

**Diplomarbeit**

# **COVID-IMPfung BEI LEBERTRANSPLANTATION**

eingereicht von

**Edita Morina-Rrustemi**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr.<sup>in</sup> med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

an der

**Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner**

Graz, 14.10.2023

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 14.10.2023*

*Edita Morina-Rrustemi eh.*

## **Danksagungen**

Ich möchte meiner Betreuerin Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr.med.univ. Vanessa Stadlbauer-Köllner für ihre Unterstützung danken.

Ein großes Dankeschön geht auch an meine Familie, die während meiner Studienzeit immer für mich da war.

Ich danke Susanne Litscher für das Zusenden der Daten der Patient\*innen der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz, und Nicole Feldbacher, BSc, die mich über die neuen Einwilligungserklärungen informiert hat und jene während meiner Abwesenheit gesammelt hat.

# Zusammenfassung

## Einleitung

Bei Patient\*innen mit Immunsuppression wird ein schwerwiegender Verlauf einer SARS-CoV-19-Infektion erwartet. Zu jener Gruppe gehören auch Patient\*Innen mit chronischen Lebererkrankungen oder einer Lebertransplantation. Die COVID-19-Impfung wird Immunsupprimierten empfohlen. Aus diesem Grund wurden die Nebenwirkungen der Impfungen sowie die COVID-19-Verläufe bei jenen Patient\*innen untersucht.

## Methoden

In der Stichprobe waren 77 Patient\*innen (w=33, m= 44). Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren. Zu den hepatologischen Erkrankungen gehörten eine Leberzirrhose, eine Autoimmunhepatitis, eine PBC, eine PSC oder ein Overlap zwischen einer Autoimmunhepatitis und einer PBC oder einer PSC, eine Entzündung der Leber, ein hepatozelluläres Karzinom, der Zustand nach einem hepatozellulären Karzinom, Metastasen oder ein Leberversagen. Zu den gastroenterologischen Diagnosen gehörten neuroendokrine Neoplasien, eine CED, eine zystische Fibrose, eine APECED oder eine chronische Enterokolitis.

## Ergebnisse

Es gab vier COVID-19-Infektionen vor Erhalt der ersten COVID-19-Impfung. Die Hälfte war männlich. Drei Personen hatten eine Leberzirrhose und eine Person hatte eine transplantierte Leber. Eine Person war medikamentös immunsupprimiert. Zwei der Patient\*innen gaben einen Alkoholkonsum an. Es gab keine COVID-19-Infektionen nach Erhalt der COVID-19-Impfungen.

94,8% (n=73) erhielten eine, 93,5% (n=72) zwei und 84,4% (n= 65) drei COVID-19-Impfungen. Nach Erhalt der ersten Impfung hatten 60,3% (n=44) Nebenwirkungen, nach Erhalt der zweiten waren es 62,5% (n=45) und nach Erhalt der dritten COVID-19-Impfung hatten 72,3% (n=47) Nebenwirkungen. Die

häufigsten Nebenwirkungen waren Lokalreaktionen, Schmerzen oder das Auftreten einer MMA-Symptomatik.

Es wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer COVID-19-Infektion und den analysierten Faktoren festgestellt. Zwischen den Impfstoffen und der jeweiligen Impfung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang, welcher bei der ersten Impfung stark und bei der zweiten und dritten mittelgradig war ( $p < ,001$ ). 23 Patient\*innen ließen einen Impftiter bestimmen. 95,7% ( $n=22$ ) bildeten sicher Antikörper.

## **Diskussion**

Der Verlauf der COVID-19-Infektionen und die Nebenwirkungen nach Erhalt der Impfungen waren mild. Die Zusammenhänge zwischen den Impfstoffen und dem Auftreten der Nebenwirkungen nach Erhalt von COVID-19-Impfungen, zeigen, dass die Impfstoffe Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen haben könnten. Dennoch muss die Stichprobengröße berücksichtigt werden.

# Abstract

## Introduction

In patients with immunosuppression a severe course of a SARS-CoV-19 infection is expected. To this group also belong patients with chronic liver disease or a liver transplantation. The COVID-19 vaccine is recommended to immunosuppressed. Therefore the adverse effects of the vaccines and the courses of SARS-CoV-19-infections were analysed in these patients.

## Methods

In the sample were 77 patients (f=33, m=44). The average age was 57 years. Hepatologic diseases included a liver cirrhosis, a autoimmune hepatitis, a pbc, aa psc or an overlap between an autoimmune hepatitis a pbc or a psc, an inflammation of the liver, a hepatocellular carcinoma, a condition after a hepatocellular carcinoma, metastases or a liver failure. Gastroenterologic diagnoses included neuroendocrine neoplasias, an inflammatory bowel disease, a cystic fibrosis, APECED or a chronic enterocolitis.

## Results

There were four COVID-19-infections before getting the first COVID-19-vaccine. Half of them were male. Three patients had a liver cirrhosis and one a transplanted liver. A person was medically immunosuppressed. Two patients reported an alcohol consumption. There were no COVID-19-infections after getting the COVID-19-vaccines.

94,8% (n=73) got one, 93,5% (n=72) two and 84,4% (n= 65) three COVID-19-vaccines. After getting the first vaccine 60,3% (n=44) had adverse effects, after getting the second one 62,5% (n=45) and after getting the third COVID-19 vaccine 72,3% (n=47) had adverse effects. The most common adverse effects were local reactions, pain or the occurrence of symptoms like tiredness, faintness and fatigue.

No significant association between the occurrence of a COVID-19 infection and the analysed factors was noted. There was a significant association between the serum and the vaccine which was strong at the first vaccine and medium at the second and the third vaccine ( $p < ,001$ ). 23 patients had their vaccine titer determined. 95,7% (n=22) formed antibodies with certainty.

## **Discussion**

The course of the COVID-19 infections and the adverse effects after getting the vaccines were mild. The associations between the vaccines and the occurrence of adverse effects after getting COVID-19 vaccines show that the choice of the vaccine could influence the occurrence of adverse effects. Still, the sample size has to be considered.

## **Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen**

Bisher erfolgten keine Veröffentlichungen.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	3
Zusammenfassung .....	4
Abstract .....	6
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen .....	8
Abkürzungen und deren Erklärung .....	11
Tabellenverzeichnis .....	14
1 Einleitung.....	16
1.1 Leber .....	16
1.1.1 Relevanz der Leber für das Immunsystem .....	16
1.1.2 Epidemiologie von Lebererkrankungen .....	17
1.1.3 Immundysfunktion bei einer Leberzirrhose .....	18
1.1.4 Impfungen bei Immunsuppression .....	18
1.2 COVID-19 .....	21
1.2.1 Einfluss von SARS-CoV-2 auf die Leber .....	21
1.2.2 COVID-19-Nachweis.....	22
1.3 COVID-19-Impfungen .....	22
1.3.1 Impfungen.....	23
1.3.2 Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen .....	24
1.4 Ziele .....	25
2 Material und Methoden .....	26
2.1 Stichprobe und Studiendesign .....	26
2.2 Einschlusskriterien .....	26
2.3 Datenerhebung.....	26
2.4 Vorgehen und untersuchte Parameter .....	27
2.5 Datentransformation .....	28

2.6	Statistische Auswertung .....	29
3	Ergebnisse .....	30
3.1	Deskriptive Statistik .....	30
3.2	Analyse von Zusammenhängen.....	57
4	Diskussion .....	61
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	61
4.2	Interpretation der Ergebnisse .....	62
4.3	Limitationen .....	63
4.4	Schlussfolgerung.....	64
4.5	Anregungen .....	65
5	Literaturverzeichnis.....	66
6	Anhang .....	71
6.1	Fragencheckliste COVID-19 Register Lebererkrankungen .....	71
6.2	Informationsbrief zur Studie.....	77
6.3	Einwilligungserklärung .....	79

## Abkürzungen und deren Erklärung

ACE2-Rezeptor	Angiotensin-konvertierendes Enzym 2
AIH	Autoimmunhepatitis
AIH/PBC	Overlap zwischen einer Autoimmunhepatitis und einer primär biliären Cholangitis
APECED	Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis and ectodermal dystrophy
CCC	Cholangiozelluläres Karzinom
cL	Centiliter
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
Covid 19	Coronavirus disease 2019
Covid	Coronavirus disease
CU	Morbus Crohn
d.h.	das heißt
DILI	Drug induced liver injury
EK	Ethikkommission
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EU	Europäische Union
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCC/CCC	Hepatozelluläres Karzinom/Cholangiozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
IC	Informed Consent
IgG	Immunglobulin G

KAGes	Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft m.b.H.
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Liter
LKH Univ.Klinikum	Landeskrankenhaus Universitätsklinikum
LKH	Landeskrankenhaus
m	männlich
M	Metastasen
MC	Morbus Crohn
Meduni Graz	Medizinische Universität Graz
MMA	Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit
NASH	Nicht alkoholische Steatohepatitis
NEN	Neuroendokrine Neoplasie
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PCR	Polymerase chain reaction
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSC/AIH	Overlap einer primär sklerosierenden Cholangitis und einer Autoimmunhepatitis
RNA	Ribonukleinsäure
SSC	Sekundär sklerosierende Cholangitis
TNF-Blocker	Tumornekrosefaktor-Blocker
w	weiblich
Z	Leberzirrhose
z.B.	zum Beispiel
ZF	Zystische Fibrose
Zn. HCC	Zustand nach hepatozellulärem Karzinom

Zn. HCV

Zustand nach Hepatitis-C-Virus

Zn. LTX

Zustand nach Lebertransplantation

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-Allgemeine Statistik .....	31
Tabelle 2-Hepatologische Diagnosen .....	32
Tabelle 3-Gastroenterologische Diagnosen .....	33
Tabelle 4-Leberzirrhose-Ursachen .....	34
Tabelle 5-Lebertransplantation-Ursachen .....	35
Tabelle 6-Komorbiditäten .....	35
Tabelle 7-Immunsuppressiva .....	36
Tabelle 8-Immunsuppressiva-Nebenwirkungen .....	37
Tabelle 9-Zusätzliche Medikamente-Kategorien .....	38
Tabelle 10-Kontrazeptiva .....	39
Tabelle 11-Alkoholkonsum .....	39
Tabelle 12-Bierkonsum .....	40
Tabelle 13-Bier-Anlässe-Konsum .....	40
Tabelle 14-Weinkonsum .....	41
Tabelle 15-Wein-Anlässe-Konsum .....	41
Tabelle 16-Spirituosen-Konsum .....	42
Tabelle 17-Spirituosen-Anlässe-Menge .....	42
Tabelle 18-Terminänderung .....	43
Tabelle 19-Covid-19-allgemeine Daten .....	44
Tabelle 20-COVID-19-Details .....	45
Tabelle 21-COVID-19-Symptome .....	46
Tabelle 22-Symptome nach negativem COVID-19-Test .....	46
Tabelle 23-Zeitlicher Abstand zwischen Lebertransplantation und der 1. Covid-19- Impfung.....	46
Tabelle 24-1.Covid-19-Impfung .....	47
Tabelle 25-1.Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer .....	48
Tabelle 26-1. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff.....	48
Tabelle 27-1. Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten .....	49
Tabelle 28-Zeitlicher Abstand 1. und 2. Impfung (Wochen) .....	49
Tabelle 29-2.Covid-19-Impfung .....	50
Tabelle 30-2. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer .....	50
Tabelle 31-2. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff.....	51

Tabelle 32-2. Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten .....	51
Tabelle 33-Zeitlicher Abstand 2. und 3. Impfung (Wochen) .....	52
Tabelle 34-3. Covid-19-Impfung .....	53
Tabelle 35-3. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer .....	54
Tabelle 36-3. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff .....	54
Tabelle 37-3. COVID-19-Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten .....	55
Tabelle 38-COVID-19 nach Erhalt der Impfungen .....	55
Tabelle 39-Titer-Bestimmungen-Häufigkeiten .....	55
Tabelle 40-COVID-19-Impfungen-Titer .....	56
Tabelle 41-Antikörperbildung-Titer .....	56
Tabelle 42-1. COVID-19-Impfung-Zusammenhänge .....	58
Tabelle 43-2. COVID-19-Impfung-Zusammenhänge .....	58
Tabelle 44-3. COVID-19-Impfung-Zusammenhänge .....	59
Tabelle 45-Covid-19-Infektion-Zusammenhänge .....	59

# 1 Einleitung

## 1.1 Leber

Die COVID-19-Impfung wird laut des Impfplans 2023 Personengruppen empfohlen, welche gefährdet sind, einen schwerwiegenden Verlauf von COVID-19 zu haben. Dazu gehören Personen unter anderem Schwangere, Personen mit einem Alter von mindestens 60 Jahren oder Personen mit einer Einschränkung des Immunsystems wie zum Beispiel einer Transplantation, einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Autoimmunerkrankungen. Bei einer Einschränkung des Immunsystems sollte eine Impftitermessung der neutralisierenden Antikörper erfolgen, um den Impferfolg einzuschätzen. Jene Messung sollte mindestens einen Monat nach Erhalt der dritten COVID-19-Impfung durchgeführt werden. Aktuell gibt es keinen festgelegten Impftiter-Wert, bei welchem man von einem Impfschutz sprechen kann. Des Weiteren kann auch die Dauer des Impfschutzes nicht vorausgesagt werden(1)

In einer Metaanalyse bzw. Metaregression von Petráš et al., 2022, in welcher die Effektivität der COVID-19-Impfungen im Hinblick auf den Impfschutz untersucht wurden, wurden als Risikofaktoren, die die Effektivität der Impfungen einschränken, unter anderem Komorbiditäten oder ein Alter über 65 Jahren genannt. Zu den untersuchten Komorbiditäten gehörten zum Beispiel Lebererkrankungen, Transplantationen oder Karzinome(2)

### 1.1.1 Relevanz der Leber für das Immunsystem

Die zwei relevanten Themen der Arbeit sind COVID-19 und die Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen. Wenn Patient\*innen mit einer transplantierten Leber, einer chronischen Lebererkrankung oder einer Immunsuppression an COVID-19 erkranken oder eine Impfung zum Schutz vor der Infektion erhalten, welche das Immunsystem beeinflusst, stellt sich die Frage, ob die Leber eine Rolle für das Immunsystem spielt.

Die Leber besitzt unterschiedliche Funktionen. Sie trägt zum Stoffwechsel von Kohlenhydraten oder Lipiden bei und sie kann Proteine produzieren. Sie spielt eine immunologische Rolle für den systemischen Kreislauf, da sie jenen von körperfremden Antigenen oder Erregern befreit. Lokale Immunzellen schützen die Hepatozyten, in dem sie Erreger, die sich im Blut in den Sinusoiden befinden, abtöten.(3)

In der Leber befinden sich die antigenpräsentierenden Zellen. Zu jenen werden die Endothelzellen der Lebersinusoiden, die dendritischen Zellen und die Kupferzellen gezählt.(4)

Lymphozyten tragen sowohl zum angeborenen als auch zum erworbenen Immunsystem bei. Für Ersteres sind die unkonventionellen T-Zellen wie zum Beispiel die natürlichen Killer-T-Zellen verantwortlich. Die B- und T-Lymphozyten tragen zur Immunantwort des adaptiven Immunsystems bei.(4) Des Weiteren werden in der Leber zum Beispiel Bestandteile des Komplementsystems hergestellt. (5)

### **1.1.2 Epidemiologie von Lebererkrankungen**

Zu Beginn wird die Statistik zu relevanten Erkrankungen der Leber veranschaulicht. Im Jahr 2017 waren weltweit 1,5 Milliarden Menschen von einer chronischen Lebererkrankung oder einer Leberzirrhose betroffen. Die häufigsten Erkrankungen waren eine nicht alkoholische Lebererkrankung mit 60%, Hepatitis-B mit 29% und die alkoholische Lebererkrankung mit 2%. (6)

3,5 % der Tode werden weltweit durch die Leberzirrhose und Leberkarzinome verursacht.(7) Hinsichtlich der Inzidenz war das Leberkarzinom im Jahr 2015 weltweit das sechsthäufigste Karzinom. (8)

Die geschätzte Prävalenz der nicht alkoholischen Fettlebererkrankung liegt global bei 25% der Erwachsenenbevölkerung. (9) Global gibt es pro Jahr circa 1,5 Millionen Hepatitis-A-Fälle in Kliniken. (10) Laut der WHO hatten schätzungsweise 3,5 % der Weltbevölkerung im Jahr 2015 eine chronische Hepatitis-B-Infektion. Die geschätzte Prävalenz der Hepatitis C-Infektion lag im

Jahr 2015 bei 1% weltweit. (11) Die Zahl der mit Hepatitis D-Infizierten liegt weltweit bei 15 Millionen Personen. (12) Die Inzidenz der Hepatitis E-Infektionen lag im Jahr 2005 in Asien und Afrika bei circa 20,1 Millionen Infektionen. Die Zahl bezieht sich dabei auf die Genotypen 1 und 2 des Hepatitis-E-Virus. (13)

### **1.1.3 Immundysfunktion bei einer Leberzirrhose**

Die Bedeutung der Leber für das Immunsystem wurde erläutert. Nun wird erklärt, wie sich das Immunsystem bei Patient\*innen mit einer Lebererkrankung verändert.

Aus einer chronischen Leberschädigung resultiert eine Fibrose und in weiterer Folge eine Leberzirrhose.(14) Bei Patient\*innen mit Leberzirrhose findet man eine Immundysfunktion. Es entsteht ein Entzündungsprozess, zu welchem die Schädigung der Leber beiträgt. Die Schädigung der Leber ist ein Faktor, der zu einem systemischen Entzündungsprozess führt. Folglich werden proinflammatorische Zytokine vermehrt gebildet. Bei einer Leberzirrhose ist die Immunantwort von systemischen Zellen beschädigt. Dies trägt zum Entstehen einer Immundefizienz bei.(4)

Bei einer Leberschädigung zeigt sich eine Verminderung der Zahl der Kupferzellen. (15) Márquez et al., 2009 wiesen in einer Studie unter anderem eine Erhöhung der Monozyten-Anzahl bei Patient\*innen mit Leberzirrhose nach. (16) Doi et al., 2012 zeigten bei Patient\*innen mit einer Hepatitis C und einer Leberzirrhose, dass bei einer Leberzirrhose eine Verminderung der Anzahl der B-Zellen auftritt.(17)

### **1.1.4 Impfungen bei Immunsuppression**

Aufgrund der Einschränkungen des Immunsystems, die Patient\*Innen mit einer Immunsuppression haben, sind Impfungen für jene relevant. Zur Darstellung des Ansprechens auf Impfungen bei Patient\*innen mit Immunsuppression, wurden sieben Studien herangezogen. Eine Interventionsgruppe mit Immunsupprimierten Patient\*Innen wurde einer gesunden Kontrollgruppe gegenübergestellt. Untersucht

wurden Impfungen gegen SARS-CoV-2, Influenza-A und Influenza-B und Pneumokokken. Die Patient\*Innen der Interventionsgruppen nahmen Immunsuppressiva ein, hatten ein transplantiertes Organ oder eine immunsupprimierende Vorerkrankung. (18–24)

Grupper et al., 2021 untersuchten bei Patient\*innen mit einer transplantierten Niere und einer gesunden Kontrollgruppe das Ansprechen auf die BNT162b2-Impfung von Pfizer-BioNTech gegen SARS-CoV2. Die Patient\*innen hatten zum Teil auch ein Leber- oder Pankreastransplantat. Die Immunantwort auf die Impfung wurde mit Hilfe der durchschnittlichen Höhe der Anti-Spike-IgG-Antikörper gemessen. Es bildeten 37,5% der Interventionsgruppe und 100% der Kontrollgruppe Antikörper. Die Interventionsgruppe hatte einen niedrigeren Antikörpertiter.(18)

Monin et al., 2021 untersuchten bei Patient\*Innen mit Krebs sowie einer gesunden Kontrollgruppe das Ansprechen auf die BNT162b2-Impfung von Pfizer-BioNTech. Die Patient\*innen erhielten zwei Impfungen. Ein Teil der Probanden erhielt die zweite Impfung 21 Tage nach der ersten, der andere erhielt einen Booster zwölf Wochen nach Erhalt der Impfung. Die Überprüfung des Ansprechens erfolgte mit Hilfe der Bildung von IgG-Antikörpern gegen das S-Protein. Die Interventionsgruppe wurde in zwei Untergruppen aufgeteilt, in Patient\*Innen mit solidem Karzinom und hämatologischem Karzinom. In der Gruppe der Patient\*innen ohne Booster bildeten 30% der Gruppe mit einem soliden Karzinom, 11% der Gruppe mit einem hämatologischen Karzinom und 86% der Kontrollgruppe Antikörper. Bei den Patienten\*innen mit einem Booster bildeten 95% der Patient\*Innen mit einem soliden Karzinom und 60% der Patient\*innen mit einem hämatologischen Karzinom Antikörper. In der Kontrollgruppe waren es 100%. (23)

Simon et al, 2021 untersuchten die Immunantwort auf die BNT162b2-Impfung bei Patient\*innen mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankung und einer gesunden Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppe enthielt Patient\*Innen mit rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Psoriasis, Spondyloarthritis sowie systemischen immunvermittelten Erkrankungen. Die Patient\*Innen erhielten eine bis zwei Impfdosen. Das Ansprechen wurde unter

anderem mit Hilfe der IgG Antikörper auf das Spike-Protein gemessen. In der Kontrollgruppe bildeten 100 % Antikörper. In der Interventionsgruppe bildeten 94% Antikörper.(21)

Manuel et al., 2011 untersuchten das Ansprechen auf die Influenza A-Impfung vom Typ H1N1/09 bei Patient\*innen mit einer Leber- oder Nierentransplantation oder einer HIV-Infektion und einer gesunden Kontrollgruppe. Die Interventionsgruppe erhielt zwei Dosen der Impfung, die Kontrollgruppe dagegen eine. Das Ansprechen wurde mit Hilfe der Serokonversionsrate, dem Serokonversionsfaktor und der Seroprotektionsrate gemessen. Beim letzten Messzeitpunkt lag die Serokonversion bei den Patient\*innen mit solider Organtransplantation bei 52%, in der Gruppe mit HIV-Patient\*Innen dagegen bei 87%. Von der Kontrollgruppe zeigten 77% eine Serokonversion.(19)

Sanchez-Fructuoso et al., 2000 untersuchten bei Patient\*innen mit einer Nierentransplantation und einer gesunden Kontrollgruppe das Ansprechen auf die Influenza A-Impfung vom Typ A/Wuhan/359/95 (H3N2), A/Singapore/6/86(H1N1) sowie auf Influenza B-Impfung vom Typ B/Beijing/184/93. Die Patient\*innen erhielten eine Impfung. Zur Messung des Ansprechens wurden der Antikörper-Titer und die Serokonversion herangezogen. In Bezug auf die Influenza-A-Impfung hatten 46,2% der Interventionsgruppe und 69% der Kontrollgruppe protektive Antikörper-Titer. Gegen die Influenza-B-Impfung bildeten 20,5% der Interventionsgruppe und 44,8% der Kontrollgruppe Antikörper. (24)

Melmed et al., 2010 untersuchte bei Patient\*Innen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und einer gesunden Kontrollgruppe die Immunantwort auf den 23-valenten-Polysaccharid-Impfstoff gegen Pneumokokken. Die Interventionsgruppe war unterteilt in Patient\*innen mit einer Therapie mit Immunmodulatoren sowie TNF-Blockern und einer Gruppe ohne eine Therapie mit Immunsuppressiva. Die Immunantwort wurde mit Hilfe des Impfungstiters gemessen. Von der Gruppe mit der Immunsuppressiva-Einnahme zeigten 45 % eine Immunantwort und von der Gruppe ohne Immunsuppressiva-Einnahme waren es 80%. 85% der Kontrollgruppe zeigten eine Immunantwort.(20)

Korth et al., 2021 untersuchten das Ansprechen auf die BNT162b2-Impfung gegen SARS-CoV-2 bei Patient\*innen mit Nierentransplantation und einer gesunden

Kontrollgruppe. Die Patient\*innen erhielten zwei Dosen der Impfung. Gemessen wurden dabei die IgG-Antikörper gegen das Spike-Protein und der durchschnittliche Titer der SARS-CoV-2-IgG. 22% der Interventionsgruppe bildeten nach Erhalt der zweiten Impfung Antikörper, in der Kontrollgruppe waren es 100 %. (22)

In den analysierten Studien konnte ein vermindertes Ansprechen bei Immunsupprimierenden im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe gezeigt werden.(18–24)

## **1.2 COVID-19**

Der Virus, der SARS-CoV-2 verursacht, ist ein einsträngiger-RNA-Virus. Er wird zu den Corona-Viren gezählt.(25) Es wird angenommen, dass die Übertragung von SARS-Cov2 über Tröpfchen erfolgt. (26) Der Virus interagiert dabei mit dem ACE2-Rezeptor. (27) Der Rezeptor ist unter anderem am Endothel von kleinen Blutgefäßen oder in der nasopharyngealen Mucosa oder in der Lunge zu finden. (28)

### **1.2.1 Einfluss von SARS-CoV-2 auf die Leber**

Patient\*Innen mit einer Lebererkrankung haben ein verändertes Immunsystem, wie im vorherigen Kapitel erläutert wurde. Nun wird auf den Einfluss von COVID-19 auf die Leber eingegangen.

Es wird angenommen, dass die Leber durch mehrere Mechanismen durch SARS-CoV-2 geschädigt wird. (29) Liegt eine chronische Schädigung der Leber vor, wird der ACE-2-Rezeptor vermehrt in der Leber exprimiert.(30) Bei Patient\*innen mit einer bestehenden COVID-19-Infektion kommt es im Rahmen einer Immundysregulation unter anderem zu einer Lymphopenie. Des Weiteren führen Monozyten zu einer überschießenden Bildung von pro-inflammatorischen Zytokinen. (31) Der Virus verursacht eine degenerative Veränderung von Zellen.(29)

In einer Studie von Hartl et al., 2022 hatten Patient\*innen mit nicht alkoholischer Fettlebererkrankung oder einer nicht alkoholischen Steatohepatitis und einer chronischen Lebererkrankung und COVID-19 Komplikationen wie zum Beispiel cholestatische Leberschäden oder eine sekundär sklerosierende Cholangitis. (32)

In einer Studie von Zou et al., 2021 hatten Patient\*innen mit einer chronischen Hepatitis-B-Infektion sowie COVID-19 Komplikationen wie ein akutes-auf-chronisches Leberversagen oder einen Schock.(33)

### **1.2.2 COVID-19-Nachweis**

Wird die Infektion erkannt, können Patient\*innen früher behandelt werden. In Österreich erfolgt die Testung gegen COVID-19 mit Hilfe von Antigen-Tests, oder PCR-Tests. (34)

Bei der PCR-Testung erfolgt der Nachweis der viralen RNA. (35) Zunächst wird eine komplementäre DNA aus viralen Bestandteilen gebildet. Dabei erfolgt mit Hilfe eines Enzyms die reverse Transkription der RNA des Viren-Genoms. Das Produkt, die komplementäre DNA, wird anschließend vervielfältigt. (36)

Eine weitere Methode ist die Antigen-basierte Diagnostik. Dabei wird ein Bestandteil oder Produkt des Erregers, in diesem Fall das Antigen, nachgewiesen. Jene wird bei Verdachtsfällen herangezogen. Bei SARS-CoV-2 können Antigene innerhalb von zwei Tagen nach Infektionsbeginn nachgewiesen werden. Der Vorteil gegenüber der Antikörper-Testung ist, dass hier die Testung früher erfolgen kann. (36) Es erfolgt der Nachweis beispielsweise vom N-Protein oder S-Protein. (35)

### **1.3 COVID-19-Impfungen**

Als Nächstes wird auf die in Österreich verwendeten COVID-19-Impfungen eingegangen. Aktuell wird bei Erwachsenen Comirnaty® Omicron XBB.1.5 gegen COVID-19 in der Dosierung 30 µg gegeben. Die Gabe der Impfung erfolgt ein Mal. Es können auch Proteinimpfstoffe gegen die Omicron-Variante von COVID-19

verabreicht werden. Bei Einschränkung des Immunsystems erfolgt nach der von drei Impfungen zur Grundimmunisierung die Verabreichung einer Auffrischungsimpfung. Der zeitliche Abstand zwischen einer Impfung beziehungsweise einer Infektion und einer COVID-19-Impfung sollte mindestens sechs Monate, bei Personen mit einer Einschränkung des Immunsystems oder jenen von einem Alter von mindestens 60 Jahren nicht weniger als vier Monate betragen.(1)

### 1.3.1 Impfungen

Bis zum Ende des Jahres 2021 waren in Österreich die Impfungen Comirnaty® von BioNTech/Pfizer, Spikevax® von Moderna, Vaxzevria® von AstraZeneca und JCOvden® von Johnson&Johnson zugelassen.(34)

Comirnaty® sowie Spikevax® zählen zu den Impfungen vom mRNA-Typ. Vaxzevria® und JCOvden® dagegen stellen Impfungen mit einem rekombinanten Adenovirus dar.(37) Mit Hilfe der in der mRNA enthaltenen Informationen der mRNA-Impfungen, erfolgt die Produktion des Spike-Proteins des Virus.(38,39) Die mRNA der Impfung wird in ein Antigen translatiert. (40)

Dabei wird das Spikeprotein des Virus auf einem Adenovirus exprimiert. Der Vektor enthält die Informationen zur Produktion des Spike-Proteins. Das Gen zu SARS-CoV-2 wird mit Hilfe des Vektors in die Wirtszellen übertragen, wo die Produktion des Spikeproteins erfolgt. (41,42)

Bei allen vier Impfungen erfolgt die Produktion des Spike-Proteins mit einer darauffolgenden Erkennung durch das Immunsystem. Mit Hilfe von Antikörpern, die gebildet werden, sowie der Aktivierung von T-Zellen erfolgt der Angriff des Proteins. (38,39,41,42) Der Schutz, der durch die Impfungen verursacht wird, hängt mit dem durchschnittlichen Spiegel der neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2 zusammen. (43)

### 1.3.2 Nebenwirkungen der COVID-19-Impfungen

Im Folgenden wird auf die Nebenwirkungen der in Österreich verwendeten Impfung zur Prävention von COVID-19 eingegangen, welche von der European Medicines Agency (EMA) beschrieben werden.

Die EMA gibt an, dass die Nebenwirkungen bei allen vier Impfungen, Comirnaty®, Vaxzevria®, Spikevax® und JCOVden®, einige Tage anhalten. (38,39,41,42). Im Folgenden werden die Nebenwirkungen genannt, die bei mehreren der Impfungen beschrieben werden.

Mehr als 10% der Geimpften haben laut der EMA beim Erhalt von einer der vier Impfungen Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Muskelschmerzen als Nebenwirkungen oder Schmerzen im Bereich der Injektionsstelle. Eine weitere Nebenwirkung ist Übelkeit. (38,39,41,42) Fieber, Schüttelfrost oder Gelenkschmerzen treten nach dem Erhalt von Comirnaty®, Vaxzevria® oder Spikevax® auf.(38,39,41)

Bis zu 1 % der Geimpften, die Spikevax®, Vaxzevria® oder JCOVden® erhalten, haben laut EMA ein Schwindelgefühl.(39,41,42) Bei 0,1 % der Geimpften kann in allen vier Fällen eine Facialisparese auftreten. (38,39,41,42) Eine weitere Nebenwirkung ist eine Parästhesie. Jene wurde nach dem Erhalt von Spikevax®, Comirnaty® oder JCOVden® angegeben.(38,39,42)

Bei bis zu 0,01 % der mit Vaxzevria®-oder JCOVden® Geimpften tritt eine Thrombose auf. Eine weitere Nebenwirkung ist das Guillian-Barré-Syndroms. (41,42) Bei Spikevax® und Comirnaty® treten mit der gleichen Häufigkeit eine Perikarditis oder Myokarditis als Nebenwirkung auf. (38,39) In seltenen Fällen können die beiden letzten Nebenwirkungen auch beim Erhalt der JCOVden®-Impfung vorkommen.(42)

Bei manchen Patient\*innen können beim Erhalt von Vaxzevria® oder JCOVden® eine transverse Myelitis oder eine Immunthrombozytopenie auftreten. (41,42) Die EMA gibt an, dass Patient\*innen in seltenen Fällen beim Erhalt von einer der vier Impfungen allergische Reaktionen als Nebenwirkung haben können. (38,39,41,42)

## 1.4 Ziele

Immunsupprimierte Patient\*innen haben ein höheres Risiko für Infektionen, weshalb jene Patient\*innengruppe einen guten Schutz gegenüber Infektionen braucht. Das Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob Patient\*innen mit einer Lebertransplantation, chronischen Lebererkrankungen oder einer Immunsuppression einen schwerwiegenden COVID-19-Verlauf nach Erhalt der COVID-19-Impfungen haben. Es sollte festgestellt werden, ob die verfügbaren COVID-19-Impfungen vor einer COVID-19 Infektion schützen. Des Weiteren sollte die Sicherheit der Impfungen im Hinblick auf Nebenwirkungen analysiert werden.

Aus diesem Grund wurde der Zusammenhang zwischen bestimmten Faktoren und dem Auftreten einer COVID-19-Infektion bzw. dem Auftreten von Nebenwirkungen nach dem Erhalt einer COVID-19-Impfung analysiert. Zu den untersuchten Faktoren gehörten das Geschlecht, eine Leberzirrhose, eine Lebertransplantation, zusätzliche Komorbiditäten, die Einnahme von Immunsuppressiva sowie das Auftreten von Nebenwirkungen nach einer Immunsuppressiva-Einnahme, zusätzliche und der Alkoholkonsum. Hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen nach Erhalt einer COVID-19-Impfung war der Impfstoff ein zusätzlicher Faktor, der untersucht wurde.

Die Hauptzielgrößen waren der relative Anteil an Patient\*innen mit einer COVID-19-Infektion nach Erhalt der COVID-19-Impfungen, der Anteil an Patient\*innen mit Nebenwirkungen nach Erhalt der COVID-19-Impfungen sowie die Werte der Zusammenhangsmaße zwischen den oben genannten Zusammenhängen. Die Datenerhebung erfolgte mit Hilfe einer telefonischen Befragung sowie Ergänzung der Daten mit Hilfe des Krankenhausinformationssystems MEDocs®.

Für die Analyse der Zusammenhänge galten folgende Nullhypothese:

1. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen nach dem Erhalt der 1. COVID-19-Impfung und Faktoren.
2. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen nach dem Erhalt der 2. COVID-19-Impfung und Faktoren.
3. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen nach dem Erhalt der 3. COVID-19-Impfung und Faktoren.

4. Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer COVID-19-Infektion nach Erhalt von COVID-19-Impfungen und Faktoren.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Stichprobe und Studiendesign**

Die Studienteilnehmer\*innen waren Patient\*innen, die am Universitätsklinikum Graz auf der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie in Behandlung waren und dort für den Erhalt der COVID-19-Impfungen angemeldet waren. Es handelte sich um eine retrospektive Studie. Die Studie (EK Nummer 32-431 ex 19/20) wurde am 26. April 2021 von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt. Das Votum wurde am 07.06.2023 erneuert (Erneuerte EK-Nummer: 32-431 ex 19/20 1249-2020).

### **2.2 Einschlusskriterien**

Patient\*innen wurden in die Befragung eingeschlossen, wenn sie älter als achtzehn Jahre waren und sowohl die mündliche als auch die schriftliche Einwilligungserklärung korrekt gegeben wurden. Die Patient\*innen mussten einwilligungsfähig sein. Im Anhang der Diplomarbeit sind der Fragebogen, das Informationsschreiben sowie die Einwilligungserklärung zu finden.

### **2.3 Datenerhebung**

Die Daten der Patient\*innen wurden von der Leberambulanz der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie des Universitätsklinikums Graz in einem Word-Dokument sowie in Excel-Dokumenten bereitgestellt. Die Patient\*innen, die im Word-Dokument enthalten waren, wurden telefonisch kontaktiert und über die Studie informiert. Es wurde eine mündliche Einverständniserklärung eingeholt und

die schriftliche Einverständniserklärung sowie das Informationszuschreiben der Studie per Post zugesendet. Die Daten wurden mit Hilfe von MEDocs® ergänzt.

## **2.4 Vorgehen und untersuchte Parameter**

Die Patient\*innen wurden kontaktiert. Bei der Befragung wurde ein Fragebogen herangezogen, welchen ich ergänzt habe.

Die Patient\*innen wurden hinsichtlich ihrer Lebererkrankung, den Vorerkrankungen und den eingenommenen Medikamenten befragt. Bei Letzteren wurden zusätzlich die Dosis, die Einnahmefrequenz und das Auftreten von Nebenwirkungen unter der Einnahme von Immunsuppressiva, sowie Behandlungsschritte im Falle des Auftretens der genannten Nebenwirkungen notiert.

In Bezug auf COVID-19 wurden der Infektionsstatus vor und nach der Impfung, Symptome während der Infektion, die Nachweismethode der Infektion, die Anzahl der COVID-19-Infektionen, die medizinische Behandlung während der Infektion, der Impfstatus und Nebenwirkungen nach der Impfung ermittelt. In Bezug auf Letztere wurden das Impfdatum, der Impfstoff und der Ort der Impfung, in diesem Fall Hausarzt oder LKH-Universitätsklinikum Graz, erfragt. Erfragt wurde auch der Alkoholkonsum, wobei hier die wöchentlichen Konsumgewohnheiten relevant waren. Unterschieden wurde zwischen Wein, Bier, Spirituosen und Most.

Patient\*innen wurden als COVID-19-„positiv“ gewertet, wenn die Infektion mit Hilfe eines Antigen-Schnelltests oder eines PCR-Tests festgestellt wurde. Ferner wurde ermittelt, ob die Untersuchungstermine, die am LKH-Universitätsklinikum Graz geplant wurden während der COVID-19-Pandemie eingehalten werden konnten.

Nach einem Teil der Erstbefragungen erhielten jene Patient\*innen ein Informationsschreiben zur durchgeführten Befragung sowie die dazugehörige Einwilligungserklärung per Post. Bei einem Nichterreichen der Patient\*Innen wurde die im MEDocs® angegebene Kontaktperson kontaktiert und um einen Rückruf von den Patient\*Innen gebeten.

Beim zweiten Teil der Befragung wurden die Patient\*Innen der Impfliste zur Ermittlung der Daten hinsichtlich der dritten COVID-19-Impfung kontaktiert. Der

zweite Teil der Befragung wurde ab dem 10. November 2021 durchgeführt. Patient\*innen, ohne Impftermin für die dritte Impfung wurden nach dem voraussichtlichen Termin für die dritte COVID-19-Impfung gefragt und zwei Wochen nach jenem Termin angerufen, um die Daten zu ergänzen. Wenn der Termin noch vor dem 31.12.2021 stattgefunden hatte, wurden jene ergänzten Werte in die Datenbank aufgenommen.

Die Patient\*innen wurden nach einer durchgeführten Messung von Antikörpertitern nach dem Erhalt einer COVID-19-Impfung gefragt. Erhoben wurde das Messungsdatum des Impftiters, der Messwert und eine aufgetretene Antikörperbildung. Der Antikörperwert musste dabei höher sein als der Referenzwert auf dem Dokument der Patient\*innen. Die Patient\*innen wurden auch gefragt, ob laut Arzt oder Ärztin genügend Antikörper gebildet wurden und wo der Titer gemessen wurde.

Zur Datenergänzung wurde jener Medocs-Befund herangezogen, der zeitlich am nächsten zum Ersttelefonat lag. Übernommen wurden alle chronischen Vorerkrankungen sowie die aktuelle Medikation, wenn sie zur Behandlung einer chronischen Erkrankung eingenommen wurde. Es wurden Informationen berücksichtigt, die unter „Diagnose“ oder „Arztbriefe/Befunde/Dekurse“ zu finden waren. Ein Verdacht auf eine Erkrankung wurde nicht gewertet.

Jene Patient\*innen, die bis zum letzten Tag der Durchführung des zweiten Befragungsabschnittes (31.12.2021) die Einverständniserklärung nicht unterzeichnet zurücksendeten, wurden von der Befragung ausgeschlossen.

Die letzten Patient\*innen, bei denen die Nebenwirkungen der Impfungen nicht erfasst worden waren, wurden am 21.04.2022 angerufen. Die letzten Daten von Medocs wurden am 13.07.2021 erhoben.

## **2.5 Datentransformation**

Die Medikamente der Patient\*innen wurden vereinheitlicht, um die Auswertung der Daten mit Hilfe von SPSS zu erleichtern. Anschließend wurden Wirkstoffgruppen erstellt. Unterschieden wurde zwischen Immunsuppressiva, Analgetika,

Hormone/Hormoninhibitoren, Antiinfektiva, Antidiabetika,  
Elektrolyte/Spurenelemente/Vitamine,  
AntiarrhythmikaAntihypertensiva/Lipidsenker/Antikoagulantien, Psychopharmaka,  
GI-Adjuvanzien und sonstigen Medikamente. Die Nebenwirkungen nach Erhalt der  
jeweiligen COVID-19-Impfung wurden an die Informationen zu den Impfstoffen  
angepasst, die von der EMA auf ihrer Webseite veröffentlicht wurden.

Die Angaben zum Alkoholkonsum wurden auf ein Jahr bezogen analysiert. Die  
Alkoholmenge, die bei Anlässen getrunken wurde, wurde gesondert betrachtet.  
Bei Angaben von zwei Werten, wurde sowohl bei der Menge als auch der  
Trinkfrequenz der Mittelwert erfasst. Wenn bei Patient\*innen zwei unterschiedliche  
Daten zu einem Datum zum Beispiel der Lebertransplantation oder der Impfung  
gegeben haben, wurde das zeitlich näherliegende ausgewählt.

## **2.6 Statistische Auswertung**

Zu Beginn wurden die Baseline-Charakteristika der Patient\*innen beschrieben. Es  
wurde der Zusammenhang zwischen bestimmten Faktoren (siehe Kapitel 3.2) und  
dem Auftreten von Nebenwirkungen nach Erhalt von COVID-19-Impfungen sowie  
zwischen Faktoren und dem Auftreten einer COVID-19-Infektion geprüft. Da der  
Zusammenhang zwischen nominellen Daten überprüft wurde und die Stichprobe  
klein war, wurden die Zusammenhangsmaße Phi und Cramer-V zur Analyse von  
möglichen Zusammenhängen herangezogen. Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als  
statistisch signifikant betrachtet. Zur Datenerhebung wurde Excel® verwendet. Die  
Daten wurden anschließend in das Programm SPSS® importiert und ausgewertet.

### 3 Ergebnisse

Die Liste mit den zu impfenden Patient\*innen enthielt 264 Patient\*innen. 101 Patient\*innen, welche auf der Leberambulanz des Universitätsklinikums Graz gegen COVID-19 geimpft wurden, gaben beim ersten Telefonat ihre mündliche Einverständniserklärung. Am Ende der Durchführung der Befragung wurden 24 Drop-Outs vermerkt. Dazu gehörten Patient\*innen, die telefonisch ihre Teilnahme an der Befragung beendeten, starben oder bei welchen die Einwilligungserklärung nicht vollständig war.

#### 3.1 Deskriptive Statistik

		Allgemeine Statistik						
		Anzahl	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
		l	Spalte n (%)	t	g	n	m	m
Geschlecht	m	44	57,1%					
	w	33	42,9%					
Alter				57	15	60	19	85
Charlson-Komorbidityindex (age adjusted)				5	3	5	0	13
Charlson-Komorbidityindex (age unadjusted)				2	2	2	0	10
Hepatologische Diagnose	Ja	71	92,2%					
	Nein	6	7,8%					
Gastroenterologische Diagnose	Ja	12	15,6%					
	Nein	65	84,4%					
Leberzirrhose	Ja	28	36,4%					
	Nein	49	63,6%					
Leber-Transplantation	Ja	14	18,2%					
	Nein	63	81,8%					

Komorbiditäten	Ja	66	85,7%				
	Nei n	11	14,3%				
Immunsuppressiva	Ja	45	58,4%				
	Nei n	32	41,6%				
Zusätzliche Medikamente	Ja	71	92,2%				
	Nei n	6	7,8%				
Alkoholkonsum	Ja	28	36,4%				
	Nei n	49	63,6%				
Terminänderung	Ja	17	22,1%				
	Nei n	60	77,9%				
Covid-19	Ja	4	5,2%				
	Nei n	73	94,8%				
1. Impfung	Ja	73	94,8%				
	Nei n	4	5,2%				
2. Impfung	Ja	72	93,5%				
	Nei n	5	6,5%				
3. Impfung	Ja	65	84,4%				
	Nei n	12	15,6%				

Tabelle 1-Allgemeine Statistik

Zur Auswertung wurden die Daten von 77 Patient\*innen herangezogen. Unter jenen waren 33 Frauen und 44 Männer. Das Durchschnittsalter der Patient\*innen betrug 57 Jahre (Standardabweichung= 15 Jahre) mit einem Median von 60 Jahren, mit einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. Der altersunabhängige Charlson-Komorbiditätsindex betrug im Durchschnitt 2 (Standardabweichung= 2), mit einem Median von 2, einem Minimum von 0 und einem Maximum von 10. Der durchschnittliche Wert des an das Alter angepasste Charlson-Komorbiditätsindex betrug im Durchschnitt 5 (Standardabweichung= 3), einem Median von 5, einem Minimum von 0 und einem Maximum von 13. Von den

Patient\*innen hatten 92,2% (n=71) eine hepatologische Grunddiagnose, aufgrund welcher sie auf der Leberambulanz des Uniklinikums Graz in Behandlung waren. Daneben hatten 15,6% (n=12) eine gastroenterologische Diagnose. 36,4% (n=28) hatten eine Leberzirrhose. 18,2% (n=14) hatten eine transplantierte Leber. 85,7% (n=66) hatten Komorbiditäten und 58,4% (n=45) nahmen Immunsuppressiva ein. 92,2% (n= 71) nahmen neben der Immunsuppressiva zusätzliche Medikamente ein. 36,4% (n=28) gaben einen Alkoholkonsum während der COVID-19-Pandemie an. Bei 22,1% (n=17) kam es während der COVID-19-Pandemie zu Terminveränderungen. 5,2% (n=4) erkrankten an COVID-19. 94,8% (n=73) erhielten eine, 93,5% (n=72) zwei und 84,4% (n= 65) drei COVID-19-Impfungen.

### Hepatologische Diagnosen

		Anzahl	als					
		Anzahl	Spalte	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
		hl	n (%)	rt	ng	n	m	m
Geschlecht	m	43	60,6%					
	w	28	39,4%					
Alter				60	13	61	24	85
Hepatologische Diagnose	AIH	23	32,4%					
	AIH/PBC	1	1,4%					
	Entzündung	1	1,4%					
	HCC	8	11,3%					
	Leberversagen	1	1,4%					
	M	7	9,9%					
	PBC	1	1,4%					
	PSC	1	1,4%					
	PSC/AIH	1	1,4%					
	Z	8	11,3%					
	Zn. HCC	5	7,0%					
	Zn. LTX	14	19,7%					

Tabelle 2-Hepatologische Diagnosen

Von den Patient\*innen mit einer zugewiesenen Diagnose der Leber waren 60,6 % (n= 43). Das durchschnittliche Alter betrug 60 Jahre (Standardabweichung= 13 Jahre), einem Median von 61 Jahren, einem Minimum von 24 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren.

Die häufigste Diagnose war eine Autoimmunhepatitis mit 32,4% (n=23). 19,7% (n=14) der Patient\*innen waren jeweils aufgrund einer durchgeführten Lebertransplantation in Behandlung. 11,3 % (n=8) der Patient\*innen waren jeweils aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms oder einer Leberzirrhose in Behandlung. 9,9% (n=7) hatten Lebermetastasen. Bei letzterem wurde die Art des Primärtumors nicht berücksichtigt. 7,0% (n=5) der Patient\*innen hatten einen Zustand nach einem hepatozellulären Karzinom. Unter jene fallen zum Beispiel Patient\*innen mit einer resezierten Leber. 1,4 % (n=1) hatten jeweils ein Overlap zwischen einer Autoimmunhepatitis und einer primär biliären Cholangitis, eine nicht näher beschriebene Entzündung, ein Leberversagen, eine primär biliäre Cholangitis, eine primär sklerosierende Cholangitis oder ein Overlap zwischen einer primär sklerosierenden Cholangitis und einer Autoimmunhepatitis.

### Gastroenterologische Diagnosen

		Anzahl	als	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
		Anzahl	Spalten (%)					
		hl	n (%)	rt	ng	n	m	m
Geschlecht	m	5	41,7%					
	w	7	58,3%					
Alter				44	20	48	19	77
Gastroenterologische Diagnose	APECED	1	8,3%					
	Chronische Enterokolitis	1	8,3%					
	CU	2	16,7%					
	MC	2	16,7%					
	NEN	5	41,7%					
	ZF	1	8,3%					

Tabelle 3-Gastroenterologische Diagnosen

Von den Patient\*innen mit gastroenterologischer Diagnose waren 41,7% (n=5) männlich. Das durchschnittliche Alter betrug 44 Jahre (Standardabweichung= 20 Jahre), mit einem Median von 48 Jahren, einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 77 Jahren. Die häufigste Diagnose war eine neuroendokrine Neoplasie mit einem Anteil von 41,7 % (n=5). 16,7 % (n=2) hatten jeweils eine Colitis Ulcerosa oder einen Morbus Crohn. 8,3% (n= 1) hatten jeweils eine APECED, eine chronische Enterokolitis oder zystische Fibrose.

#### Leberzirrhose-Ursachen

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Leberzirrhose-Ursache		16	57,1%
	AIH	3	10,7%
	nutritiv-toxisch	3	10,7%
	nutritiv-toxisch/metabolisch	1	3,6%
	postäthylisch	2	7,1%
	PSC	1	3,6%
	PSC/AIH	1	3,6%
	Zn. HCV	1	3,6%

Tabelle 4-Leberzirrhose-Ursachen

Bei 57,1% (n=1) war die Ursache der Leberzirrhose nicht erhebbar. Bei jeweils 10,7% (n=3) war eine Autoimmunhepatitis die Ursache für die Leberzirrhose oder eine nutritiv-toxische Ursache. 7,1% (n=2) hatten eine postäthylische Leberzirrhose, 3,6% (n=1) eine nutritiv-toxisch/metabolische Leberzirrhose. Bei jeweils 3,6% (n=1) war eine primär sklerosierende Cholangitis, ein Overlap einer primär sklerosierenden Cholangitis und einer Autoimmunhepatitis oder der Zustand nach einem Hepatitis-C-Virus die Ursache für die Leberzirrhose.

#### Lebertransplantation-Ursachen

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Lebertransplantation-Ursache		1	7,1%
	Akutes Leberversagen/DILI	1	7,1%
	exogen toxische Zirrhose	1	7,1%
	HCC	2	14,3%
	HCC durch Hepatitis C	1	7,1%
	HCC und HCV	1	7,1%

	HCC, alkoholbedingte Zirrhose	1	7,1%
	HCC/CCC	1	7,1%
	M	1	7,1%
	NASH-assoziierte Zirrhose	1	7,1%
	nutritiv-toxische Zirrhose	1	7,1%
	postäthylische Zirrhose	1	7,1%
	SSC	1	7,1%

Tabelle 5-Lebertransplantation-Ursachen

Die häufigsten Ursachen für eine Lebertransplantation waren eine Leberzirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom. Weitere Ursachen waren Metastasen, ein akutes Leberversagen/DILI oder eine sekundär sklerosierende Cholangitis.

### Komorbiditäten

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	m	38	57,6%					
	w	28	42,4%					
Alter				60	14	62	19	85
Adipositas	Ja	8	12,1%					
	Nein	58	87,9%					
Diabetes Mellitus	Ja	15	22,7%					
	Nein	51	77,3%					
Hypertonie	Ja	34	51,5%					
	Nein	32	48,5%					
KHK	Ja	8	12,1%					
	Nein	58	87,9%					
COPD	Ja	1	1,5%					
	Nein	65	98,5%					
Niereninsuffizienz	Ja	6	9,1%					
	Nein	60	90,9%					

Tabelle 6-Komorbiditäten

Von den Patient\*innen hatten 66, davon 38 Männer und 28 Frauen, neben der hepatologischen oder gastroenterologischen Grunderkrankung zusätzliche Komorbiditäten. Das durchschnittliche Alter betrug 60 Jahre (Standardabweichung= 14 Jahre) mit einem Median von 62 Jahren, einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. 12,1% (n=8) hatten

eine Adipositas, 22,7% (n=15) einen Diabetes Mellitus, 51,5% (n=34) eine Hypertonie, 12,1% (n=8) eine KHK, 1,5% (n= 1) eine COPD und 9,1% (n= 6) eine Niereninsuffizienz.

		<b>Immunsuppressiva</b>	
		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Glucocorticoide		1	2,2%
	Ja	15	33,3%
	Nein	29	64,4%
Azathioprin		1	2,2%
	Ja	21	46,7%
	Nein	23	51,1%
Infliximab		1	2,2%
	Ja	2	4,4%
	Nein	42	93,3%
Mycophenolatmofetil		1	2,2%
	Ja	16	35,6%
	Nein	28	62,2%
Tacrolimus		1	2,2%
	Ja	12	26,7%
	Nein	32	71,1%
Everolimus		1	2,2%
	Ja	5	11,1%
	Nein	39	86,7%
Cyclosporin		1	2,2%
	Ja	1	2,2%
	Nein	43	95,6%

Tabelle 7-Immunsuppressiva

Der Prozentsatz jedes eingenommenen Immunsuppressivums bezieht sich auf die Anzahl der Patient\*innen mit Immunsuppressiva-Einnahme. 33,3% (n=15) nahmen Glucocorticoide ein, 46,7% (n= 21) Azathioprin, 4,4% (n=2) Infliximab, 35,6% (n=16) Mycophenolatmofetil, 26,7% (n=12) Tacrolimus, 11,1% Everolimus und 2,2% (n=1) nahmen Cyclosporin ein. Eine Person gab eine Immunsuppressiva-Einnahme an, jedoch war der Name des Medikaments nicht erhebbar.

### Immunsuppressiva-Nebenwirkungen

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Immunsuppressiva-Nebenwirkungen		4	8,9%
	Ja	11	24,4%
	Nein	30	66,7%

Tabelle 8-Immunsuppressiva-Nebenwirkungen

24,4% (n=11) der Patient\*innen, die Immunsuppressiva einnahmen, hatten Nebenwirkungen. Bei 8,9% (n=4) war jene Information nicht bekannt.

### Zusätzliche Medikamente-Kategorien

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	m	39	54,9%					
	w	32	45,1%					
Alter				58	14	60	19	84
Antiarrhythmika/Antihypertensiva/Lipidsenker/Antikoagulantien	Ja	46	64,8%					
	Nein	25	35,2%					
Analgetika	Ja	18	25,4%					
	Nein	53	74,6%					
Antiinfektiva	Ja	8	11,3%					
	Nein	63	88,7%					
Antidiabetika	Ja	6	8,5%					
	Nein	65	91,5%					

Elektrolyte/Spurenelemente/Vitamine	Ja	41	57,7 %					
	Nein	30	42,3 %					
GI-Adjuvantien	Ja	41	57,7 %					
	Nein	30	42,3 %					
Hormone/Hormoninhibitoren	Ja	22	31,0 %					
	Nein	49	69,0 %					
Psychopharmaka	Ja	13	18,3 %					
	Nein	58	81,7 %					
Sonstige	Ja	22	31,0 %					
	Nein	49	69,0 %					

Tabelle 9-Zusätzliche Medikamente-Kategorien

54,9% (n=39) der Patient\*innen mit zusätzlichen Medikamenten waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 58 Jahre (Standardabweichung= 14 Jahre), mit einem Median von 60 Jahren, einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 84 Jahren. 64,8% (n=46) nahmen Medikamente zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen ein. 25,4% (n=18) nahmen Analgetika und 11,3% (n= 8) nahmen Antiinfektiva ein. Antidiabetika wurden von 8,5% (n=6) eingenommen, Elektrolyte, Spurenelemente oder Vitamine von 57,7% (n=41), GI-Adjuvantien von 57,7% (n=41), Hormone oder Hormoninhibitoren von 31,0% (n=22), Psychopharmaka von 18,3% (n=13) und sonstige Medikamente von 31,0% (n=22).

### Kontrazeptiva

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Kontrazeptiva	Ja	3	9,1%
	Nein	30	90,9%

Tabelle 10-Kontrazeptiva

9,1 % (n=3) der Frauen nahmen Kontrazeptiva ein.

### Alkoholkonsum

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	m	15	53,6%					
	w	13	46,4%					
Alter				55	15	57	20	85
Bier	Ja	13	46,4%					
	Nein	15	53,6%					
Wein	Ja	22	78,6%					
	Nein	6	21,4%					
Most	Nein	28	100,0%					
spirituosen	Ja	5	17,9%					
	Nein	23	82,1%					

Tabelle 11-Alkoholkonsum

53,6% (n=15) der Alkoholkonsument\*innen waren männlich. Das Durchschnittsalter lag bei 55 Jahren (Standardabweichung = 15 Jahre) mit einem Median von 57 Jahren, einem Minimum von 20 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. 46,4% (n=13) tranken Bier, 78,6% (n=22) Wein und 17,9% (n=5) Spirituosen. Der Konsum von Most wurde verneint.

### Bierkonsum

	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht m	11	78,6%					
w	3	21,4%					
Alter			57	16	58	22	85
Bier-Konsum pro Jahr (L)			85,3	150,1	35,1	2,7	547,5
Bier-Anlässe Ja	2	14,3%					
Nein	12	85,7%					

Tabelle 12-Bierkonsum

### Bier-Anlässe-Konsum

	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht m	1	50,0%					
w	1	50,0%					
Alter			77	11	77	69	85
Bier-Anlass-Menge (L)			,5	.	,5	,5	,5

Tabelle 13-Bier-Anlässe-Konsum

78,6% (n=11) der Bier-Konsument\*innen waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre (Standardabweichung= 16 Jahre) mit einem Median von 58 Jahren, einem Minimum von 22 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. Die durchschnittliche konsumierte Biermenge pro Jahr betrug 85,3 L (Standardabweichung= 150,1 L), mit einem Median von 35,1 L, einem Minimum von 2,7 L und einem Maximum von 547,5 L Bier pro Jahr. Ein Patient und eine Patientin gaben an, an Anlässen Bier zu trinken. Das Durchschnittsalter betrug 77 Jahre (Standardabweichung= 11 Jahre) mit einem Median von 77 Jahren, einem Minimum von 69 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. Dabei betrug die getrunzene Biermenge bei beiden 0,5 L.

### Weinkonsum

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	m	11	50,0%					
	w	11	50,0%					
Alter				54	17	56	20	85
Wein-Konsum pro Jahr (L)				30,2	63,8	3,6	,2	255,5
Wein-Anlässe		2	9,1%					
	Ja	4	18,2%					
	Nein	16	72,7%					

Tabelle 14-Weinkonsum

### Wein-Anlässe-Konsum

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	m	2	50,0%					
	w	2	50,0%					
Alter				65	27	73	27	85
Wein-Anlass-Menge (L)				,1	,1	,1	,1	,3

Tabelle 15-Wein-Anlässe-Konsum

Von den Weinkonsument\*innen ist die Hälfte männlich. Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre (Standardabweichung= 17 Jahre), mit einem Median von 56 Jahren, einem Minimum von 20 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. Die durchschnittliche jährliche Weinmenge betrug 30,2 L (Standardabweichung= 63,8 L), mit einem Median von 3,6 L, einem Minimum von 0,2 L und einem Maximum von 255,5 L. 18,2% (n=4) gaben an, an Anlässen Wein zu trinken. Bei zwei Patient\*innen fehlte jener Wert. Die Hälfte der Patient\*innen, die Anlässen Wein tranken war männlich. Das Durchschnittsalter betrug 65 Jahre (Standardabweichung = 27 Jahre), mit einem Median von 73 Jahren, einem Minimum von 27 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren.

### Spirituosen-Konsum

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	m	3	60,0%					
	w	2	40,0%					
Alter				38	20	27	20	63
Spirituosen-Konsum pro Jahr (cL)				26,7	20,1	24,0	8,0	48,0
Spirituosen-Anlässe	Ja	2	40,0%					
	Nein	3	60,0%					

Tabelle 16-Spirituosen-Konsum

### Spirituosen-Anlässe-Menge

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Geschlecht	m	1	50,0%					
	w	1	50,0%					
Alter				45	25	45	27	63
Spirituosen-Anlässe-Menge (cL)				2,0	,0	2,0	2,0	2,0

Tabelle 17-Spirituosen-Anlässe-Menge

Von den Spirituosen-Konsument\*innen waren drei männlich und zwei weiblich mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren (Standardabweichung= 20 Jahre), einem Median von 27 Jahren, einem Minimum von 20 Jahren und einem Maximum von 63 Jahren. Die durchschnittliche Jahresmenge an Spirituosen betrug 26,7 cL (Standardabweichung = 20,1 cL), einem Median von 24,0 cL, einem Minimum von 8,0 cL und einem Maximum von 48 cL. Eine Patientin und ein Patient gaben an Spirituosen an Anlässen zu trinken. Die jüngere Person war 27 Jahre alt, die ältere hingegen 63 Jahre. Beide gaben an zwei cL bei Anlässen zu trinken.

## Terminänderung

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Ausgefallene Termine (LKH)	Ja	6	35,3%
	Nein	11	64,7%
Abgesagte oder verwechselte Termine (Patient*in)	Ja	4	23,5%
	Nein	13	76,5%
Verschobene Termine	Ja	8	47,1%
	Nein	9	52,9%

*Tabelle 18-Terminänderung*

Hinsichtlich der Terminänderung wurden ausgefallene, also Termine, die von der Klinik abgesagt wurden, von jenen unterschieden, die von Patient\*innen abgesagt oder verwechselt wurden. Eine weitere Kategorie waren verschobenen Termine. Hierbei war es nicht relevant, ob die Verschiebung durch die Patient\*innen oder durch das LKH erfolgte. Mit 47,1% (n=8) kam es am meisten zu Terminverschiebungen. Bei 35,3% (n=6) der Terminänderungen handelte es sich um ausgefallene Termine. Von den Patient\*innen wurden in vier Fällen Termine abgesagt oder verwechselt. Bei den Patient\*innen, bei welchen eine Terminänderung stattfand, kam es jeweils zu nicht mehr als einer Terminänderung.

### COVID-19-allgemeine Daten

		Anzahl	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
		l	Spalten (%)	t	g	n	m	m
Geschlecht	m	2	50,0%					
	w	2	50,0%					
Alter				64	13	61	52	81
Hepatologische Diagnose	Ja	4	100,0%					
Leberzirrhose	Ja	3	75,0%					
	Nein	1	25,0%					
Leber-Transplantation	Ja	1	25,0%					
	Nein	3	75,0%					
Gastroenterologische Diagnose	Nein	4	100,0%					
Immunsuppressiva	Ja	2	50,0%					
	Nein	2	50,0%					
Alkoholkonsum	Ja	2	50,0%					
	Nein	2	50,0%					

Tabelle 19-Covid-19-allgemeine Daten

Die Hälfte der an COVID-19 erkrankten Patient\*innen war männlich. Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre (Standardabweichung= 13 Jahre) mit einem Median von 61 Jahren, einem Minimum von 52 Jahren und einem Maximum von 81 Jahren. Alle Patient\*innen waren aufgrund einer hepatologischen Erkrankung auf der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie in Behandlung. Drei der Patient\*innen hatten eine Leberzirrhose, eine Person hatte eine transplantierte Leber. Eine Person nahm Immunsuppressiva ein. Die Hälfte der Erkrankten gab einen Alkoholkonsum an.

## COVID-19-Details

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
COVID-Zeitraum	02.2021-03.2021	1	25,0%
	10.2020-11.2020	1	25,0%
	11.2020-01.2021	1	25,0%
	unbekannt	1	25,0%
COVID-19-Nachweis	Antigentest, PCR	2	50,0%
	PCR	2	50,0%
Symptome	Ja	2	50,0%
	Nein	2	50,0%
Symptome nach negativem Test	Ja	2	50,0%
	Nein	2	50,0%
Mehrmalige COVID-19-Infektion	Nein	4	100,0%
Ärztliche Behandlung	Ja	1	25,0%
	Nein	3	75,0%
Stationäre Aufnahme		1	25,0%
	Ja	1	25,0%
	Nein	2	50,0%
Sauerstoff-Behandlung	Nein	4	100,0%
Künstliche Beatmung	Nein	4	100,0%
Intensivstation	Nein	4	100,0%

*Tabelle 20-COVID-19-Details*

Drei der Patient\*innen erkrankten zwischen Oktober 2020 und März 2021 an COVID-19. Bei einer Person war der Erkrankungszeitraum nicht bekannt. Bei allen Patient\*innen erfolgte der COVID-19-Nachweis mit einem PCR-Test. Bei zwei der Patient\*innen wurde auch ein Antigentest durchgeführt. Die Hälfte der Patient\*innen hatte während der COVID-19-Infektion Symptome. Zwei hatten auch nach dem Erhalten eines negativen Testergebnisses Symptome. Eine Person wurde während der Infektion ärztlich behandelt. Eine Person wurde stationär aufgenommen. Bei einem Fall war nicht bekannt, ob eine stationäre Aufnahme erfolgte. Sowohl die ärztliche Behandlung als auch die stationäre Aufnahme erfolgten am Uniklinikum in Graz. Die Patient\*Innen benötigten keine Sauerstoff-Behandlung oder künstliche Beatmung. Des Weiteren musste niemand von den Patient\*Innen auf die Intensiv-Station aufgenommen werden. Die Patient\*innen erkrankten einmalig an COVID-19, bevor sie geimpft wurden.

## COVID-19-Symptome

		Anzahl
COVID-Symptome	Husten	1
	Husten, Fieber, Geruchsverlust, Durchfall	1

*Tabelle 21-COVID-19-Symptome*

Eine der Personen mit COVID-19 hatte Husten, die andere hatte Husten, Fieber, Durchfall und einen Geruchsverlust. Nachdem die COVID-19-Patient\*innen negativ getestet wurden, hatte eine Person einen Geruchsverlust und eine andere eine Kurzatmigkeit.

## Symptome nach negativem COVID-19-Test

		Anzahl
Negativer COVID-19-Test-Symptome	Geruchsverlust	1
	Kurzatmigkeit	1

## Zeitlicher Abstand zwischen der Lebertransplantation und der 1. COVID-19-Impfung

*Tabelle 22-Symptome nach negativem COVID-19-Test*

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeitlicher Abstand zwischen der Lebertransplantation und der 1. COVID-19-Impfung (Jahre)	3	3	3	0	8
Zeitlicher Abstand zwischen der Lebertransplantation und der 1. COVID-19-Impfung (Monate)	37	32	45	-1	98

*Tabelle 23-Zeitlicher Abstand zwischen Lebertransplantation und der 1. Covid-19-Impfung*

Zwischen der Lebertransplantation und der ersten Impfung lagen durchschnittlich drei Jahre (Standardabweichung =3 Jahre) mit einem Median von drei Jahren und einem Maximum von 8 Jahren. Es gab auch Patient\*innen, die bis zu einem Monat nach dem Erhalt der ersten Impfung eine Lebertransplantation erhielten.

		1.COVID-19-Impfung						
		Anzahl	Anzahl als	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
		l	Spalten (%)	t	g	n	m	m
Geschlecht	m	41	56,2%					
	w	32	43,8%					
Alter				57	15	60	19	85
1. Impfung- Impfstoff		1	1,4%					
	Comirnaty®	11	15,1%					
	Spikevax®	60	82,2%					
	Vaxzevria®	1	1,4%					
1. Impfung- Hausärztliche Praxis	Ja	9	12,3%					
	Nein	64	87,7%					
1. Impfung- Nebenwirkungen	Ja	44	60,3%					
	Nein	29	39,7%					

Tabelle 24-1. Covid-19-Impfung

56,2% (n=41) der Personen mit einer erhaltenen COVID-19-Impfung waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre (Standardabweichung= 15 Jahre), mit einem Median von 60 Jahren, einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. 12,3% (n=9) erhielten die erste COVID-19-Impfung in einer hausärztlichen Praxis. 15,1 % (n=11) erhielten Comirnaty®, 82,2% (n=60) Spikevax®, 1,4% (n=1) erhielten Vaxzevria® und bei einer Person

war der Impfstoff nicht bekannt. Von den Geimpften hatten 60,3% (n=44) Nebenwirkungen.

### 1. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
1. Impfung-Nebenwirkungen-Dauer	4	11	2	0	70

Tabelle 25-1. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer

Nach dem Erhalt der ersten COVID-19-Impfung hatten die Patient\*innen im Mittel 4 Tage lang Nebenwirkungen (Standardabweichung=11) mit einem Median von 2 Tagen, einem Minimum von weniger als 1 Tag und einem Maximum von 70 Tagen.

### 1. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff

1. Impfung-Impfstoff	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Comirnaty®	5	11,4%
Spikevax®	38	86,4%
Vaxzevria®	1	2,3%

Tabelle 26-1. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff

11,4% (n=5) der Patient\*innen mit Nebenwirkungen nach Erhalt der ersten COVID-19-Impfung erhielten Comirnaty®, 86,4% (n=38) Spikevax® und eine Person erhielt Vaxzevria®.

### 1. Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten

	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Lokalreaktionen	Ja	30 68,2%
	Nein	14 31,8%
MMA	Ja	9 20,5%
	Nein	35 79,5%
Fieber	Ja	4 9,1%
	Nein	40 90,9%
Schüttelfrost	Ja	1 2,3%
	Nein	43 97,7%
Schwindelgefühl	Ja	2 4,5%
	Nein	42 95,5%
Kopfschmerz	Ja	5 11,4%

	Nein	39	88,6%
Andere Schmerzen	Ja	23	52,3%
	Nein	21	47,7%
Durchfall	Nein	44	100,0%
Übelkeit	Ja	1	2,3%
	Nein	43	97,7%
Lymphknoten-Schwellung	Nein	44	100,0%
Parästhesie	Ja	2	4,5%
	Nein	42	95,5%
Sonstige Nebenwirkungen	Ja	6	13,6%
	Nein	38	86,4%

Tabelle 27-1. Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten

Zu den häufigsten Nebenwirkungen nach der zweiten COVID-19-Impfung gehörten Lokalreaktionen mit 68,2% (n= 30). 20,5 % (n=9) hatten eine MMA-Symptomatik. Jene umfasste Symptome wie Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit. 9,1% (n=4) hatten Fieber, 2,3% (n=1) Schüttelfrost, 4,5% (n=2) ein Schwindelgefühl, 11,4% (n= 5) Kopfschmerzen, 52,3% (n=23) andere Schmerzen, 2,3% (n=1) Übelkeit, 4,5% (n=2) eine Parästhesie und 13,6% (n=6) sonstige Nebenwirkungen. Nebenwirkungen wie Durchfall oder eine Lymphknoten-Schwellung wurden nach dem Erhalt der ersten COVID-19-Impfung nicht berichtet.

### Zeitlicher Abstand zwischen der 1. COVID-19-Impfung und der 2. COVID-19-Impfung

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeitlicher Abstand zwischen der 1. COVID-19-Impfung und der 2. COVID-19-Impfung (Wochen)	4	1	4	2	11

Tabelle 28-Zeitlicher Abstand 1. und 2. Impfung (Wochen)

Zwischen der ersten und zweiten COVID-19-Impfung lagen durchschnittlich vier Wochen (Standardabweichung= 1 Woche), mit einem Median von 4 Wochen, einem Minimum von zwei Wochen und einem Maximum von 11 Wochen.

## 2.COVID-19-Impfung

		Anzahl	Anzahl	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
		l	Spalte n (%)	t	g	n	m	m
Geschlecht	m	41	56,9%					
	w	31	43,1%					
Alter				57	15	60	19	85
2. Impfung- Impfstoff		6	8,3%					
	Comirnaty®	11	15,3%					
	Spikevax®	54	75,0%					
	Vaxzevria®	1	1,4%					
2. Impfung- Nebenwirkun- gen	Ja	45	62,5%					
	Nein	27	37,5%					

Tabelle 29-2. Covid-19-Impfung

56,9%(n=41) der Personen mit zwei erhaltenen COVID-19-Impfungen waren männlich. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre (Standardabweichung: 15 Jahre), mit einem Median von 60 Jahren, einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. 15,3 %(n=11) erhielten Comirnaty®, 75,0% (n=50) Spikevax®, 1,4% (n=1) erhielten Vaxzevria® und bei 8,3% (n=6) der Personen war der Impfstoff nicht bekannt. Von den Geimpften hatten 62,5% (n=45) Nebenwirkungen.

### 2. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
2. Impfung-Nebenwirkungen-Dauer	6	27	2	0	182

Tabelle 30-2. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer

Nach dem Erhalt der zweiten COVID-19-Impfung hatten die Patient\*innen im Mittel 6 Tage lang Nebenwirkungen (Standardabweichung=27) mit einem Median von 2

Tagen, einem Minimum von weniger als 1 Tag und einem Maximum von 182 Tagen.

## 2. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff

	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
2. Impfung-Impfstoff	4	8,9%
Comirnaty®	4	8,9%
Spikevax®	37	82,2%

Tabelle 31-2. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff

Von den Patient\*innen mit Nebenwirkungen nach Erhalt der zweiten COVID-19-Impfung erhielten 8,9% (n=4) Comirnaty®, 82,2% (n=37) Spikevax® und bei vier Personen konnte der Impfstoff nicht erhoben werden.

## 2. Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten

	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Lokalreaktionen	Ja	26 57,8%
	Nein	19 42,2%
MMA	Ja	13 28,9%
	Nein	32 71,1%
Fieber	Ja	4 8,9%
	Nein	41 91,1%
Schüttelfrost	Ja	6 13,3%
	Nein	39 86,7%
Schwindelgefühl	Ja	1 2,2%
	Nein	44 97,8%
Kopfschmerz	Ja	7 15,6%
	Nein	38 84,4%
Andere Schmerzen	Ja	13 28,9%
	Nein	32 71,1%
Durchfall	Nein	45 100,0%
Übelkeit	Ja	1 2,2%
	Nein	44 97,8%
Lymphknoten-Schwellung	Nein	45 100,0%
Parästhesie	Nein	45 100,0%
Sonstige Nebenwirkungen	Ja	9 20,0%
	Nein	36 80,0%

Tabelle 32-2. Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten

57,8% (n= 26) der Geimpften hatten nach Erhalt der zweiten COVID-19-Impfung Lokalreaktionen, 28,9% (=13) hatten eine MMA-Symptomatik, 8,9% (n=4) Fieber und 13,3% (n= 6) hatten Schüttelfrost. Eine Person gab das Auftreten eines Schwindelgefühls an, bei 15,6% (n=7) traten Kopfschmerzen auf. 28,9% (n=13) hatten andere Schmerzen und eine Person hatte Übelkeit. 20,0% (n=9) hatten sonstige Nebenwirkungen. Durchfall, eine Lymphknoten-Schwellung oder das Auftreten einer Parästhesie wurden verneint.

### Zeitlicher Abstand zwischen der 2. COVID-19-Impfung und der 3. COVID-19-Impfung

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
Zeitlicher Abstand zwischen der 2. COVID-19-Impfung und der 3. COVID-19-Impfung (Monate)	6	1	6	3	8
Zeitlicher Abstand zwischen der 2. COVID-19-Impfung und der 3. COVID-19-Impfung (Wochen)	27	4	27	16	37

Tabelle 33-Zeitlicher Abstand 2. und 3. Impfung (Wochen)

Zwischen der zweiten und dritten COVID-19-Impfung lagen im Schnitt 27 Wochen (Standardabweichung= 4 Wochen), mit einem Median von 27 Wochen, einem Minimum von 16 und einem Maximum von 37 Wochen.

### 3.COVID-19-Impfung

		Anzahl	Anzahl als	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
		Anzahl	Spalten (%)					
		l	n (%)	t	g	n	m	m
Geschlecht	m	38	58,5%					
	w	27	41,5%					
Alter				57	16	60	19	85
3. Impfung-		3	4,6%					
Impfstoff	Comirnaty®	21	32,3%					
	Spikevax®	41	63,1%					
3. Impfung-		4	6,2%					
Hausärztliche Praxis	Ja	16	24,6%					
	Nein	45	69,2%					
3. Impfung-		1	1,5%					
Nebenwirkungen	Ja	47	72,3%					
	Nein	17	26,2%					

Tabelle 34-3. Covid-19-Impfung

Von den Patient\*innen, die drei COVID-19-Impfungen erhalten haben, waren 58,5% (n=38) männlich. Das Durchschnittsalter der Geimpften betrug 57 Jahre (Standardabweichung=16 Jahre) mit einem Median von 60 Jahren, einem Minimum von 19 Jahren und einem Maximum von 85 Jahren. 32,3% (n=21) haben Comirnaty® erhalten und 63,1% (n=41) Spikevax®. Bei 4,6% (n=3) war der Impfstoff nicht bekannt. 24,6% (n=16) wurden in der hausärztlichen Praxis geimpft, bei 6,2% war dies nicht bekannt. Von den Geimpften hatten 72,3% (n=47) Nebenwirkungen. Bei einer Person war nicht bekannt, ob sie Nebenwirkungen hatte.

### 3. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer

	Mittelwert	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
3. Impfung-Nebenwirkungen-Dauer	3	4	2	0	28

Tabelle 35-3. Impfung-Nebenwirkungen-Maximale Dauer

Nach dem Erhalt der dritten COVID-19-Impfung hatten die Patient\*innen im Mittel 3 Tage lang Nebenwirkungen (Standardabweichung= 4) mit einem Median von 2 Tagen, einem Minimum von weniger als 1 Tag und einem Maximum von 28 Tagen.

### 3. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff

	Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
3. Impfung-Impfstoff	2	4,2%
Comirnaty®	17	35,4%
Spikevax®	29	60,4%

Tabelle 36-3. Impfung-Nebenwirkungen-Impfstoff

60,4% (n=29) der Patient\*innen mit Nebenwirkungen nach Erhalt der dritten COVID-19-Impfung erhielten Spikevax® und 35,4% (n=17) Comirnaty®. Bei zwei Personen war der Impfstoff nicht bekannt.

### 3. COVID-19-Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Lokalreaktionen	Ja	34	70,8%
	Nein	14	29,2%
MMA	Ja	13	27,1%
	Nein	35	72,9%
Fieber	Ja	4	8,3%
	Nein	44	91,7%
Schüttelfrost	Ja	3	6,3%
	Nein	45	93,8%
Schwindelgefühl	Ja	2	4,2%
	Nein	46	95,8%
Kopfschmerz	Ja	9	18,8%
	Nein	39	81,3%

Andere Schmerzen	Ja	18	37,5%
	Nein	30	62,5%
Durchfall	Ja	2	4,2%
	Nein	46	95,8%
Übelkeit	Ja	1	2,1%
	Nein	47	97,9%
Lymphknoten-Schwellung	Ja	1	2,1%
	Nein	47	97,9%
Parästhesie	Nein	48	100,0%
Sonstige Nebenwirkungen	Ja	9	18,8%
	Nein	39	81,3%

Tabelle 37-3. COVID-19-Impfung-Nebenwirkungen-Häufigkeiten

Nach dem Erhalt der dritten COVID-19-Impfung hatten 70,8% (n=34) der Geimpften Lokalreaktionen, 27,1% (n=13) eine MMA-Symptomatik, 8,3% (n=4) Fieber, 6,3% (n=3) Schüttelfrost, 4,2% (n=2) ein Schwindelgefühl, 18,8% (n=9) Kopfschmerzen, 37,5% (n=18) andere Schmerzen, 4,2% (n=2) Durchfall, 2,1% (n=1) Übelkeit, 2,1% (n=1) eine Lymphknoten-Schwellung und 18,8% (n=9) sonstige Nebenwirkungen. Nach dem Erhalt der dritten COVID-19-Impfung traten keine Parästhesie-Fälle auf.

### COVID-19 nach Erhalt der Impfungen

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
COVID-19 nach Erhalt der Impfungen	Nein	77	100,0%

Tabelle 38-COVID-19 nach Erhalt der Impfungen

Nach dem Erhalt der COVID-19-Impfungen hatten die Patient\*innen keine COVID-19-Infektionen.

### Titer-Bestimmung-Häufigkeit

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Titer nach der Impfung		1	1,4%
	Ja	23	31,5%
	Nein	49	67,1%

Tabelle 39-Titer-Bestimmungen-Häufigkeiten

### COVID-19-Impfungen-Titer

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Bildung von Antikörpern		1	4,3%
	Ja	22	95,7%
Titer-Ort		4	17,4%
	Gesundheitskasse	1	4,3%
	Hausärztliche Praxis	7	30,4%
	Internist/Internistin	1	4,3%
	Labor	4	17,4%
	LKH	6	26,1%

Tabelle 40-COVID-19-Impfungen-Titer

### Antikörperbildung

		Anzahl	Anzahl als Spalten (%)
Geschlecht	m	11	50,0%
	w	11	50,0%
Leberzirrhose	Ja	5	22,7%
	Nein	17	77,3%
Leber-Transplantation	Ja	5	22,7%
	Nein	17	77,3%

Tabelle 41-Antikörperbildung-Titer

31,5% (n=23) bestimmten nach Erhalt von mindestens einer COVID-19-Impfung einen Impftiter. Von jenen gaben 95,7% (n=22) an, Antikörper gebildet zu haben. Bei einer Person war jener Wert nicht erhebbar. Von den Personen mit Antikörperbildung war die Hälfte männlich. 22,7% (n= 5) hatten eine Leberzirrhose, 22,7% (n=5) hatten eine transplantierte Leber.

30,4% (n=7) bestimmten den Titer in einer hausärztlichen Praxis, 26,1% (n=6) am LKH, 17,4% (n=4) in einem Labor, und jeweils eine Person bei einer Gesundheitskasse oder bei einem Internisten oder einer Internistin. Bei vier Personen war nicht bekannt, wo sie den Titer bestimmten.

## 3.2 Analyse von Zusammenhängen

Bevor die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen nach Erhalt der COVID-19-Impfung bzw. dem Auftreten einer COVID-19-Infektion analysiert werden, werden im Folgenden die Patient\*innen, die Nebenwirkungen nach Erhalt einer COVID-19-Impfung hatten, im Hinblick auf die für uns relevanten Faktoren, genauer untersucht.

56,8% (n=25) der Patient\*innen mit Nebenwirkungen nach Erhalt der 1. COVID-19-Impfung waren männlich. 27,3% (n=12) hatten eine Leberzirrhose und 22,7% (n=10) hatten eine Lebertransplantation. 81,8% (n=36) hatten Komorbiditäten. 70,5% (n=31) nahmen Immunsuppressiva ein. 88,6% (n=39) nahmen zusätzliche Medikamente ein. 45,5% (n=20) gaben einen Alkoholkonsum an. Von den Patient\*innen mit Nebenwirkungen erhielten 86,4% (n=38) Spikevax®, 11,4% (n=5) Comirnaty® und 2,3 % (n=1) Vaxzevria®.

Von den Patient\*innen mit Nebenwirkungen nach Erhalt der 2. COVID-19-Impfung waren 53,3% (n=24) männlich. 33,3% (n=15) hatten eine Leberzirrhose, 20,0% (n=9) hatten eine Lebertransplantation. 82,2% (n=37) hatten Komorbiditäten. 62,2% (n=28) nahmen Immunsuppressiva ein und 91,1% (n=41) nahmen zusätzliche Medikamente ein. 40,0% (n=18) gaben an, Alkohol zu konsumieren. Von den Patient\*innen mit Nebenwirkungen erhielten 82,2% (n=37) Spikevax® und 8,9% (n=4) Comirnaty®. Bei 8,9% (n=4) war der Impfstoff nicht erhebbar.

Von den Patient\*innen, die nach Erhalt der 3. COVID-19-Impfung Nebenwirkungen berichteten, waren 60,4% (n=29) männlich. 37,5% (n=18) hatten eine Leberzirrhose, 18,8% (n=9) eine Lebertransplantation. 85,4% (n=41) hatten Komorbiditäten. 56,3% (n=27) nahmen Immunsuppressiva ein und 91,7% (n=44) nahmen zusätzliche Medikamente ein. 33,3% (n=16) gaben einen Alkoholkonsum an. Von den Patient\*innen, die Nebenwirkungen hatten, erhielten 60,4% (n=29) Spikevax®, 35,4% (n=17) Comirnaty® und bei 4,2% (n=2) war der Impfstoff nicht erhebbar.

Es gab keine COVID-19-Infektionen nach Erhalt der Impfungen, weshalb jener Punkt nicht analysiert werden konnte. In den folgenden Tabellen wurden die untersuchten Faktoren (siehe Kapitel 1.4 Ziele) sowie der jeweilige Wert des Zusammenhangsmaßes angegeben.

<b>Zusammenhang zwischen Faktoren und dem Auftreten von Nebenwirkungen nach Erhalt der 1. COVID-19-Impfung</b>		
<b>Untersuchter Faktor</b>	<b>Phi/Cramer-V</b>	<b>Näherungsweise Signifikanz</b>
Geschlecht	Phi: ,086	,753
Leberzirrhose	Phi: ,256	,080
Lebertransplantation	Phi: ,156	,392
Komorbiditäten	Phi: ,170	,331
Immunsuppressiva	Phi: ,294	,036
Immunsuppressiva-NW	Cramer-V: ,204	,171
Zusätzliche Medikamente	Phi: ,252	,087
Alkoholkonsum	Phi: ,254	,083
<b>1.Impfung-Impfstoff</b>	<b>Cramer-V: ,640</b>	<b>&lt;,001</b>

*Tabelle 42-1.COVID-19-Impfung-Zusammenhänge*

<b>Zusammenhang zwischen Faktoren und dem Auftreten von Nebenwirkungen nach Erhalt der 2. COVID-19-Impfung</b>		
<b>Untersuchter Faktor</b>	<b>Phi/Cramer-V</b>	<b>Näherungsweise Signifikanz</b>
Geschlecht	Phi: ,092	,720
Leberzirrhose	Phi: ,134	,499
Lebertransplantation	Phi: ,126	,545
Komorbiditäten	Phi: ,145	,444
Immunsuppressiva	Phi: ,207	,191
Immunsuppressiva-Nebenwirkungen	Cramer-V: ,107	,781
Zusätzliche Medikamente	Phi: ,150	,419
Alkoholkonsum	Phi: ,188	,255
<b>2.Impfung-Impfstoff</b>	<b>Cramer-V: ,422</b>	<b>&lt;,001</b>

*Tabelle 43-2.COVID-19-Impfung-Zusammenhänge*

<b>Zusammenhang zwischen Faktoren und dem Auftreten von Nebenwirkungen nach Erhalt der 3. COVID-19-Impfung</b>		
<b>Untersuchter Faktor</b>	<b>Phi/Cramer-V</b>	<b>Näherungsweise Signifikanz</b>
Geschlecht	Phi: ,109	,630
Leberzirrhose	Phi:,033	,959
Lebertransplantation	Phi:,105	,652
Komorbiditäten	Phi:, 044	,929
Immunsuppressiva	Phi:,139	,477
Immunsuppressiva-NW	Cramer-V: ,216	,126
Zusätzliche Medikamente	Phi:,038	,946
Alkoholkonsum	Phi: ,081	,776
<b>3.Impfung-Impfstoff</b>	<b>Cramer-V: ,503</b>	<b>&lt;,001</b>

*Tabelle 44-3. COVID-19-Impfung-Zusammenhänge*

<b>Zusammenhang zwischen Faktoren und dem Auftreten einer COVID-19-Infektion</b>		
<b>Untersuchter Faktor</b>	<b>Phi/Cramer-V</b>	<b>Näherungsweise Signifikanz</b>
Geschlecht	Phi: -,034	,767
Leberzirrhose	Phi: ,188	,099
Lebertransplantation	Phi:, 041	,717
Komorbiditäten	Phi:,096	,402
Immunsuppressiva	Phi:-,040	,725
Immunsuppressiva-Nebenwirkungen	Cramer-V: ,087	,749
Zusätzliche Medikamente	Phi:,068	,550
Alkoholkonsum	Phi: ,066	,560

*Tabelle 45-Covid-19-Infektion-Zusammenhänge*

Hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen nach dem Erhalt einer COVID-19-Impfung besteht bei allen drei Impfungen ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen und den Impfstoffen. Der Zusammenhang zwischen dem Impfstoff der ersten Impfung und dem Auftreten von Nebenwirkungen besitzt mit einem Cramer-V von ,640 und einer Signifikanz von <,001 einen starken Zusammenhang. Mit einem Cramer-V von ,422 und einer Signifikanz von <,001 besteht ein mittlerer Zusammenhang zwischen dem Impfstoff der zweiten Impfung und dem Auftreten von Nebenwirkungen nach Erhalt der zweiten COVID-19-Impfung. Mit einem Cramer-V von ,503 und einer Signifikanz von <,001 besteht ein mittlerer Zusammenhang zwischen dem Impfstoff der dritten COVID-19-Impfung und dem Auftreten von

Nebenwirkungen. Zwischen dem Auftreten einer COVID-19-Infektion und den oben genannten Faktoren besteht kein signifikanter Zusammenhang. Daher wird die Nullhypothese beibehalten.

## 4 Diskussion

In unserer Studie wurde das Auftreten von COVID-19 nach Erhalt von COVID-19-Impfungen sowie das Auftreten von Nebenwirkungen nach Erhalt der Impfungen bei Patient\*innen mit chronischen Lebererkrankungen, einer Lebertransplantation oder einer medikamentösen Immunsuppression untersucht.

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Nach Erhalt der COVID-19-Impfungen wurden keine COVID-19-Infektionen angegeben. Es gab vier nachgewiesene COVID-19-Infektionen vor Erhalt der Impfungen. Die Infektionen verliefen mild.

Es wurde gezeigt, dass bei Patient\*innen mit Lebertransplantation oder Immunsuppression ähnliche Nebenwirkungen wie sie von der EMA beschrieben werden aufweisen und jene mit ähnlicher Häufigkeit auftreten. Nach Erhalt der COVID-19-Impfungen hatten die Patient\*innen am häufigsten Lokalreaktionen. Darauf folgte das Auftreten einer MMA-Symptomatik.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den in Tabelle 45 untersuchten Faktoren und dem Auftreten einer COVID-19-Infektion nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen nach dem Erhalt der COVID-19-Impfungen und des jeweiligen Impfstoffes. In Bezug auf die erste COVID-19-Impfung zeigte sich ein starker Zusammenhang. Hinsichtlich der zweiten und dritten Impfung zeigte sich ein mittlerer Zusammenhang.

In unserer Studie bildeten 95,7% (n=22) Patient\*Innen sicher Antikörper bei der Messung des Impftiters. Von jenen hatten jeweils 22,7% (n= 5) eine Leberzirrhose oder eine transplantierte Leber. Zum Vergleich wurden die Studien der Literaturübersicht herangezogen, in welchen die Antikörperbildung bei Patient\*innen analysiert wurde.

In der Studie von Simon et al., 2021 bildeten 94% der Patient\*innen mit immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen Antikörper auf die BNT162b2-

Impfung.(21) In der Studie von Monin et al., 2021 bildeten in der Gruppe, die keinen Booster erhielt, 30% der Patient\*innen mit solidem Karzinom und 11% der Patient\*innen mit hämatologischem Karzinom Antikörper. In der Gruppe, die einen Booster erhielt, bildeten 95% der Patient\*Innen mit solidem Karzinom sowie 60% der Patient\*innen mit hämatologischem Karzinom Antikörper.(23)

Bei Manuel et al., 2011 bildeten 52% der Patient\*innen mit einer Organtransplantation Antikörper gegen die verwendete Influenza-A-Impfung, in der Gruppe der HIV-Patient\*innen waren es dagegen 87%.(19) In der Studie von Grupper et al., 2021 bildeten 37,5% der Patient\*innen mit transplantiertem Organ Antikörper nach Erhalt der BNT162b2-Impfung.(18).

Bei Korth et al., 2021 bildeten 22% der Patient\*innen mit einer Nierentransplantation Antikörper nach Erhalt der BNT162b2-Impfung.(22) In der Studie von Sanchez-Fructuoso et al., 2000 bildeten 20,5% der Patient\*innen mit Nierentransplantation Antikörper gegen die Influenza-B-Impfung.(24)

## **4.2 Interpretation der Ergebnisse**

Bei den analysierten COVID-19-Infektionen muss berücksichtigt werden, dass es nur vier Fälle gab und jene die Beurteilung des Erkrankungsverlaufs erschweren. Der Zusammenhang zwischen der Wahl der Impfstoffe und der jeweiligen COVID-19-Impfung zeigt, dass die Wahl des Impfstoffs das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflussen könnte.

Zu den Nebenwirkungen kann gesagt werden, dass jene trotz des zeitnahen Auftretens nicht mit der Impfung in Zusammenhang stehen müssen. Dafür spricht die Dauer der Nebenwirkungen. Die Nebenwirkungen hielten einige Tage an, jedoch gab es auch auffällige Maxima wie zum Beispiel eine Nebenwirkungsdauer von 182 Tagen wie im Fall der zweiten COVID-19-Impfung. Für die angegebenen Nebenwirkungen gibt es auch andere mögliche Ursachen. Beispielsweise könnten Kopfschmerzen durch Stress, Schlafmangel oder Veränderungen im Menstruationszyklus hervorgerufen werden. Eine neue Therapieeinleitung kann

ebenfalls zu Nebenwirkungen geführt haben. Die Nebenwirkungen könnten auch Symptome der Grunderkrankung gewesen sein.

95,7% unserer Studie bildeten Antikörper. Der Wert korreliert mit den Werten der Studien von Simon et al., 2021, sowie Monin et al., 2021.(21,23). Im Vergleich dazu bildete in den anderen Studien ein geringerer Prozentsatz Antikörper gegen die Impfungen. Ein möglicher Grund dafür ist, dass jene Gruppen primär Patient\*innen mit einer Organtransplantation enthielten.(18,19,22,24)

In unserer Studie hatten nur 22,7% (n=5) der Patient\*innen mit einer Antikörperbildung eine transplantierte Leber. Die Antikörperbildung kann in unserer Studie nicht zur Einschätzung des Impfschutzes herangezogen werden, da keine Werte untersucht wurden. Allerdings kann gesagt werden, dass das Immunsystem der Patient\*innen ausreichend funktioniert, um nach Erhalt der COVID-19-Impfungen Antikörper zu bilden.

Bei der Analyse der Zusammenhänge zwischen den Impfstoffen und den Nebenwirkungen muss berücksichtigt werden, dass mehr die Verteilung der Impfstoffe nicht gleichmäßig war. Beispielweise wurden mehr Patient\*innen mit Spikevax® und Comirnaty® als mit Vaxzevria® geimpft.

### **4.3 Limitationen**

Zu den Limitationen der Studie gehört unter anderem die Stichprobengröße. Geplant war eine Stichprobe mit hundert Patient\*innen. Von der anfänglichen Stichprobe von 101 Patient\*innen, blieben zur Analyse 77 Patient\*innen. Gründe dafür waren, dass Patient\*innen verstarben oder nicht mehr an der Studie teilnehmen wollten.

Eine weitere Einschränkung wird durch das Recall-Bias verursacht. Patient\*innen konnten sich teilweise nicht an bestimmte Daten wie zum Beispiel die Nebenwirkungen nach dem Erhalt der Impfungen, ihre Vorerkrankungen oder die Medikation erinnern. Dadurch fehlten einige Informationen. Der Recall-Bias wurde durch die Reihenfolge der getätigten Anrufe verstärkt, da in Hinblick auf die erste und COVID-19-Impfung das Impfungsdatum nicht berücksichtigt wurde. Es wurde

nur die Antikörperbildung analysiert, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Die Patient\*innen gaben zum Teil unterschiedliche Referenzbereiche der Antikörpertiter an, zum Teil konnten die Werte nicht angegeben werden.

Bei den Angaben des Alkoholkonsums oder zum Beispiel der Nebenwirkungen der Impfungen handelte es sich um subjektive Einschätzungen, weshalb jene Daten die Ergebnisse verzerren können. Ein weiterer Punkt sind die COVID-19-Infektionen. Es wurden nur COVID-19-Infektionen gewertet, die mit einem Test nachgewiesen wurden. Daher konnten asymptomatische Patient\*innen, die nicht getestet wurden, nicht berücksichtigt werden.

Trotz Überprüfung der erfassten Daten, können Fehler, die bei der Übertragung der Daten in die Excel-Tabellen erfolgt sein können, nicht ausgeschlossen werden. Nach der telefonischen Datenerhebung wurden vor allem die Medikation und Vorerkrankung mit Hilfe von MEDocs® ergänzt. Die Befunde waren zum Teil nicht aktuell. Der Zugriff war zu manchen Dokumenten nicht gestattet. In den Befunden waren zum Teil chronische Erkrankungen oder Medikamente nicht genau ersichtlich. Auf die Dosis der Medikamente wurde bei der Analyse der Nebenwirkungen der Impfungen oder einer COVID-19-Infektion keine Rücksicht genommen.

#### **4.4 Schlussfolgerung**

Aufgrund der Stichprobengröße kann der Verlauf der COVID-19-Infektionen bei Patient\*innen mit Lebertransplantation oder Immunsuppression nicht beurteilt werden. Da nach dem Erhalt der COVID-19-Impfungen keine Infektionen erfasst wurden, gibt es zwei mögliche Hypothesen. Einerseits könnte die COVID-19-Impfung so gut schützen, dass es nach Erhalt der Impfungen keine Neuinfektionen gab oder jene zumindest nicht nachgewiesen werden konnten. Andererseits könnte es auch sein, dass sich die Patient\*innen unabhängig von den Impfungen nicht mit COVID-19 infiziert haben. Unter Berücksichtigung der erfassten Nebenwirkungen kann die COVID-19-Impfung bei Patient\*innen mit einer

Lebertransplantation als sicher gewertet werden. Schließlich traten bei den Patient\*Innen größtenteils lokale Reaktionen auf.

## **4.5 Anregungen**

Bei einer größeren Stichprobengröße könnte man untersuchen, ob die Nebenwirkungen einer Impfung vom Impfstoff der vorherigen Impfung abhängen. Um Fehler bei der Datenerhebung zu vermeiden, könnte man das MEDocs®-System optimieren. Beispielsweise könnte ein allgemeines Dokument mit den chronischen Erkrankungen der Dauermedikation der jeweiligen Patient\*innen erstellt werden, welches in der Patient\*innenkartei aufscheint.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Harmer F. Impfplan Österreich 2023/2024.
2. Petráš M, Máčalík R, Janovská D, Čelko AM, Dáňová J, Selinger E, u. a. Risk factors affecting COVID-19 vaccine effectiveness identified from 290 cross-country observational studies until February 2022: a meta-analysis and meta-regression. *BMC Med.* 25. November 2022;20(1):461.
3. Bogdanos DP, Gao B, Gershwin ME. Liver Immunology. In: Prakash YS, Herausgeber. *Comprehensive Physiology* [Internet]. 1. Aufl. Wiley; 2013 [zitiert 30. August 2023]. S. 567–98. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cphy.c120011>
4. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* Dezember 2014;61(6):1385–96.
5. Guo Z, Fan X, Yao J, Tomlinson S, Yuan G, He S. The role of complement in nonalcoholic fatty liver disease. *Front Immunol.* 29. September 2022;13:1017467.
6. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, u. a. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* November 2018;392(10159):1789–858.
7. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* Januar 2019;70(1):151–71.
8. Fitzmaurice C, Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 2006 to 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study. *J Clin Oncol.* 20. Mai 2018;36(15\_suppl):1568–1568.

9. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. Juli 2016;64(1):73–84.
10. Franco E. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol*. 2012;4(3):68.
11. World Health Organization. Global hepatitis report 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [zitiert 8. August 2023]. 83 S. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>
12. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. Januar 2003;39:212–9.
13. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. April 2012;55(4):988–97.
14. Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, Hume DA. Causes and Consequences of Innate Immune Dysfunction in Cirrhosis. *Front Immunol*. 25. Februar 2019;10:293.
15. Li W, Chang N, Li L. Heterogeneity and Function of Kupffer Cells in Liver Injury. *Front Immunol*. 27. Juni 2022;13:940867.
16. Márquez M, Fernández-Gutiérrez C, Montes-de-Oca M, Blanco MJ, Brun F, Rodríguez-Ramos C, u. a. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol*. 1. Oktober 2009;158(2):219–29.
17. Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, u. a. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-Positive B-cell population. *Hepatology*. März 2012;55(3):709–19.
18. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, u. a. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2

- vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant.* 7. Mai 2021;ajt.16615.
19. Manuel O, Pascual M, Hoschler K, Giulieri S, Alves D, Ellefsen K, u. a. Humoral Response to the Influenza A H1N1/09 Monovalent AS03-Adjuvanted Vaccine in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 15. Januar 2011;52(2):248–56.
  20. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, Ippoliti AF, Ibanez P, Papadakis KA, u. a. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* Januar 2010;105(1):148–54.
  21. Simon D, Tascilar K, Fagni F, Krönke G, Kleyer A, Meder C, u. a. SARS-CoV-2 vaccination responses in untreated, conventionally treated and anticytokine-treated patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis.* 6. Mai 2021;annrheumdis-2021-220461.
  22. Korth J, Jahn M, Dorsch O, Anastasiou OE, Sorge-Hädicke B, Eisenberger U, u. a. Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). *Viruses.* 25. April 2021;13(5):756.
  23. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, del Molino del Barrio I, Alaguthurai T, u. a. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* April 2021;S1470204521002138.
  24. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernández-Pérez C, González MJ, Mariano A, u. a. INFLUENZA VIRUS IMMUNIZATION EFFECTIVITY IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS SUBJECTED TO TWO DIFFERENT TRIPLE-DRUG THERAPY IMMUNOSUPPRESSION PROTOCOLS: Mycophenolate versus Azathioprine. *Transplantation.* 15. Februar 2000;69(3):436.

25. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol*. November 2020;73(5):1231–40.
26. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, u. a. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16. April 2020;382(16):1564–7.
27. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, u. a. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. November 2003;426(6965):450–4.
28. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. Juni 2004;203(2):631–7.
29. Herta T, Berg T. COVID-19 and the liver – Lessons learned. *Liver Int*. Juni 2021;41(S1):1–8.
30. Paizis G. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 28. Mai 2005;54(12):1790–6.
31. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, u. a. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe*. Juni 2020;27(6):992-1000.e3.
32. Hartl L, Haslinger K, Angerer M, Semmler G, Schneeweiss-Gleixner M, Jachs M, u. a. Progressive cholestasis and associated sclerosing cholangitis are frequent complications of COVID-19 in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. Dezember 2022;76(6):1563–75.
33. Zou X, Fang M, Li S, Wu L, Gao B, Gao H, u. a. Characteristics of Liver Function in Patients With SARS-CoV-2 and Chronic HBV Coinfection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. März 2021;19(3):597–603.
34. Werzinger I. Die COVID-19-Pandemie.

35. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *The Lancet*. Februar 2022;399(10326):757–68.
36. Roberts A, Chouhan RS, Shahdeo D, Shrikrishna NS, Kesarwani V, Horvat M, u. a. A Recent Update on Advanced Molecular Diagnostic Techniques for COVID-19 Pandemic: An Overview. *Front Immunol*. 14. Dezember 2021;12:732756.
37. Fathizadeh H, Afshar S, Masoudi MR, Gholizadeh P, Asgharzadeh M, Ganbarov K, u. a. SARS-CoV-2 (Covid-19) vaccines structure, mechanisms and effectiveness: A review. *Int J Biol Macromol*. Oktober 2021;188:740–50.
38. EMA. European Medicines Agency. 2020 [zitiert 15. August 2023]. Comirnaty. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
39. EMA. European Medicines Agency. 2021 [zitiert 15. August 2023]. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna). Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>
40. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. April 2018;17(4):261–79.
41. EMA. European Medicines Agency. 2021 [zitiert 15. August 2023]. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>
42. EMA. European Medicines Agency. 2021 [zitiert 23. August 2023]. Jcovden (previously COVID-19 Vaccine Janssen). Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>
43. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, u. a. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. Juli 2021;27(7):1205–11.

## 6 Anhang

### 6.1 Fragencheckliste COVID-19 Register Lebererkrankungen

V1 26.03.2021

Einverständniserklärung Datum: \_\_\_\_\_

Patient Nummer \_\_\_\_\_

1) Weswegen sind Sie in der Leberambulanz in Betreuung?

Diagnose \_\_\_\_\_

Haben Sie eine Leberzirrhose?

Ja

Nein

Haben Sie eine transplantierte Leber?

Ja

Nein

Wann wurde die Lebertransplantation durchgeführt?

Datum \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Immunsuppressive Medikamente?

Ja

Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Treten seit der Behandlung mit immunsuppressiven Medikamenten Nebenwirkungen auf?

Ja

Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Behandeln Sie die Nebenwirkungen? Wenn ja, wie?  
\_\_\_\_\_

Nehmen Sie Glucocorticoide ein? (Dosis, Einnahmeintervall)

Ja  Nein

Haben Sie neben der diagnostizierten Lebererkrankung andere Erkrankungen?

Ja  Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie diesbezüglich Medikamente ein?

Ja  Nein

Wenn ja, welche? (Name, Dosis und Einnahmeintervall)

\_\_\_\_\_

Frauen: Nehmen Sie hormonelle Verhütungsmittel ein?

Ja  Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie neben den immunsuppressiven Medikamenten zusätzliche Medikamente?

Ja  Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Hatten Sie eine COVID-19 Infektion?

Ja  Nein

Wenn ja, wann?

Datum \_\_\_\_\_

Hatten Sie während der Infektion Symptome?

Ja  Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Hatten Sie noch Symptome als Sie „Negativ“ getestet wurden?

Ja  Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

2) Sind sie mehrmals an COVID-19 erkrankt bevor Sie die Impfung erhalten haben?

Ja  Nein

Wenn ja, wie oft? \_\_\_\_\_

Hatten Sie während der Infektionen unterschiedliche Symptome?

Ja

Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

3) Wie wurde die Infektion diagnostiziert?

PCR

Antigentest

Symptome

4) Waren Sie in ärztlicher Behandlung?

Ja

Nein

Wenn ja, wo? \_\_\_\_\_

Wurden Sie stationär aufgenommen?

Ja

Nein

Wenn ja, wo \_\_\_\_\_

Wurden Sie mit Sauerstoff behandelt?

Ja

Nein

Wurden Sie künstlich beatmet?

Ja

Nein

Wurden Sie auf einer Intensivstation behandelt?

Ja

Nein

5) Wurden Sie gegen COVID geimpft?

Ja

Nein

Wenn ja, wann?

Datum \_\_\_\_\_

1. 2. 3. Impfung

Welcher Impfstoff?

Biontech/Pfizer

Astra Zeneca

Moderna

Wurden Sie von Ihrem Hausarzt/Ihrer Hausärztin bei Erhalt der 1. COVID-19-Impfung geimpft?

Ja

Nein

Wurden Sie von Ihrem Hausarzt/Ihrer Hausärztin beim Erhalt der 3. COVID-19-Impfung geimpft?

Ja

Nein

6) Gab es nach der Impfung Beschwerden?

Ja

Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

Hatten Sie eine COVID-19-Infektion nachdem Sie geimpft wurden?

Ja  Nein

Wenn ja, hatten Sie Symptome?

Ja  Nein

Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

7) Haben Sie während der COVID-19-Pandemie alkoholische Getränke getrunken?

Ja  Nein

Wenn ja, welche Getränke?

Bier  Wein  Spirituosen

Most

Wenn ja, wie oft pro Woche? \_\_\_\_\_

Wenn ja, wie viel pro Woche? \_\_\_\_\_

Sind bei Ihnen seit Beginn der COVID-Pandemie COVID bedingt ärztliche Behandlungstermine am LKH Graz auf der Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie Termine ausgefallen, bzw. mussten Sie Termine absagen?

Ja  Nein

Wenn ja, wie viele Termine sind ausgefallen bzw. wie viele mussten Sie absagen?

\_\_\_\_\_

## 6.2 Informationsbrief zur Studie



Medizinische Universität Graz

---

Assoz. Prof. PD. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner

Adresse

Emailadresse

Graz, Datum

Sehr geehrte Damen und Herren,

Wir bedanken uns sehr herzlich für Ihre Teilnahme an der telefonischen Befragung zu

„COVID und Impfungen“. Anbei senden wir Ihnen, wie besprochen, die

Einwilligungserklärung zur durchgeführten Befragung. Wir bitten Sie die Einwilligungserklärung zu unterschreiben. Geben Sie als Datum jenes an, an welchem Sie den Brief von uns erhalten haben. Senden Sie Der Brief ist bereits adressiert und vorfrankiert.

Wir möchten Sie daran erinnern, dass wir Sie in 6 Monaten ab dem Erhalt der zweiten COVID-Impfung, wie besprochen, anrufen werden, um die Befragung fertigzustellen. Dies erfolgt sofern Sie einverstanden sind. Ansonsten ist nichts Weiteres erforderlich.

Bei Fragen sind wir unter folgender Telefonnummer erreichbar: . Wir wünschen Ihnen alles Gute!

Mit freundlichen Grüßen

Unterschrift

Assoz. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köller

## 6.3 Einwilligungserklärung

### **Patient\*nneninformation und Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der klinischen Studie**

#### **Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf Magen-Darm- und Lebererkrankungen**

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

Wir beabsichtigen, die während Ihres Aufenthaltes entstandenen Daten, pseudonymisiert (d.h., Ihre persönlichen Daten werden durch eine Nummer ersetzt, sodass bei der Analyse der Daten kein unmittelbarer Rückschluss auf Ihre Identität möglich ist) zu verarbeiten. Dies geschieht im Rahmen einer Studie, die den Zusammenhang zwischen COVID-19 und Magen-Darm- und Lebererkrankungen untersucht.

**Ihre Teilnahme an dieser klinischen Studie erfolgt freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein vorzeitiges Ausscheiden aus dieser Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.**

Klinische Studien sind notwendig, um verlässliche neue medizinische Forschungsergebnisse zu gewinnen. Unverzichtbare Voraussetzung für die Durchführung einer klinischen Studie ist jedoch, dass Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser klinischen Studie schriftlich erklären. Bitte lesen Sie den folgenden Text als Ergänzung zum Informationsgespräch mit Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin sorgfältig durch und zögern Sie nicht Fragen zu stellen.

Bitte unterschreiben Sie die Einwilligungserklärung nur

- wenn Sie Art und Ablauf der klinischen Studie vollständig verstanden haben,

- wenn Sie bereit sind, der Teilnahme zuzustimmen und
- wenn Sie sich über Ihre Rechte als Teilnehmer\*in an dieser klinischen Studie im Klaren sind.

Zu dieser klinischen Studie, sowie zur Patient\*inneninformation und Einwilligungserklärung wurde von der zuständigen Ethikkommission eine befürwortende Stellungnahme abgegeben.

## **1. Was ist der Zweck der klinischen Studie?**

Die Corona Pandemie hält die Welt seit Anfang 2020 in Atem. Neben der akuten Versorgung von Patient\*innen ist es wichtig, dass wir mehr über die Erkrankung lernen. Da bereits bekannt ist, dass Covid-19 sich nicht nur durch Auswirkungen auf die Lunge zeigt, sondern auch mit dem Magen- Darm- Trakt verbunden sein kann, wollen wir genaueres erfahren ->

- Frage 1: Verursacht eine Covid-19 Infektionen Leberschädigungen?
- Frage 2: Inwieweit hat eine Covid-19 Infektion Auswirkungen auf eine bereits bestehende Lebererkrankung? Besteht ein höheres Risiko sich zu infizieren? Ist der Krankheitsverlauf durch die Erkrankung oder Medikamente beeinflusst? Wie wirken sich die Zeiten der Quarantänemaßnahmen aus?

Diese offenen Fragen wollen wir durch eine Registerstudie beantworten und somit einige Muster im Erkrankungsverlauf finden, um medizinische Entscheidungen für jetzt und für die Zukunft auf Daten und nicht nur auf Einzelberichten stützen zu können.

Bei dieser Registerstudie werden Daten, die aufgrund ihrer Routinebehandlungen erhoben wurden, in einer Datenbank gesammelt. Es werden keine Maßnahmen

ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt. Für die Beantwortung unserer Fragen, nehmen wir im Nachhinein Daten zur Hand, die routinemäßig während des Krankenhausaufenthalts oder während ihrer Ambulanzbesuche von Ihnen gesammelt wurden.

Woher bekommen wir die Daten?

Die benötigten Daten werden aus den elektronischen Krankenakten der Studienteilnehmer\*innen automatisch gefiltert oder händisch ausgewertet. Diese Daten werden pseudonymisiert für die Auswertung verwendet. Pseudonymisiert bedeutet, dass die Daten mit einem Code verschlüsselt werden und so nicht direkt einer Person zugeordnet werden können. Nur ein Prüfer der Studie, der nicht direkt an der Datenanalyse beteiligt ist, kann, wenn es notwendig ist, die Daten wieder zurückverfolgen. Damit sind die gültigen gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten. Die Ethikkommission der Meduni Graz hat die Durchführung dieser Studie in dieser Form befürwortet.

## **2. Wie läuft die klinische Studie ab?**

Da es sich um eine Registerstudie handelt, werden keine Maßnahmen ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt, sondern nur Daten gesammelt, die aufgrund der Krankheit erfasst werden.

Alle Patient\*innen mit der Diagnose von Covid-19 werden bzw. wurden nach Entlassung oder Todesfall bis zum 15. Juni in die Analyse einbezogen. Nach der 2. Welle der Pandemie (Stichtag 1.3.2021) erfolgt die nächste Datenanalyse.

Es werden Informationen aus dem Aufnahmebericht, den täglichen Notizen (Dekurs) und dem Entlassungsschreiben sowie Ergebnisse der Labortests ausgewertet. Zusätzlich werden Begleitmedikamente, experimentelle Behandlungsstrategien für Covid-19 und der Gesundheitszustand zum Entlassungszeitpunkt bewertet.

Für die Patient\*innen mit einer bestehenden Lebererkrankung erfolgt die Identifikation von Patient\*innen anhand der Listen der Ambulanzbesuche.

Einerseits extrahiert das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation die Daten und pseudonymisiert diese. Weitere Daten werden

händisch aus dem Krankenhausinformationssystem extrahiert. Bei Unklarheiten oder fehlenden Daten, die wir in einem Gespräch erheben können (zB ob Sie schon gegen Covid-19 geimpft wurden und mit welchem Impfstoff) würden wir uns telefonisch an Sie wenden und um Auskunft bitten. Es besteht selbstverständlich keine Verpflichtung diese Fragen zu beantworten.

### **3.Worin liegt der Nutzen einer Teilnahme an der Klinischen Studie?**

Es ist nicht zu erwarten, dass Sie aus Ihrer Teilnahme an dieser klinischen Studie einen direkten gesundheitlichen Nutzen ziehen werden. Wir erhoffen uns jedoch neue Erkenntnisse durch zuverlässige Daten zur Covid-19-Krankheit und zu Magen-Darm- / Lebererkrankungen zu gewinnen und somit für jetzt und für die Zukunft medizinische Entscheidungen auf aussagekräftige Daten und nicht nur auf Einzelberichte stützen zu können.

### **4.Gibt es Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen?**

Da nur Daten aus medizinischen Unterlagen erhoben werden und keine studienspezifischen Maßnahmen ergriffen werden, ist das Risiko für Sie gering.

### **5.Wann wird die klinische Studie vorzeitig beendet?**

Sie können jederzeit auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahmebereitschaft widerrufen und aus der klinischen Studie ausscheiden ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre weitere medizinische Betreuung entstehen.

## 6. Datenschutz

Bei den Daten, die über Sie im Rahmen dieser Studie erhoben werden, ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen

- 1) jenen personenbezogenen Daten, anhand derer Sie direkt identifizierbar sind (z.B. Name, Geburtsdatum, Adresse, Bildaufnahme...),
- 2) pseudonymisierten (verschlüsselten) personenbezogenen Daten, bei denen alle Informationen, die direkte Rückschlüsse auf Ihre Identität zulassen, durch einen Code (z. B. eine Zahl) ersetzt bzw. (z.B. im Fall von Bildaufnahmen) unkenntlich gemacht werden. Dies bewirkt, dass die Daten ohne Hinzuziehung zusätzlicher Informationen und ohne unverhältnismäßig großen Aufwand nicht mehr Ihrer Person zugeordnet werden können und
- 3) anonymisierten Daten, bei denen eine Rückführung auf Ihre Person nicht mehr möglich ist

Der Code zur Verschlüsselung wird von den verschlüsselten Daten streng getrennt und nur an Ihrem Prüfzentrum aufbewahrt.

Zugang zu Ihren nicht verschlüsselten Daten haben der Prüfarzt/Prüfärztin und andere Mitarbeiter\*innen des Studienzentrums, die an der klinischen Studie oder Ihrer medizinischen Versorgung mitwirken. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff geschützt. Zusätzlich können autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (MedUni Graz) sowie Beauftragte von in- und/oder ausländischen Gesundheitsbehörden und jeweils zuständige Ethikkommissionen in die nicht verschlüsselten Daten Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Studie notwendig bzw. vorgeschrieben ist.

Eine Weitergabe der Daten, insbesondere an den Sponsor und seine Vertragspartner, erfolgt nur in verschlüsselter oder anonymisierter Form. Auch für etwaige Publikationen werden nur die verschlüsselten oder anonymisierten Daten verwendet.

Sämtliche Personen, die Zugang zu Ihren verschlüsselten und nicht verschlüsselten Daten erhalten, unterliegen im Umgang mit den Daten der Datenschutz-

Grundverordnung (DSGVO) sowie den österreichischen Anpassungsvorschriften in der jeweils gültigen Fassung.

Im Rahmen dieser klinischen Studie ist keine Weitergabe von Daten in Ländern außerhalb der EU vorgesehen.

Sie können Ihre Einwilligung zur Erhebung Ihrer Daten jederzeit widerrufen. Nach Ihrem Widerruf werden keine weiteren Daten mehr über Sie erhoben. Die bis zum Widerruf erhobenen Daten können allerdings weiter im Rahmen dieser klinischen Studie verwendet werden.

Aufgrund der gesetzlichen Vorgaben haben Sie außerdem, sofern dies nicht die Durchführung der klinischen Studie voraussichtlich unmöglich macht oder ernsthaft beeinträchtigt, das Recht auf Einsicht in die Ihre Person betreffenden Daten und die Möglichkeit der Berichtigung, falls Sie Fehler feststellen.

Sie haben auch das Recht, bei der österreichischen Datenschutzbehörde eine Beschwerde über den Umgang mit Ihren Daten einzubringen.

Die voraussichtliche Dauer der klinischen Studie ist abhängig von der Dauer der Pandemie. Die Studie ist beendet, wenn die österreichische Regierung die Pandemie für beendet erklärt. Die Dauer der Speicherung Ihrer Daten über das Ende der klinischen Studie hinaus ist durch Rechtsvorschriften geregelt.

Falls Sie Fragen zum Umgang mit Ihren Daten in dieser klinischen Studie haben, wenden Sie sich zunächst an Ihren Prüfarzt/Prüfärztin. Dieser kann Ihr Anliegen ggf. an die Personen, die beim Sponsor oder am Studienzentrum für den Datenschutz verantwortlich sind, weiterleiten.

Kontaktstellen für Datenschutz — LKH Univ. Klinikum:

— KAGes:

## **7. Entstehen für die Teilnehmer\*in Kosten? Gibt es einen Kostenersatz oder eine Vergütung?**

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Es ist daher weder ein Kostenersatz noch eine Vergütung vorgesehen.

## **8.Möglichkeit zur Diskussion weiterer Fragen**

Für weitere Fragen im Zusammenhang mit dieser Studie stehen Ihnen Ihr Studienarzt/ihre Studienärztin und seine/ihre Mitarbeiter\*innen gern zur Verfügung. Auch Fragen, die Ihre Rechte als Patient\*in und Teilnehmer\*in an dieser Studie betreffen, werden Ihnen gerne beantwortet.

Name der Kontaktperson: Assoz. Prof. Dr. Vanessa Stadlbauer-Köllner

Ständig erreichbar unter:

Name der Kontaktperson: Nicole Feldbacher, BSc

Ständig erreichbar unter:

## **9. Einwilligungserklärung**

Name des Patienten/der Patientin in Druckbuchstaben:

.....

Geb.Datum: ..... Code:

.....

Ich erkläre mich bereit, an der klinischen Studie „Auswirkungen der Covid-19-Pandemie auf Magen-Darm- und Lebererkrankungen“ teilzunehmen.

Ich bin von Herrn/Frau  
..... ausführlich und  
verständlich über die retrospektive Studie aufgeklärt worden. Ich habe  
darüber hinaus den Text dieser Patient\*innenaufklärung und

Einwilligungserklärung, die insgesamt 6 Seiten umfasst gelesen. Aufgetretene Fragen wurden mir vom Studienarzt/ärztin verständlich und genügend beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Ich habe zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ich werde den ärztlichen Anordnungen, die für die Durchführung der retrospektive Studie erforderlich sind, Folge leisten, behalte mir jedoch das Recht vor, meine freiwillige Mitwirkung jederzeit zu beenden, ohne dass mir daraus Nachteile für meine weitere medizinische Betreuung entstehen.

Ich stimme ausdrücklich zu, dass meine im Rahmen dieser retrospektiven Studie erhobenen Daten wie im Abschnitt „Datenschutz“ dieses Dokuments beschrieben verwendet werden.

Eine Kopie dieser Patient\*inneninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Studienarzt/ärztin.

.....  
(Datum und Unterschrift des Patienten)

.....  
(Datum, Name und Unterschrift des verantwortlichen Arztes)