
N	Gültig	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67	67
	Fehlend	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

### FU2 F2. Husten

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro-zente
Gültig	kein	53	73,6	79,1	79,1
	leicht	11	15,3	16,4	95,5
	mittel	2	2,8	3,0	98,5
	schwer	1	1,4	1,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

### FU2 F2. laufende Nase

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro-zente
Gültig	kein	54	75,0	80,6	80,6
	leicht	11	15,3	16,4	97,0
	mittel	1	1,4	1,5	98,5
	schwer	1	1,4	1,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

### FU2 F2. Halsschmerzen

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro-zente
Gültig	kein	64	88,9	95,5	95,5
	leicht	3	4,2	4,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2. Kurzatmigkeit*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	49	68,1	73,1	73,1
	leicht	12	16,7	17,9	91,0
	mittel	4	5,6	6,0	97,0
	schwer	1	1,4	1,5	98,5
	4	1	1,4	1,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2. Kopfschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	59	81,9	88,1	88,1
	leicht	7	9,7	10,4	98,5
	mittel	1	1,4	1,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2. Bauchschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	63	87,5	94,0	94,0
	leicht	4	5,6	6,0	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2. Gliederschmerzen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	55	76,4	82,1	82,1
	leicht	3	4,2	4,5	86,6
	mittel	6	8,3	9,0	95,5
	schwer	3	4,2	4,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2. Übelkeit*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	64	88,9	95,5	95,5
	leicht	3	4,2	4,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2. Erbrechen*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	67	93,1	100,0	100,0
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2. Durchfall*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	kein	59	81,9	88,1	88,1
	leicht	6	8,3	9,0	97,0
	mittel	2	2,8	3,0	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		

*FU2 F2.2 Fieber*

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Pro- zente
Gültig	nein	66	91,7	98,5	98,5
	ja	1	1,4	1,5	100,0
	Gesamt	67	93,1	100,0	
Fehlend	-999	5	6,9		
Gesamt		72	100,0		



## Anhang 12: Vergleich des Auftretens von Symptomen zu den drei Erhebungszeiträumen

### Wilcoxon-Test Baseline vs. Follow-up 1

<i>Ränge</i>		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU1 F2. Husten - BSL F2. Husten	Negative Ränge	14 <sup>a</sup>	12,14	170,00
	Positive Ränge	9 <sup>b</sup>	11,78	106,00
	Bindungen	69 <sup>c</sup>		
	Gesamt	92		
FU1 F2. laufende Nase - BSL F2. laufende Nase	Negative Ränge	14 <sup>d</sup>	10,50	147,00
	Positive Ränge	7 <sup>e</sup>	12,00	84,00
	Bindungen	70 <sup>f</sup>		
	Gesamt	91		
FU1 F2. Halsschmerzen - BSL F2. Halsschmerzen	Negative Ränge	7 <sup>g</sup>	4,50	31,50
	Positive Ränge	1 <sup>h</sup>	4,50	4,50
	Bindungen	83 <sup>i</sup>		
	Gesamt	91		
FU1 F2. Kurzatmigkeit - BSL F2. Kurzatmigkeit	Negative Ränge	19 <sup>j</sup>	18,95	360,00
	Positive Ränge	16 <sup>k</sup>	16,88	270,00
	Bindungen	56 <sup>l</sup>		
	Gesamt	91		
FU1 F2. Kopfschmerzen - BSL F2. Kopfschmerzen	Negative Ränge	8 <sup>m</sup>	9,06	72,50
	Positive Ränge	9 <sup>n</sup>	8,94	80,50
	Bindungen	74 <sup>o</sup>		
	Gesamt	91		
FU1 F2. Bauchschmerzen - BSL F2. Bauchschmerzen	Negative Ränge	12 <sup>p</sup>	11,33	136,00
	Positive Ränge	12 <sup>q</sup>	13,67	164,00
	Bindungen	67 <sup>r</sup>		
	Gesamt	91		
FU1 F2. Gliederschmerzen - BSL F2. Gliederschmerzen	Negative Ränge	12 <sup>s</sup>	13,79	165,50
	Positive Ränge	15 <sup>t</sup>	14,17	212,50
	Bindungen	64 <sup>u</sup>		
	Gesamt	91		
BSL F2. Übelkeit - BSL F2. Übelkeit	Negative Ränge	4 <sup>v</sup>	4,50	18,00
	Positive Ränge	4 <sup>w</sup>	4,50	18,00
	Bindungen	83 <sup>x</sup>		
	Gesamt	91		
FU1 F2. Erbrechen - BSL F2. Erbrechen	Negative Ränge	4 <sup>y</sup>	5,75	23,00
	Positive Ränge	5 <sup>z</sup>	4,40	22,00
	Bindungen	82 <sup>aa</sup>		
	Gesamt	91		
FU1 F2. Durchfall - BSL F2. Durchfall	Negative Ränge	9 <sup>ab</sup>	7,89	71,00
	Positive Ränge	5 <sup>ac</sup>	6,80	34,00
	Bindungen	77 <sup>ad</sup>		
	Gesamt	91		

a. FU1 F2. Husten < BSL F2. Husten

- b. FU1 F2. Husten > BSL F2. Husten
- c. FU1 F2. Husten = BSL F2. Husten
- d. FU1 F2. laufende Nase < BSL F2. laufende Nase
- e. FU1 F2. laufende Nase > BSL F2. laufende Nase
- f. FU1 F2. laufende Nase = BSL F2. laufende Nase
- g. FU1\_F2. Halsschmerzen < BSL F2. Halsschmerzen
- h. FU1\_F2. Halsschmerzen > BSL F2. Halsschmerzen
- i. FU1\_F2. Halsschmerzen = BSL F2. Halsschmerzen
- j. FU1\_F2. Kurzatmigkeit < BSL F2. Kurzatmigkeit
- k. FU1\_F2. Kurzatmigkeit > BSL F2. Kurzatmigkeit
- l. FU1\_F2. Kurzatmigkeit = BSL F2. Kurzatmigkeit
- m. FU1\_F2. Kopfschmerzen < BSL F2. Kopfschmerzen
- n. FU1\_F2. Kopfschmerzen > BSL F2. Kopfschmerzen
- o. FU1\_F2. Kopfschmerzen = BSL F2. Kopfschmerzen
- p. FU1\_F2. Bauchschmerzen < BSL F2. Bauchschmerzen
- q. FU1\_F2. Bauchschmerzen > BSL F2. Bauchschmerzen
- r. FU1\_F2. Bauchschmerzen = BSL F2. Bauchschmerzen
- s. FU1\_F2. Gliederschmerzen < BSL F2. Gliederschmerzen
- t. FU1\_F2. Gliederschmerzen > BSL F2. Gliederschmerzen
- u. FU1\_F2. Gliederschmerzen = BSL F2. Gliederschmerzen
- v. BSL F2. Übelkeit < BSL F2. Übelkeit
- w. BSL F2. Übelkeit > BSL F2. Übelkeit
- x. BSL F2. Übelkeit = BSL F2. Übelkeit
- y. FU1\_F2. Erbrechen < BSL F2. Erbrechen
- z. FU1\_F2. Erbrechen > BSL F2. Erbrechen
- aa. FU1\_F2. Erbrechen = BSL F2. Erbrechen
- ab. FU1\_F2. Durchfall < BSL F2. Durchfall
- ac. FU1\_F2. Durchfall > BSL F2. Durchfall
- ad. FU1\_F2. Durchfall = BSL F2. Durchfall

*Teststatistiken<sup>a</sup>*

	FU1 F2.	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2.	FU1_F 2. Glieder- schmer- zen - BSL F2.	BSL F2. Übel- keit - BSL F2. Übel- keit	FU1_F 2. Erb- rechen - BSL F2. Erbre- chen	FU1 _F2. Dure hfall - BSL F2. Dure hfall
Z	-1,058 <sup>b</sup>	-1,170 <sup>b</sup>	-2,121 <sup>b</sup>	-,770 <sup>b</sup>	-,206 <sup>c</sup>	-,415 <sup>c</sup>	-,594 <sup>c</sup>	,000 <sup>d</sup>	-,061 <sup>b</sup>	- 1,21 3 <sup>b</sup>
Asymp. Sig. (2-seitig)	,290	,242	,034	,441	,837	,678	,552	1,000	,951	,225

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

d. Die Summe der negativen Ränge ist gleich der Summe der positiven Ränge.

## Wilcoxon-Test Baseline vs. Follow-up 2

### Ränge

		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
FU2_F2. Husten - BSL F2. Husten	Negative Ränge	11 <sup>a</sup>	11,45	126,00
	Positive Ränge	10 <sup>b</sup>	10,50	105,00
	Bindungen	46 <sup>c</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. laufende Nase - BSL F2. laufende Nase	Negative Ränge	14 <sup>d</sup>	11,82	165,50
	Positive Ränge	9 <sup>e</sup>	12,28	110,50
	Bindungen	44 <sup>f</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Halsschmerzen - BSL F2. Halsschmerzen	Negative Ränge	5 <sup>g</sup>	4,50	22,50
	Positive Ränge	3 <sup>h</sup>	4,50	13,50
	Bindungen	59 <sup>i</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Kurzatmigkeit - BSL F2. Kurzatmigkeit	Negative Ränge	11 <sup>j</sup>	13,00	143,00
	Positive Ränge	11 <sup>k</sup>	10,00	110,00
	Bindungen	45 <sup>l</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Kopfschmerzen - BSL F2. Kopfschmerzen	Negative Ränge	7 <sup>m</sup>	7,07	49,50
	Positive Ränge	5 <sup>n</sup>	5,70	28,50
	Bindungen	55 <sup>o</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Bauchschmerzen - BSL F2. Bauchschmerzen	Negative Ränge	10 <sup>p</sup>	7,70	77,00
	Positive Ränge	4 <sup>q</sup>	7,00	28,00
	Bindungen	53 <sup>r</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Gliederschmerzen - BSL F2. Gliederschmerzen	Negative Ränge	4 <sup>s</sup>	6,00	24,00
	Positive Ränge	9 <sup>t</sup>	7,44	67,00
	Bindungen	54 <sup>u</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Übelkeit - BSL F2. Übelkeit	Negative Ränge	2 <sup>v</sup>	3,00	6,00
	Positive Ränge	3 <sup>w</sup>	3,00	9,00
	Bindungen	62 <sup>x</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Erbrechen - BSL F2. Erbrechen	Negative Ränge	2 <sup>y</sup>	1,50	3,00
	Positive Ränge	0 <sup>z</sup>	,00	,00
	Bindungen	65 <sup>aa</sup>		
	Gesamt	67		
FU2_F2. Durchfall - BSL F2. Durchfall	Negative Ränge	5 <sup>ab</sup>	6,10	30,50
	Positive Ränge	6 <sup>ac</sup>	5,92	35,50
	Bindungen	56 <sup>ad</sup>		
	Gesamt	67		

a. FU2\_F2. Husten < BSL F2. Husten

b. FU2\_F2. Husten > BSL F2. Husten

c. FU2\_F2. Husten = BSL F2. Husten

d. FU2\_F2. laufende Nase < BSL F2. laufende Nase

e. FU2\_F2. laufende Nase > BSL F2. laufende Nase

f. FU2\_F2. laufende Nase = BSL F2. laufende Nase

g. FU2\_F2. Halsschmerzen < BSL F2. Halsschmerzen

h. FU2\_F2. Halsschmerzen > BSL F2. Halsschmerzen

i. FU2\_F2. Halsschmerzen = BSL F2. Halsschmerzen

- j. FU2\_F2. Kurzatmigkeit < BSL F2. Kurzatmigkeit
- k. FU2\_F2. Kurzatmigkeit > BSL F2. Kurzatmigkeit
- l. FU2\_F2. Kurzatmigkeit = BSL F2. Kurzatmigkeit
- m. FU2\_F2. Kopfschmerzen < BSL F2. Kopfschmerzen
- n. FU2\_F2. Kopfschmerzen > BSL F2. Kopfschmerzen
- o. FU2\_F2. Kopfschmerzen = BSL F2. Kopfschmerzen
- p. FU2\_F2. Bauchschmerzen < BSL F2. Bauchschmerzen
- q. FU2\_F2. Bauchschmerzen > BSL F2. Bauchschmerzen
- r. FU2\_F2. Bauchschmerzen = BSL F2. Bauchschmerzen
- s. FU2\_F2. Gliederschmerzen < BSL F2. Gliederschmerzen
- t. FU2\_F2. Gliederschmerzen > BSL F2. Gliederschmerzen
- u. FU2\_F2. Gliederschmerzen = BSL F2. Gliederschmerzen
- v. FU2\_F2. Übelkeit < BSL F2. Übelkeit
- w. FU2\_F2. Übelkeit > BSL F2. Übelkeit
- x. FU2\_F2. Übelkeit = BSL F2. Übelkeit
- y. FU2\_F2. Erbrechen < BSL F2. Erbrechen
- z. FU2\_F2. Erbrechen > BSL F2. Erbrechen
- aa. FU2\_F2. Erbrechen = BSL F2. Erbrechen
- ab. FU2\_F2. Durchfall < BSL F2. Durchfall
- ac. FU2\_F2. Durchfall > BSL F2. Durchfall
- ad. FU2\_F2. Durchfall = BSL F2. Durchfall

*Teststatistiken<sup>a</sup>*

	FU2_F 2. lauernde Nase - Husten - BSL F2. Husten	FU2_F 2. Hals- F2. Nase	FU2_F 2. Kurz- F2. rzen	FU2_F 2. Kopf- F2. rzen	FU2_F 2. Bauch- F2. rzen	FU2_F 2. Gliederschmerzen - BSL F2. Gliederschmerzen	FU2_F 2. Übelkeit - BSL F2. Übelkeit	FU2_F 2. Erbrechen - BSL F2. Erbrechen	FU2_F 2. Durchfall - BSL F2. Durchfall	
Z	-,408 <sup>b</sup>	-,923 <sup>b</sup>	-,707 <sup>b</sup>	-,568 <sup>b</sup>	-,855 <sup>b</sup>	-	-1,548 <sup>c</sup>	-,447 <sup>c</sup>	-	-,237 <sup>c</sup>
					1,698 <sup>b</sup>				1,414 <sup>b</sup>	
Asymp. Sig. (2-seitig)	,683	,356	,480	,570	,392	,090	,122	,655	,157	,813

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

c. Basiert auf negativen Rängen.

## Baseline vs. Follow-up 1 Fieber

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
BSL F2.2 Fieber * FU1 F2.2 Fieber	92	87,6%	13	12,4%	105	100,0%

### BSL F2.2 Fieber \* FU1 F2.2 Fieber Kreuztabelle

		FU1 F2.2 Fieber		Gesamt	
		nein	ja		
BSL F2.2 Fieber	nein	Anzahl	89	1	90
		% von BSL F2.2 Fieber	98,9%	1,1%	100,0%
	ja	Anzahl	2	0	2
		% von BSL F2.2 Fieber	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	91	1	92
		% von BSL F2.2 Fieber	98,9%	1,1%	100,0%

### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Exakte Sig. (zweiseitig)
McNemar-Test		1,000
Anzahl der gültigen Fälle	92	

## Baseline vs. Follow-up 2 Fieber

### Zusammenfassung der Fallverarbeitung

	Fälle					
	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
BSL F2.2 Fieber * FU2 F2.2 Fieber	67	93,1%	5	6,9%	72	100,0%

### BSL F2.2 Fieber \* FU2 F2.2 Fieber Kreuztabelle

		FU2 F2.2 Fieber		Gesamt	
		nein	ja		
BSL F2.2 Fieber	nein	Anzahl	63	1	64
		% von BSL F2.2 Fieber	98,4%	1,6%	100,0%
	ja	Anzahl	3	0	3
		% von BSL F2.2 Fieber	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	66	1	67
		% von BSL F2.2 Fieber	98,5%	1,5%	100,0%

*Chi-Quadrat-Tests*

	Wert	Exakte Sig. (zwei- seitig)
McNemar-Test		,625
Anzahl der gültigen Fälle	67	

## 12. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt und begleitet haben. Ohne ihre Hilfe wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Johannes Kluwe. Ich danke ihm für die mir gegebene Möglichkeit zur Promotion und für seine fachliche Betreuung und Beratung. Seine wissenschaftliche Expertise und wertvollen Ratschläge haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein ebenso herzlicher Dank geht an meinen Betreuer Dr. Thorben Fründt. Seine fachliche Anleitung, ermutigenden Worte und konstruktive Kritik haben mich stets motiviert und auf dem richtigen Weg gehalten. Vielen Dank für die unermüdliche Unterstützung.

Ich möchte auch meiner Familie meinen tiefen Dank aussprechen. Ich danke meinen Eltern, Dr. Jürgen und Katharina Kuballa, die mir immer den Rücken gestärkt und an mich geglaubt haben. Ohne ihre Unterstützung wären das Studium der Medizin und diese Dissertation nicht möglich gewesen. Meiner Schwester Anna danke ich für ihre Ermunterungen und ihr Verständnis in schwierigen Zeiten.

Besonders danken möchte ich auch meinem Partner Johannes. Seine Geduld, sein Vertrauen und seine Unterstützung haben mir geholfen, die Herausforderungen dieser Zeit zu meistern.

## **13. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen



## **14. Eidesstattliche Erklärung**

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

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

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

Unterschrift: .....