

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und
Präventionsforschung
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Thomas Erren, M.P.H.

SARS-CoV-2/COVID-19:
-
Mortalitätsauswertungen
– während der Pandemie –
in Deutschland und seinen Bundesländern für
2020

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Barbara Charlotte Timmermann
aus Köln

promoviert am 20. Juli 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2023

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Eltern und meinem Bruder danken, die mich während des gesamten Studiums unterstützt und motiviert haben. Sie haben mit ihrer Fürsorge und Liebe das Fundament für den Beginn und die Fertigstellung dieser Arbeit gebildet.

Dann möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Erren danken, der es mir ermöglicht hat, über dieses aktuelle und interessante Thema zu promovieren und mich durch die enge und gute Betreuung bis zu der Fertigstellung meiner Dissertationsschrift geleitet hat. Auch Herrn PD Dr. Peter Morfeld gilt mein Dank, der mir nicht nur den Datensatz zur Verfügung gestellt hat, sondern mir vor allem auch immer wieder mit viel Verständnis und Geduld bei Fragen zur Seite stand.

Frau Dr. Valerie Groß möchte ich hier ebenfalls erwähnen, da sie den Einstieg in das wissenschaftliche Arbeiten enorm erleichtert hat.

Ein besonderer Dank gilt auch Köln Fortune, ohne deren finanzielle Unterstützung die durchgehende und zeitlich intensive Arbeit an meiner Dissertation nur schwer möglich gewesen wäre.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1. ZUSAMMENFASSUNG	7
2. EINLEITUNG	9
2.1. Hintergrund	9
2.1.1. Die Pandemie	9
2.1.2. Verlauf in Deutschland	9
2.1.3. Das Virus	9
2.1.4. Die Diagnostik	10
2.1.5. Therapie und Impfprävention	10
2.2. Ziele und Fragestellungen der Arbeit	11
2.2.1. Ziele der Arbeit	11
2.2.2. Fragestellungen	11
3. MATERIAL UND METHODEN	12
3.1. Daten des Statistischen Bundesamtes	12
3.2. Vereinfachte Standardisierte Mortalitätsratios (SMRs)	12
3.3. Heatmaps	14
4. ERGEBNISSE	14
4.1. Welle 1 und 2	14
4.1.1. Nach Alter	16
4.1.2. Nach Geschlecht	17
4.1.3. Heatmaps	21
4.2. Heterogenität in Bundesländern: Das Beispiel von Nordrhein-Westfalen versus Thüringen	24
5. DISKUSSION	27
5.1. Methodik	27
5.1.1. Standardisierte Mortalitätsratios (SMRs)	27

5.1.2.	Auflösung für Zeit – Raum – Alter	29
5.1.3.	Mathematische Darstellung von Übersterblichkeit – SMR vs. Z-Score	32
5.2.	Sterblichkeit mit Unterschieden	32
5.2.1.	Anzahl der Wellen und vorangegangene Infektionen	33
5.2.2.	Saisonalität	34
5.2.3.	Raum	35
5.2.4.	Geschlecht	37
5.2.5.	Alter	38
5.3.	Nicht-pharmazeutische Intervention und Surveillance	39
5.4.	Ausblicke ab 2021	40
5.4.1.	Impfprävention	41
5.4.2.	Langzeitfolgen	42
5.5.	Schlussfolgerungen	42
6.	LITERATURVERZEICHNIS	44
7.	ANHANG	52
7.1.	Abbildungsverzeichnis	52
7.2.	Tabellenverzeichnis	53
8.	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	65

Abkürzungsverzeichnis

ADE	Antibody-Dependent-Enhancement
BL	Bundesland/-länder
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EuroMOMO	European Mortality Monitoring
ILI	Influenza-like-Illness
KW	Kalenderwoche
LNV	lognormale Verteilung
m	männlich
NV	Normalverteilung
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
RKI	Robert-Koch-Institut
SMR	standardisierte Mortalitätsratio
STIKO	ständige Impfkommission
t	total
w	weiblich
WHO	World Health Organization
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
0-65	Bevölkerung jünger als 65 Jahre
65plus	Bevölkerung ab 65 Jahren

1. Zusammenfassung

Seitdem die Weltgesundheitsorganisation ¹ am 11. März 2020 den Ausbruch des neuartigen Coronavirus zu einer globalen Pandemie erklärt hat, kam es auch in Deutschland durch SARS-CoV-2-Infektionen zu zum Teil schweren und tödlichen Verläufen. Diese Dissertationsarbeit hat empirisch geprüft, welche Veränderungen der Sterblichkeit bei Männern und Frauen unterschiedlichen Alters in Deutschland und seinen Bundesländern (BL) im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie im Jahr 2020 beobachtet werden konnten.

Dazu wurden *bereits während* des Jahres 1 (2020) der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie ohne Präzedenz standardisierte Mortalitätsratios (SMRs) für Deutschland und seine 16 BL im Vergleich zu den Vorjahren 2016-2019 bestimmt und ausgewertet. Dies geschah als relevante *ad-hoc*-Ergänzung zu anderen statistischen Kennzahlen (z.B. (7-Tage)-Inzidenz oder Case-Fatality-Raten). Insofern haben Arbeiten im Rahmen dieser Dissertation zur Monitorisierung und zum Verständnis der Dynamik und der Auswirkungen der Pandemie *bereits im Jahr 1* beitragen können. Besonderes Augenmerk lag dabei auf der Betrachtung und Suche nach Unterschieden zwischen bestimmten Altersklassen (<65, ≥65 Jahre und total) sowie zwischen den Geschlechtern (männlich, weiblich und total). Vorabveröffentlichungen von Teilergebnissen erfolgten ab 2020 und danach.

Die Datengrundlage dieser Dissertation bildeten Sterbefallzahlen für das Jahr 2020, die am 29.01.2021 vom statistischen Bundesamt online publiziert und mit Stata 14 ausgewertet wurden. Zwei mathematische Ansätze (Annahme einer Normalverteilung (NV) und Annahme einer lognormalen Verteilung (LNV)) wurden für die Statistik gewählt.

Ergebnisse dieser Arbeit zeigen wesentliche Unterschiede zwischen den Alters- (Beispiele: unter 65-Jährige in Deutschland (SMR: 1,00, 95%-KI: 0,98-1,01) vs. über 65-Jährige (SMR: 1,06, 95%-KI: 1,04-1,09)) und Geschlechterkategorien (Beispiele: über 65-jährige Männer in Deutschland (SMR: 1,08, 95%-KI: 1,05-1,11) vs. über 65-jährige Frauen (SMR: 1,04, 95%-KI: 1,02-1,07)) sowie eine große Heterogenität in dem Verlauf und Ausmaß der SMRs zwischen den 16 BL (Beispiele: SMR in Sachsen 1,13, 95%-KI: 1,11-1,16 vs. SMR in Schleswig-Holstein 1,01, 95%-KI: 0,98-1,04). Die Heterogenität zwischen Bundesländern wird exemplarisch für Nordrhein-Westfalen *versus* Thüringen exploriert: Während sich NRW und Thüringen in ihren quantitativen Ergebnissen für das gesamte Jahr gleichen (SMR= 1,04, 95%-KI: 1,02-1,06 für NRW und 1,04, 95%-KI: 1,01-1,06 für Thüringen), gibt es deutliche Unterschiede in den Risiko-Verläufen während des Beobachtungsjahres. Für die gesamte deutsche Bevölkerung lag der SMR-Jahresdurchschnitt 2020 bei +5% im Vergleich zu den Vorjahren (SMR=1,05 (95%-KI: 1,03-1,07)), wobei ältere Menschen (SMR: 1,06, 95%-KI: 1,04-1,09) gegenüber den Jüngeren (SMR: 1,00, 95%-KI: 0,98-1,01) und Männer (SMR: 1,07, 95%-KI: 1,05-1,09) gegenüber Frauen (SMR: 1,04, 95%-KI: 1,02-1,06) stärker betroffen waren. Die Betrachtung von Wochen- und Monatsdaten bzw. -graphen zeigte zwei der Pandemie zuzurechnende Wellen-Peaks der

Übersterblichkeit im Frühjahr und ab Herbst des Jahres 2020. Eine anteilige Erklärung für höhere SMRs während der Herbstmonate, in denen sich die zweite Welle in Deutschland 2020 abzuzeichnen begann, könnte die Saisonalität von Corona-Viren mit Virus-Lows zur Mitte des Jahres sein. Damit ist nicht auszuschließen, dass beim SMR-Verlauf in den Sommermonaten 2020 die Effekte einer Saisonalität von SARS-CoV-2 unter- und Effekte der vorherigen Gegen-/Präventionsmaßnahmen überschätzt wurden.

In der Gesamtschau bietet diese Arbeit durch hohe zeitliche und räumliche Auflösungen einen Zugewinn an Informationen – z.B. in Ergänzung der Auswertungen durch das Robert-Koch-Institut (RKI) –, da sie die Übersterblichkeit während der Pandemie für Wochen und Monate, wie auch für das gesamte Land und die einzelnen Bundesländer getrennt, betrachtet und somit wichtige Unterschiede und Merkmale der Pandemie bezüglich der Mortalität aufdecken kann. Auch zukünftig sollten regelmäßig hochaufgelöste Übersterblichkeitsanalysen durchgeführt werden, um epidemiologisch angemessen in Geschehen mit pandemischen Potential eingreifen zu können.

2. Einleitung

2.1. Hintergrund

2.1.1. Die Pandemie

Am 31. Dezember 2019 erhielt die World Health Organization ¹ zum ersten Mal die Information, dass es in der chinesischen Provinz Wuhan eine Häufung an viralen Pneumonien gebe; später wurde der Erreger SARS-CoV-2 identifiziert ². Vier Wochen später (am 28.01.2020) folgte die Bestätigung der ersten infizierten Person in Deutschland ^{2,3}. Seitdem stiegen (und steigen) die Zahlen der Infizierten und Verstorbenen sowohl in Deutschland als auch weltweit (zum Teil massiv) an, sodass die WHO die Ausbreitung des SARS-CoV-2-Virus am 11.03.2020 zu einer globalen Pandemie erklärte ².

2.1.2. Verlauf in Deutschland

Mit Stand vom 20.12.2021 wurden in Deutschland etwa 6,8 Millionen Menschen positiv auf das Virus getestet, davon sind bisher 108.352 Personen mit oder an dem Virus verstorben und etwa 5,8 Millionen Menschen wieder genesen ⁴.

Regelmäßig gab (und gibt) es Situationsberichte des Robert-Koch-Instituts (RKI), in denen die Zahlen der Neuinfektionen, der Genesenen und der Verstorbenen auf dem aktuellen Stand und im Verlauf aufgezeigt werden ⁵.

2.1.3. Das Virus

Das Corona-Virus SARS-CoV-2 ist ein umhülltes Ribonukleinsäure-Virus (RNA-Virus) mit Zugehörigkeit zu den Betacoronaviren ⁶. Eine Ansteckung erfolgt vornehmlich über das Einatmen von Tröpfchen und Aerosolen aus virushaltigen Sekreten der oberen Atemwege, wobei sich Aerosole im Gegensatz zu größeren Tröpfchen in der Luft halten und weit im Raum verbreiten können. Andere Übertragungswege, beispielsweise über kontaminierte Flächen oder diaplazentar, sind zusätzlich denkbar und möglich ⁷. Das Virus kann nach dem Eindringen in die Wirtszelle eine Reihe von Symptomen auslösen: als für das Corona-Virus beschriebene typische Symptome sind dabei Husten, Schnupfen, Fieber und Geruchs- und/oder Geschmacksstörungen ⁷. Derweil es vor allem bei jüngeren Erkrankten überwiegend asymptomatische und milde Infektionsverläufe gibt, kann es besonders bei älteren und vorerkrankten Infizierten auch zu akuten, schweren Verläufen mit Pneumonie, Herz-Kreislauf-Problemen bis hin zum Tod kommen ⁸.

Inzwischen wurden aber auch länger dauernde Verläufe und Folgen einer Infektion mit dem Virus beobachtet, die häufig als „post-COVID-“ oder „long-COVID-Syndrom“ bezeichnet werden. Eine vorläufige Definition der WHO beschreibt das post-COVID-Syndrom zum Beispiel als Persistenz von Symptomen über mindestens zwei Monate, die in der Regel 3 Monate nach Symptombeginn einer SARS-CoV-2-Infektion auftreten ⁹. Zu den typischen

Symptomen zählen nach der WHO Kurzatmigkeit, Müdigkeit/Erschöpfung und Konzentrationsschwierigkeiten ⁹.

2.1.4. Die Diagnostik

Als molekulare diagnostische Mittel fungieren die [real-time]-Polymerase-Chain-Reaction-Tests ([rt]-PCR), Antigen-Tests und Antikörper-Tests. Während PCR- und Antigen-Tests zum Nachweis eines akuten Infektionsgeschehens dienen, werden Antikörper-Tests genutzt, um stattgehabte Infektionen zu überprüfen ¹⁰. Auf Grund der geringeren Sensitivität des Antigen-Tests gilt die PCR als Goldstandard in der Diagnostik ^{10,11}.

2.1.5. Therapie und Impfprävention

Zur Therapie stehen derzeit abhängig von Schwere und Ausmaß der Symptome supportive Maßnahmen – von rein symptomatischer Therapie, zum Beispiel über fiebersenkende Medikamente wie Paracetamol, bis hin zu invasiven Verfahren zur Beatmung und Oxygenierung (beispielsweise Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)) reichend – zur Verfügung ^{8,11}. Darüber hinaus haben sich im Laufe der Pandemie zum einen bekannte Medikamente hinsichtlich ihres Nutzens in der Therapie von COVID-Erkrankungen bewährt: Dazu zählt beispielsweise die Gabe von Dexamethason bei hospitalisierten Patienten mit Sauerstoffbedarf ¹¹. Zum anderen wurden neue Arzneimittel entwickelt, deren Nutzen aktuell aber noch nicht abschließend bestimmt werden konnte. Darunter findet sich zum Beispiel „Molnupiravir“ – auch „Lagevrio“ genannt –, das bisher nur eine eingeschränkte Empfehlung, aber noch keine offizielle Zulassung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) erhalten hat ^{11,12}. Ein weiteres Medikament, genannt „Paxlovid“ (Wirkstoff: PF-07321332 plus Ritonavir), hat dagegen von der EMA am 28.01.2022 die Zulassung zur Anwendung bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere/tödliche Verläufe erhalten, da die Einnahme des Medikamentes eben dieses Risiko bedeutend zu senken scheint ¹³. Weitere pharmazeutische Therapien befinden sich in der Entwicklung.

Zusätzlich wurden und werden seit dem 26.12.2020 verschiedene Impfstoffe, die schwere Verläufe einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus verringern bzw. verhindern können, an die Bevölkerung verimpft ^{7,14}. Deren Auffrischung wird seitens der Ständigen Impfkommission (STIKO) in Deutschland in bestimmten Zeitintervallen (nach Vervollständigung der Grundimmunisierung/Booster-Impfung) empfohlen ^{14,15}.

2.2. Ziele und Fragestellungen der Arbeit

2.2.1. Ziele der Arbeit

Das Bestimmen und Beobachten der Sterblichkeit durch das Virus ist wichtig, um die Dynamik und die Auswirkungen der Pandemie besser verstehen und gegebenenfalls die Wirksamkeit von Präventionsmaßnahmen untersuchen zu können^{16,17}. Aktuell finden unter anderem Kennzahlen wie die (7-Tage-)Inzidenz, die Hospitalisierungsraten, der sogenannte R-Wert oder auch die Aus-/Belastung des Gesundheitswesens⁴ Anwendung zur Einschätzung des Pandemiegeschehens und der Steuerung von Gegen- und Präventionsmaßnahmen, ein Beispiel dafür ist der Lagebericht des RKIs⁵.

Durch diese Kennzahlen kann jedoch nicht zwischen ‚an‘ und ‚mit‘ dem Virus gestorbenen Patienten unterschieden werden und sie erlauben somit weder eine Aussage über *Kausalitätsketten* zwischen Infektion und Tod noch eine Aussage darüber, ob es einen relevanten Einfluss auf die Mortalität *durch* SARS-COV-2/COVID-19 gibt. Zusätzlich sind Angaben über die Aus- und Belastung des Gesundheitswesens nicht objektiviert, da es keine adäquaten Referenzwerte aus Vorjahren gibt, die als Maßstab für solche Messgrößen dienen könnten. Gleichzeitig lassen derzeitige Berechnungen Dunkelziffer-Informationen sowohl jener Infizierten außer Acht, die an dem Virus verstorben, aber nicht darauf getestet wurden, als auch Infizierter, die z.B. auf Grund asymptomatischer Verläufe nicht *durch* sondern *mit* dem Virus verstorben sind und als infiziert detektiert wurden. Die Konsequenz daraus ist, dass es sowohl zu einer potentiellen Über- als auch Unterschätzung der Sterblichkeit infolge der Pandemie kommen kann.

Ziele dieser Dissertation sind während der Pandemie aktuelle Auswertungen der Sterbefallzahlen für Deutschland und seine Bundesländer (BL) im Jahr 2020 vorzulegen und statistische Auswertungen um den Aspekt der Mortalität zu ergänzen. Hierfür können standardisierte Mortalitätsratios (engl. Standardized Mortality Ratios, SMRs), also Vergleiche der Sterbefallzahlen während der Pandemie mit jenen der Vorjahre, herangezogen werden¹⁷.

2.2.2. Fragestellungen

Die Zahl der Todesfälle im Jahr 2020 soll für verschiedene Alters- und Geschlechterkategorien (Alter: <65Jahre (0-65), ≥65Jahre (65plus), total (t); Geschlecht/Sex: männlich (m), weiblich (w), total (t)) in ein Verhältnis zu den Todesfällen der Vorjahre gesetzt werden. Durch den Vergleich von Mortalitätsraten während der Pandemie mit den Fallzahlen der Vorjahre, soll es ermöglicht werden, eine angemessene Einschätzung einer Übersterblichkeit (Exzess-Mortalität) im zeitlichen Zusammenhang mit dem SARS-CoV-2-Virus zu erhalten.

Die Arbeit fokussiert sich dabei auf zwei Kernfragen:

1. Gibt es signifikante Veränderungen der SMR in **Deutschland und seinen Bundesländern** im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie im Jahr 2020 im Vergleich zu entsprechenden Zeiträumen in den Jahren 2016-2019?
2. Gibt es signifikante Unterschiede der SMR in **Deutschland und seinen Bundesländern** zwischen **Männern und Frauen** und in **verschiedenen Alterskategorien** im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie im Jahr 2020 im Vergleich zu entsprechenden Zeiträumen in den Jahren 2016-2019?

3. Material und Methoden

3.1. Daten des Statistischen Bundesamtes

Für Deutschland werden Daten des statistischen Bundesamtes ¹⁸, die am 29. Januar 2021 publiziert wurden und Sterbefallzahlen für das gesamte Jahr 2020 beinhalten, genutzt. Für den Vergleich zu vorangegangenen Jahren werden Daten für den Zeitraum 2016 bis einschließlich 2019 mit der gleichen Auflösung herangezogen, die ebenfalls vom statistischen Bundesamt öffentlich zu Verfügung gestellt werden ¹⁸. Diese Daten, die alle Todesursachen („all-cause“-Mortalität) berücksichtigen und einschließen, werden für das gesamte Land und seine 16 BL im Einzelnen jeweils für die Alterskategorien ‚0-65‘, ‚65plus‘, sowie ‚total‘ (siehe 2.2.2.) und für die Geschlechterkategorien ‚männlich‘, ‚weiblich‘ und ‚total‘ (siehe 2.2.2.) analysiert.

Entsprechend der oben genannten Einteilungen werden die Sterbefallzahlen zusätzlich für Wochen, Monate und das gesamte Jahr 2020 berechnet, um den zeitlichen Verlauf der Mortalität in Deutschland zu untersuchen und sichtbar zu machen. Offiziellen Definitionen folgend, decken die Wochenstatistik den Zeitraum der 1. bis zur 52. Kalenderwoche (KW), 30.12.2019 bis zum 27.12.2020, und die Monatsstatistik den Zeitraum von Januar bis Dezember 2020, 01.01.2020 bis zum 31.12.2020, ab.

3.2. Vereinfachte Standardisierte Mortalitätsratios (SMRs)

Für die Analyse werden aus den gegebenen Daten standardisierte Mortalitätsratios (engl. standardized mortality ratios, SMR) mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) berechnet, die als Verhältnis von *beobachteter* Todesfallzahl zu *erwarteter* Todesfallzahl definiert sind. Dabei entsprechen die *beobachteten* Zahlen den Todesfallzahlen pro Woche, Monat oder Jahr 2020 und die *erwarteten* Zahlen den durchschnittlichen Todesfallzahlen aus den Vorjahren 2016 – 2019. Das Jahr 2020 ist das Indexjahr, die Jahre 2016 – 2019 dienen als Referenzjahre.

Für die Berechnungen wird die Annahme zu Grunde gelegt, dass die Verteilung der Fallzahlen des Jahres 2020 einer Poisson-Distribution folgen ^{19,20}. Zur Berechnung der erwarteten Sterbefallzahlen wird von zwei mathematischen Ansatzpunkten ausgegangen. Basierend auf der Annahme einer Normalverteilung (NV) wird als Referenzwert das arithmetische Mittel der Sterbefallzahlen aus den Jahren 2016 – 2019 sowie das entsprechende Konfidenzintervall

gebildet. Während Todesfallzahlen nach unten mit der Fallzahl gleich null begrenzt sind, gibt es nach oben hin einen deutlich größeren Spielraum, dessen maximaler Wert der Gesamtheit der Bevölkerung entspricht. Daher wurde basierend auf der rechtsschiefen Verteilung der Todesfallzahlen ergänzend zu der Normalverteilung und dem arithmetischen Mittel eine lognormale Verteilung (LNV) und daraus wiederum ein geometrisches Mittel der Vorjahre 2016 – 2019 als Referenz gebildet. Zusätzlich werden zufällige Schwankungen, die sowohl innerhalb eines jeden der Referenzjahre, aber auch zwischen den Referenzjahren selbst auftreten, miteinkalkuliert und somit erweiterte 95%-Konfidenzintervalle errechnet ²¹, um den Effekt von „natürlich“ und auch ohne den Einfluss einer Pandemie auftretenden Schwankungen der Sterbefallzahlen innerhalb eines oder mehrere Jahre zu berücksichtigen. Zum Hintergrund dieser Vorgehensweise: Würde man das Indexjahr 2020 allein mit einem Referenzjahr vergleichen, also z.B. 2019, so müsste man nur die zufälligen Schwankungen um den Mittelwert berücksichtigen. Der Ansatz in dieser Dissertation soll dies verbessern, denn es gibt keinen sicheren Grund, weshalb genau das Jahr 2019 eine maximal angemessene Referenz bieten sollte. Es wurden daher – in Übereinstimmung mit Vorschlägen des Statistischen Bundesamtes ²²– die Jahre 2016 bis 2019 als Referenz genutzt. Tatsächlich gibt es nicht nur die Schwankung *um* den Jahres- oder Monats- oder Wochenmittelwert, sondern auch Schwankungen *der* Mittelwerte von Jahr zu Jahr, also unterscheidet sich z.B. der Jahresmittelwert in den Referenzjahren 2016 bis 2019 selbst. Mit dem Vorgehen in dieser Dissertation wird also diese Schwankung (Varianz) *der* Mittelwerte in den vorliegenden Rechnungen zusätzlich zu den Schwankungen *um die* Mittelwerte berücksichtigt.

In der Regel erfolgt die Berechnung von indirekt standardisierten Mortalitätsberechnungen für hoch aufgelöste Alterskategorien in 1- bis 5-Jahres-Gruppen ^{19,20}. Da die Sterbefallzahlen in dem hier genutzten Datensatz nur in zwei Alterskategorien unterteilt wurden (<65 Jahre und ≥65 Jahre), konnte nur eine vereinfachte Berechnung der SMR erfolgen. Zusätzlich waren zum Zeitpunkt der Berechnung keine konkreten Daten für die Altersstruktur der deutschen Bevölkerung über den 31. Dezember 2019 hinaus verfügbar, sodass die Standardisierung auch dahingehend vereinfacht werden musste. Es ist möglich, dass sich die Alters- und Geschlechtsstrukturen in Deutschland in den letzten 5 Jahren verändert haben könnten, wodurch die Ergebnisse der obigen Berechnungen verzerrt oder beeinflusst werden mögen ²³. Doch selbst unter solchen Voraussetzungen lassen sich zeitliche und geographische Verläufe innerhalb des Jahres 2020 unter dem Einfluss der Pandemie miteinander vergleichen, da alle Berechnungen gleichermaßen davon betroffen sind oder wären ²³.

Die Auswertung erfolgt mit Stata 14. P-Werte, die <0,05 waren, wurden als statistisch signifikant definiert.

3.3. Heatmaps

Heatmaps visualisieren quantitative Ergebnisse beider mathematischen Ansatzpunkte (LNV und NV) für alle Alters- und Geschlechtskombinationen sowie für jedes Bundesland.

Um die Heatmaps erstellen zu können, war es notwendig Grenzbereiche der SMR zu definieren und bestimmten Farben zuzuordnen. Diese Grenzbereiche sowie entsprechende Farben wurden wie folgt zugeordnet:

SMR <1 und 95%-KI schließt die 1 aus	dunkelgrün
SMR <0,99 und 95%-KI schließt die 1 ein	hellgrün
SMR =0,99-1,01 und 95%-KI schließt die 1 ein	gelb
SMR >1,01 und 95%-KI schließt die 1 ein	hellrot
SMR >1 und 95%-KI schließt die 1 aus	dunkelrot

Jedem Wert konnte damit entsprechend der oben genannten Grenzsetzungen eine Farbe zugeordnet werden. Gleichzeitig wurden Pfeile zugeordnet, die anzeigen, ob und wie sich die SMR im Vergleich zum Vormonat oder zur Vorwoche veränderte (nach oben deutend = steigend, nach unten deutend = fallend oder horizontal = gleichbleibend). Sowohl Farben als auch Pfeile wurden dann für jede BL/Alter/Geschlechts-Kombination in einer Tabelle in chronologischer Reihenfolge der Kalenderwochen- und Monate zusammengeführt.

4. Ergebnisse

4.1. Welle 1 und 2

Während des Jahres 2020 haben sowohl Deutschland im Gesamten als auch die einzelnen Bundesländer signifikante Anstiege der Sterblichkeit verzeichnet. Während die SMR basierend auf monatlichen LNV-Berechnungen in Deutschland über das Jahr 2020 gemittelt bei 1,05 (95%-KI: 1,03-1,07) liegt und damit signifikant erhöht ist, variieren die SMR innerhalb der Bundesländer deutlich. Vier BL (Bremen, Saarland, Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein) zeigen für alle Alters- und Geschlechtskategorien zusammen keine statistisch signifikanten Anstiege der Mortalität. Im Gegensatz dazu hat Sachsen mit einer SMR von 1,13 (95%-KI: 1,11-1,16) den höchsten Mortalitätsanstieg im Jahr 2020.

In Tabelle 1 werden zusätzlich zu den Jahreswerten noch die Monate mit der maximalen SMR aufgeführt. Sowohl für Deutschland als auch alle 16 BL gibt es im Jahr 2020 Monate mit statistisch signifikant erhöhten SMR. 14 der 16 BL wie auch Deutschland (SMR= 1,29, 95%-KI: 1,27-1,32) erreichen die maximale SMR im Dezember.

Tabelle 1 SMR (mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen) für das Jahr 2020 für Deutschland und seine 16 Bundesländer sind in absteigender Reihenfolge aufgeführt. Für jedes BL ist zusätzlich der Monat mit der höchsten SMR mit entsprechenden KI aufgeführt. Alle Zahlen basieren auf LNV-Berechnungen (geometrisches Mittel) für die Gesamtbevölkerung (Männer und Frauen sowie alle Altersklassen).

BL	SMR Jan-Dez	95%-KI	höchste SMR	95%-KI	Monat
Sachsen	1,13	1,11 - 1,16	2,03	1,96 - 2,1	12
Brandenburg	1,1	1,07 - 1,13	1,48	1,42 - 1,54	12
Bayern	1,07	1,05 - 1,09	1,33	1,28 - 1,38	12
Berlin	1,07	1,04 - 1,1	1,27	1,22 - 1,32	12
Hessen	1,06	1,03 - 1,08	1,33	1,29 - 1,37	12
Baden-Württemberg	1,06	1,03 - 1,08	1,28	1,25 - 1,32	12
Deutschland	1,05	1,03 - 1,07	1,29	1,27 - 1,32	12
Hamburg	1,04	1,01 - 1,06	1,17	1,1 - 1,24	4
Nordrhein-Westfalen	1,04	1,02 - 1,06	1,19	1,16 - 1,22	12
Rheinland-Pfalz	1,04	1,01 - 1,06	1,28	1,25 - 1,32	12
Sachsen-Anhalt	1,04	1,01 - 1,07	1,32	1,28 - 1,37	12
Thüringen	1,04	1,01 - 1,06	1,42	1,37 - 1,48	12
Niedersachsen	1,03	1,01 - 1,05	1,1	1,07 - 1,14	12
Bremen	1,03	1 - 1,06	1,2	1,09 - 1,31	8
Saarland	1,03	0,99 - 1,06	1,17	1,09 - 1,25	12
Meck-Vorpommern	1,03	0,99 - 1,07	1,11	1,06 - 1,16	12
Schleswig-Holstein	1,01	0,98 - 1,04	1,07	1,03 - 1,12	9&12 *

* gleiche SMR und KI

Die SMR-Ergebnisse sind – s. Vorabpublikationen von Teilergebnissen ^{24,25} - mit zwei Phasen von Exzess-Mortalitäten im Zusammenhang mit der SARS-CoV-2-Pandemie vereinbar (Abb. 1a, c), eine im April (ca. KW 13/14) bis etwa Mai (ca. KW 20) (Welle 1) und eine von etwa Oktober (ca. KW42/43) bis Dezember (KW 52) (Welle 2). Ein weiterer Peak der SMR findet sich im Hochsommer, der jedoch zeitlich eher mit einer Hitzewelle als der Pandemie zu assoziieren ist ²⁴ und im Folgenden daher nicht als – der SARS-CoV-2/COVID-19 zugeordnete – Welle bezeichnet wird.

Vergleicht man quantitative Ergebnisse für Deutschland im Zeitverlauf von Januar bis Oktober²⁴ mit Ergebnissen für das gesamte Jahr 2020, fällt folgendes auf: Bis Oktober hat Deutschland in der Gesamtsicht keinen signifikanten Anstieg der Mortalität verzeichnet (SMR: 1,01 (95%-KI: 0,99–1,04))²⁴, daher muss die Steigerung ins Signifikante durch den starken Einfluss im fortgeschrittenen Verlauf der zweiten Welle entstanden sein.

4.1.1. Nach Alter

Die Altersgruppe der unter 65-Jährigen zeigt im Jahresschnitt weder für Deutschland (SMR: 1,00, 95%-KI: 0,98-1,01) noch für die einzelnen Bundesländer signifikante Erhöhungen der SMR (Minimum von 0,94, 95%-KI: 0,90-0,97 in Thüringen, bis Maximum von 1,07, 95%-KI: 0,99-1,15 in Bremen). Die SMR der jüngeren Bevölkerung liegen in nahezu jedem Bundesland unterhalb der SMR der Gesamtbevölkerung. Die einzige Ausnahme bildet Bremen mit einem Mortalitätsverhältnis von 1,03 (95%-KI: 1,00-1,06) für die Gesamtbevölkerung und 1,07 (95%-KI: 0,99-1,15) für die unter 65-Jährigen, dem Höchstwert in dieser Altersklasse. 7 von 16 BL haben Monate mit statistisch signifikant erhöhten SMR. 4 dieser 7 BL, genau wie Deutschland (SMR=1,06, 95%-KI: 1,03-1,09), erreichen ihre maximale SMR in dieser Altersgruppe im Dezember.

Hingegen ähneln die SMR der über 65-Jährigen eher den Werten der Gesamtbevölkerung, wengleich die ältere Bevölkerung in einigen Bundesländern (Ausnahmen davon: Hamburg, Rheinland-Pfalz, Bremen und Schleswig-Holstein) größere Anstiege der SMR als der Durchschnitt aller Alterskategorien aufweist. In diesem älteren Bevölkerungsanteil liegt Deutschland bei einer Jahres-SMR von 1,06 (95%-KI: 1,04-1,09) und damit höher als die Jahres-SMR der Gesamtbevölkerung, während die gleichen vier BL keine signifikanten Erhöhungen haben (Bremen, Saarland, Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein), die auch in der Gesamtbevölkerung keine signifikanten Anstiege der SMR aufweisen. Sachsen liegt hier mit einer Steigerung der Mortalität um 16% (SMR: 1,16, 95%-KI: 1,12-1,19) wiederum an erster Stelle. Bei der Betrachtung der maximalen Werte finden sich für Deutschland und alle 16 BL im Jahr 2020 Monate mit statistisch signifikant erhöhten SMR. 13 von 16 BL erreichten die maximale SMR im Dezember. Auch Deutschland erreichte im Dezember mit einer SMR von 1,33 (95%-KI: 1,30-1,36) seinen Höchstwert.

Tabelle 2 Gegenüberstellung der SMR für das Jahr 2020 für die 3 Alterskategorien basierend auf monatlichen LNV-Berechnungen.

„BL“	Alter	0-65		65plus		Total	
		SMR	95%-KI	SMR	95%-KI	SMR	95%-KI
Deutschland		1	0,98 - 1,01	1,06	1,04 - 1,09	1,05	1,03 - 1,07
Schleswig-Holstein		0,98	0,94 - 1,02	1,01	0,99 - 1,05	1,01	0,98 - 1,04
Hamburg		1	0,96 - 1,05	1,04	1,011 - ,07	1,04	1,01 - 1,06
Niedersachsen		0,99	0,97 - 1,02	1,04	1,02 - 1,06	1,03	1,01 - 1,05
Bremen		1,07	0,99 - 1,15	1,03	0,99 - 1,06	1,03	1 - 1,06
Nordrhein-Westfalen		1	0,98 - 1,02	1,05	1,02 - 1,07	1,04	1,02 - 1,06
Hessen		1,02	1 - 1,04	1,06	1,04 - 1,09	1,06	1,03 - 1,08
Rheinland-Pfalz		1,01	0,98 - 1,04	1,04	1,02 - 1,07	1,04	1,01 - 1,06
Baden-Württemberg		0,99	0,97 - 1,01	1,07	1,04 - 1,09	1,06	1,03 - 1,08
Bayern		1,02	1 - 1,04	1,08	1,05 - 1,11	1,07	1,05 - 1,09
Saarland		0,95	0,9 - 1	1,04	1 - 1,08	1,03	0,99 - 1,06
Berlin		1,03	0,99 - 1,06	1,08	1,05 - 1,11	1,07	1,04 - 1,1
Brandenburg		1,01	0,97 - 1,05	1,12	1,09 - 1,16	1,1	1,07 - 1,13
Meckl.-Vorpommern		0,99	0,95 - 1,03	1,04	1 - 1,08	1,03	0,99 - 1,07
Sachsen		0,99	0,95 - 1,02	1,16	1,12 - 1,19	1,13	1,11 - 1,16
Sachsen-Anhalt		0,96	0,93 - 1	1,05	1,02 - 1,09	1,04	1,01 - 1,07
Thüringen		0,94	0,9 - 0,97	1,05	1,02 - 1,09	1,04	1,01 - 1,06

4.1.2. Nach Geschlecht

In allen Alterskategorien (0-65, 65plus und total) verzeichnet die männliche Bevölkerung Deutschlands höhere SMR verglichen mit der weiblichen Bevölkerung. Dies gilt sowohl für die durchschnittliche Jahres-SMR als auch für die maximalen Monatswerte. 14 von 17 „BL“ (16 BL plus Deutschland) haben im Jahr 2020 für die gesamte männliche Bevölkerung signifikante Mortalitätsanstiege und in allen Bundesländern signifikante Maximalwerte auf monatlicher Basis (Tab. 3a, b). Bis auf Hamburg, Niedersachsen und Bremen liegen alle Maxima im November oder Dezember (Tab. 3b). Bei den Frauen hat die Hälfte der Bundesländer signifikant erhöhte SMR-Werte für 2020 und ebenfalls in allen Bundesländern signifikante Maxima, von denen wiederum 12 von 17 „BL“ (16 BL plus Deutschland) im Dezember auftreten (Tab. 3b).

Am größten ist die Differenz der Jahreswerte in Deutschland für über 65-Jährige mit statistisch signifikanten SMRs von 1,08 (95-KI: 1,05-1,11) für Männer und 1,04 (95%-KI: 1,02-1,07) für

Frauen. Auf Länder-Ebene zeigen nur 3 BL (Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein und Bremen) für Männer statistisch nicht signifikante Veränderungen der SMR, während das gleiche für 8 BL in der weiblichen, älteren Bevölkerung gilt (Tab. 3a). Die Höchstwerte sind wiederum sowohl für Frauen als auch für Männer in allen Bundesländern signifikant und konzentrieren sich überwiegend auf den Dezember.

Keine signifikanten Mortalitätsratios zeigt Deutschlands jüngere Bevölkerungsgruppe im Jahresmittel, weder für Frauen (0,98, 95%-KI: 0,97-1,00) noch für Männer (1,01, 95%-KI: 0,99-1,02) (Tab. 3a). Jedoch zeigen junge Männer im Dezember einen signifikanten Maximalwert (1,09, 95%-KI: 1,05-1,12), während junge Frauen auch an ihrem Maximum keinen bemerkenswerten Anstieg vorweisen (1,01, 95%-KI: 0,97-1,04). Nur 3 BL (Bremen, Berlin, Bayern) im Jahresschnitt und 9 BL bei Betrachtung der monatlichen Maxima verzeichnen bei den jungen Männern und kein Bundesland im Jahresschnitt und 3 BL (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg und Sachsen) bei Betrachtung der monatlichen Maxima der jungen Frauen signifikante SMR-Erhöhungen.

Tabelle 3 Geschlechterspezifische SMR für Deutschland und seine Bundesländer für das Jahr 2020 basierend auf monatlichen LNV-Berechnungen.

a) Gegenüberstellung der geschlechterspezifischen Jahres-SMR für die 0-65-jährige und ≥65-jährige Bevölkerung

BL	Geschlecht	Männer				Frauen			
	Alter	0-65		65plus		0-65		65plus	
		SMR	95%-KI	SMR	95%-KI	SMR	95%-KI	SMR	95%-KI
Deutschland		1,01	0,99 - 1,02	1,08	1,05 - 1,11	0,98	0,97 - 1	1,04	1,02 - 1,07
Schleswig-Holstein		0,98	0,93 - 1,02	1,04	1 - 1,07	0,99	0,94 - 1,04	1	0,97 - 1,03
Hamburg		1,02	0,96 - 1,08	1,06	1,01 - 1,1	0,98	0,92 - 1,04	1,03	1 - 1,06
Niedersachsen		1,01	0,98 - 1,04	1,06	1,03 - 1,09	0,96	0,93 - 0,98	1,02	1 - 1,04
Bremen		1,09	1,01 - 1,18	1,03	0,99 - 1,08	1,03	0,9 - 1,17	1,02	0,98 - 1,06
Nordrhein-Westfalen		1	0,98 - 1,03	1,06	1,04 - 1,09	0,99	0,97 - 1,02	1,03	1,01 - 1,05
Hessen		1,03	1 - 1,06	1,08	1,05 - 1,11	1	0,96 - 1,03	1,05	1,03 - 1,07
Rheinland-Pfalz		1,01	0,96 - 1,05	1,06	1,03 - 1,09	1,02	0,98 - 1,06	1,03	1,01 - 1,06
Baden-Württemberg		1,01	0,98 - 1,03	1,08	1,05 - 1,12	0,95	0,92 - 0,98	1,05	1,03 - 1,08
Bayern		1,03	1,01 - 1,05	1,1	1,071 - ,13	1,01	0,98 - 1,05	1,06	1,03 - 1,09
Saarland		0,95	0,89 - 1,02	1,08	1,03 - 1,13	0,95	0,88 - 1,04	1,01	0,97 - 1,05
Berlin		1,06	1,02 - 1,1	1,1	1,06 - 1,14	0,98	0,92 - 1,03	1,06	1,03 - 1,09
Brandenburg		1,03	0,98 - 1,07	1,16	1,11 - 1,21	0,98	0,93 - 1,04	1,09	1,05 - 1,13
Mecklenburg-Vorpommern		0,97	0,92 - 1,01	1,05	0,99 - 1,1	1,05	0,98 - 1,12	1,04	0,99 - 1,08
Sachsen		1	0,96 - 1,03	1,19	1,15 - 1,23	0,97	0,92 - 1,01	1,13	1,1 - 1,16
Sachsen-Anhalt		0,97	0,92 - 1,01	1,07	1,03 - 1,12	0,96	0,91 - 1,02	1,03	1 - 1,07
Thüringen		0,95	0,9 - 1	1,09	1,05 - 1,14	0,91	0,86 - 0,97	1,02	0,99 - 1,06

b) Gegenüberstellung der geschlechterspezifischen Jahres-SMR für die gesamte Bevölkerung, sowie der Monat („Monat max“), für den die maximale SMR („SMR max“ mit erweitertem 95%-Konfidenzintervall: „95%-KI max“) berechnet wurde.

BL	Geschlecht	Männer					Frauen				
		SMR	95%-KI	SMR max	95%-KI max	Monat max	SMR	95%-KI	SMR max	95%-KI max	Monat max
Deutschland		1,07	1,05 - 1,09	1,3	1,28 - 1,33	12	1,04	1,02 - 1,06	1,28	1,25 - 1,31	12
Schleswig-Holstein		1,02	0,99 - 1,06	1,09	1,03 - 1,16	12	1	0,97 - 1,02	1,09	1,02 - 1,17	9
Hamburg		1,05	1,01 - 1,08	1,21	1,11 - 1,32	8	1,02	0,99 - 1,05	1,19	1,09 - 1,29	4
Niedersachsen		1,05	1,03 - 1,07	1,11	1,04 - 1,18	8	1,01	0,99 - 1,03	1,1	1,06 - 1,14	12
Bremen		1,05	1 - 1,09	1,21	1,04 - 1,41	4	1,02	0,98 - 1,06	1,25	1,09 - 1,43	8
Nordrhein-Westfalen		1,05	1,03 - 1,07	1,2	1,17 - 1,23	12	1,03	1,01 - 1,05	1,18	1,14 - 1,22	12
Hessen		1,07	1,04 - 1,1	1,37	1,32 - 1,42	12	1,04	1,02 - 1,06	1,28	1,24 - 1,34	12
Rheinland-Pfalz		1,05	1,02 - 1,08	1,24	1,19 - 1,29	12	1,03	1,01 - 1,05	1,33	1,28 - 1,38	12
Baden-Württemberg		1,07	1,05 - 1,09	1,3	1,26 - 1,35	12	1,04	1,02 - 1,07	1,26	1,22 - 1,31	12
Bayern		1,09	1,07 - 1,11	1,35	1,3 - 1,41	12	1,06	1,04 - 1,08	1,31	1,25 - 1,37	12
Saarland		1,06	1,01 - 1,1	1,23	1,12 - 1,36	11	1	0,97 - 1,04	1,13	1,04 - 1,22	12
Berlin		1,09	1,06 - 1,12	1,29	1,22 - 1,36	12	1,05	1,02 - 1,08	1,25	1,19 - 1,32	12
Brandenburg		1,13	1,09 - 1,17	1,48	1,4 - 1,56	12	1,08	1,05 - 1,11	1,48	1,41 - 1,55	12
Meckl.-Vorpommern		1,02	0,99 - 1,06	1,12	1,04 - 1,21	11	1,04	1 - 1,08	1,13	1,04 - 1,24	9
Sachsen		1,15	1,12 - 1,18	2,04	1,97 - 2,11	12	1,12	1,09 - 1,15	2,02	1,91 - 2,14	12
Sachsen-Anhalt		1,05	1,02 - 1,09	1,33	1,26 - 1,39	12	1,02	1 - 1,06	1,31	1,25 - 1,38	12
Thüringen		1,06	1,04 - 1,09	1,48	1,4 - 1,56	12	1,01	0,98 - 1,04	1,37	1,31 - 1,45	12

4.1.3. Heatmaps

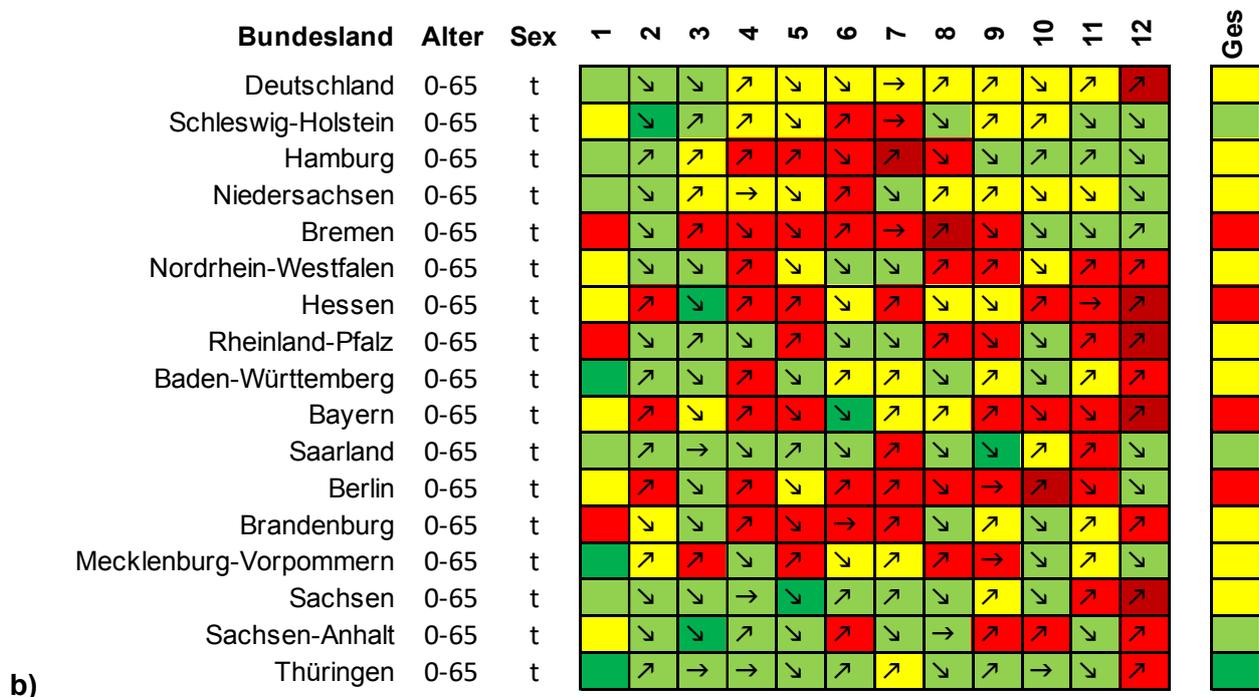
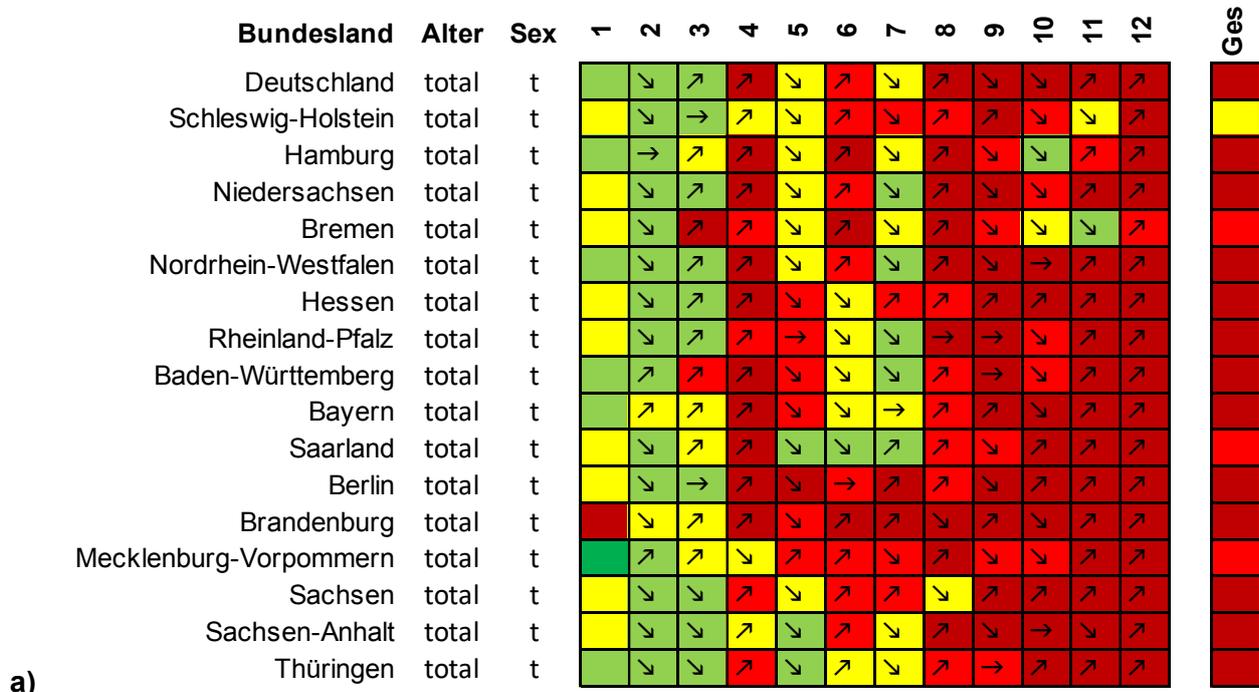
Heatmaps der LNV und NV-Berechnungen sind bei visueller Betrachtung nahezu deckungsgleich. Daher wird im Folgenden ausschließlich Bezug auf die LNV-Daten genommen.

Betrachtet man die Heatmaps auf monatlicher Basis für die Gesamtbevölkerung (Abb. 1a), fällt auf, dass signifikante Sterblichkeits-Veränderungen (sowohl Zunahmen als auch Abnahmen) in den ersten drei Monaten des Jahres lediglich vereinzelt auftreten. Klare Verdichtungen signifikant erhöhter SMRs sind hingegen im April, in Teilen im Juni und ab August bis zum Ende des Jahres für beide Geschlechter getrennt, wie auch zusammen, in den Kategorien 65plus und total (Abb. 1a sei hier beispielhaft gezeigt, weitere im Anhang 1, 2 (S.53-54)), nicht aber in der Heatmap für unter 65-Jährige zu erkennen (Abb. 1b). Für die jüngere Bevölkerung zeigen Heatmaps eher diffuse Verteilungen der SMR mit einer leichten Kumulation relevant erhöhter SMR im Dezember für Männer und beide Geschlechter zusammen, nicht aber für Frauen unter 65 Jahre.

In der höheren zeitlichen Auflösung (d.h. Wochen-Daten) können ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Bis einschließlich Kalenderwoche 11 treten in allen Alters- und Geschlechtskategorien über alle Bundesländer verteilt nur vereinzelt signifikante Veränderungen in Erscheinung (siehe Anhang 3, 4 (S.55-58)). Zwischen KW 12 und 19, um KW 33 sowie etwa ab KW 43 konzentrieren sich die signifikanten SMR-Anstiege in der älteren und der gesamten Bevölkerung (Abb. 1c, weitere siehe Anhang 3, 4 (S.55-58)), sowohl für Frauen als auch Männer (siehe Anhang 3, 4 (S.55-58)). Wie die Monats-Heatmaps zeigen auch die Wochen-Daten über das gesamte Jahr 2020 gestreute SMR-Erhöhungen (und -Absenkungen) für die jüngere Bevölkerungsgruppe.

Abbildung 1 Heatmaps für Deutschland und seine 16 Bundesländer auf der Basis von LNV-Berechnungen für das Jahr 2020. Die letzte Spalte „ges“ zeigt jeweils das Jahresmittel.

- a) Heatmap für die Gesamtbevölkerung nach Monaten (mit 1=Januar)
- b) Heatmap für die unter 65-jährige Bevölkerung nach Monaten (mit 1=Januar)
- c) Heatmap für die Gesamtbevölkerung nach Wochen (mit 1= Kalenderwoche 1, beginnend am Montag, den 30.12.2019)



4.2. Heterogenität in Bundesländern: Das Beispiel von Nordrhein-Westfalen versus Thüringen

Auf Bundesebene zeigen die SMR-Verläufe unterschiedlicher Altersklassen heterogene Muster (≥ 65 -Jährige folgen in ihrem Muster denen der Gesamtbevölkerung, während der jüngere Anteil von diesen Verläufen deutlich abweicht), aber auf regionaler Ebene zeigen die Verläufe nicht nur zwischen verschiedenen Altersklassen (Abb. 2a, c, f), sondern auch innerhalb der Altersklassen in verschiedenen Bundesländern eine große Heterogenität. Ein Beispiel dafür bilden die Wochengraphen der gesamten Bevölkerung für Nordrhein-Westfalen (NRW) und Thüringen (Abb. 2a-b). Während sich NRW und Thüringen in ihren quantitativen Ergebnissen für das gesamte Jahr gleichen (SMR= 1,04, 95%-KI: 1,02-1,06 für NRW und 1,04, 95%-KI: 1,01-1,06 für Thüringen; Tab. 1), unterscheiden sie sich sowohl in ihren quantitativen Maxima als auch in ihren Graphen-Verläufen und Heatmaps deutlich voneinander (Abb. 2a-b, Abb. 3). Bezüglich der maximalen SMR wird in Zusammenschau mit den Monatsgraphen für NRW und Thüringen zudem evident, dass die Begutachtung unterschiedlicher Auflösungen informativ sein kann. Auf der Basis von Monatsdaten gipfeln beide BL im Dezember, während in der Wochenansicht klar wird, dass Thüringen in KW 52 (SMR= 1,62, 95%-KI: 1,49-1,76) und NRW in KW 33 (SMR= 1,32, 95%-KI: 1,26-1,37) Höchstwerte der SMR erreichen. Gleichzeitig können Informationen bei zu hoher Auflösung auch „verloren“ gehen, wie bei dem visuellen Vergleich Wochen- und Monatsberechnungen der SMR für NRW dargestellt durch Wochen- und Monatsgraphen in der jungen Bevölkerungsgruppe zu erkennen ist. Während es in der Wochendarstellung quasi unmöglich ist, ein Muster zu kennen, lässt die Monatsgraphik (Abb. 2c und 2e) die zwei Gipfel im Frühjahr und Herbst sowie einen zusätzlichen Anstieg im Sommer/August sichtbar werden.

Auch die Parallelen im Verlauf der über 65-Jährigen - im Gegensatz zu den unter 65-Jährigen - werden an dem Beispiel NRW (auch für die Geschlechter getrennt – siehe Anhang 5 (S.59-63)) offensichtlich (Abb. 2a, c, f). Die Tatsache, dass die Verläufe der ≥ 65 -Jährigen mit denen der Gesamtbevölkerung nahezu identisch sind, deutet darauf hin, dass die Exzess-Mortalität hauptsächlich durch Sterbefallzahlen in der älteren Bevölkerungsgruppe getrieben wird.

Abbildung 2 Exemplarische Darstellung von SMR-Graphen (2020) basierend auf LNV-Berechnungen mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen für Nordrhein-Westfalen und Thüringen.

- a) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in NRW
- b) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Thüringen
- c) wöchentlichen SMR für die <65-jährige Bevölkerung in NRW
- d) monatliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Thüringen
- e) monatliche SMR für die <65-jährige Bevölkerung in NRW
- f) wöchentliche SMR für die ≥ 65 -jährige Bevölkerung in NRW

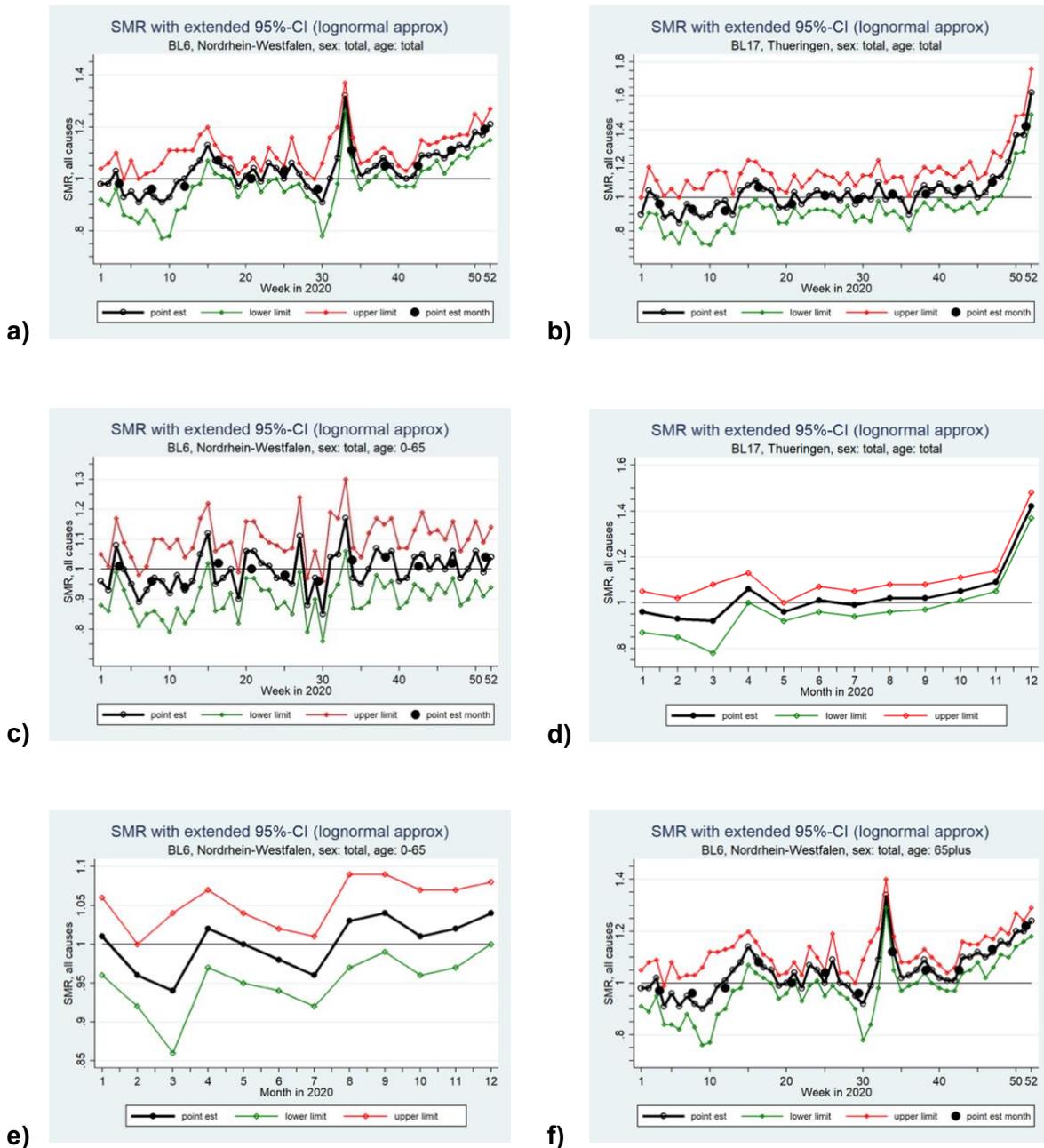
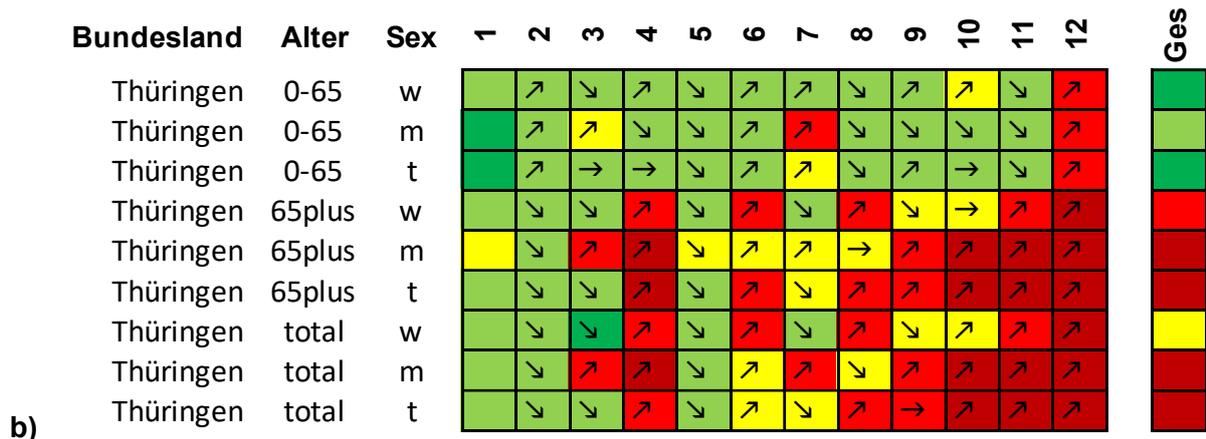
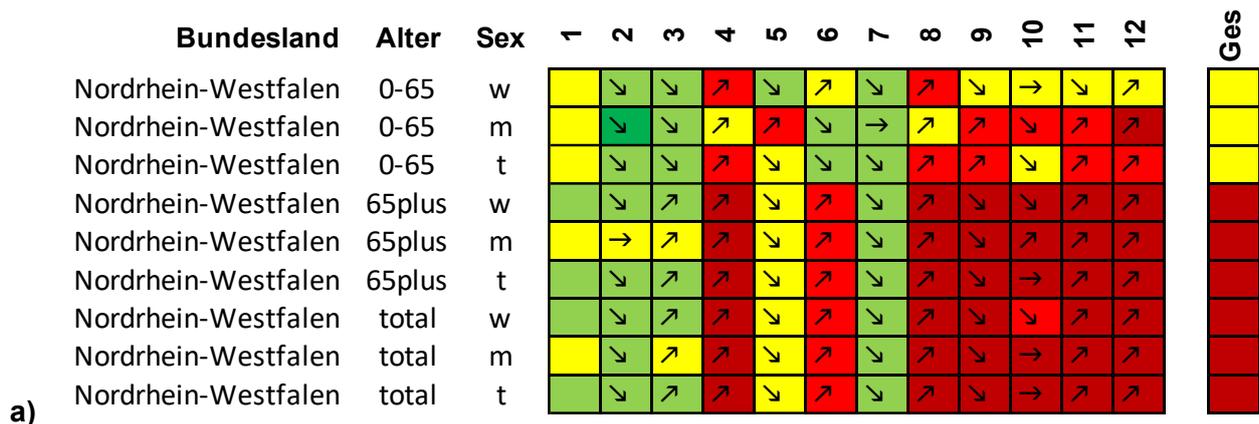


Abbildung 3 Heatmaps (2020) für alle Alters-/Geschlechtskombinationen (Alter: unter 65 Jahren (0-65), über 65 Jahre (65plus) und gesamt (total), Geschlecht: männlich (m), weiblich (w) und total (t) basierend auf Monatsdaten und LNV-Berechnungen. Die letzte Spalte „ges“ zeigt jeweils das Jahresmittel.

- a) Nordrhein-Westfalen und
- b) Thüringen



Legende: Farben

SMR <1 und 95%-KI schließt die 1 aus	dunkelgrün
SMR <0,99 und 95%-KI schließt die 1 ein	hellgrün
SMR =0,99 – 1,01 und 95%-KI schließt die 1 ein	gelb
SMR >1,01 und 95%-KI schließt die 1 ein	hellrot
SMR >1 und 95%-KI schließt die 1 aus	dunkelrot

Pfeile zeigen an, ob und wie sich die SMR im Vergleich zum Vormonat/zur Vorwoche veränderte:

- ↗ = steigend
- ↘ = fallend
- = gleichbleibend

5. Diskussion

5.1. Methodik

5.1.1. Standardisierte Mortalitätsratios (SMRs)

Die vorliegenden Mortalitätsanalysen fokussieren sich auf SMRs in Deutschland für den Zeitraum von Januar bis Dezember 2020 inklusive der Betrachtung von Bevölkerungssubgruppen, kategorisiert nach Bundesland, Alter und Geschlecht. Ein allgemeiner Vorteil der Standardisierung gegenüber nicht standardisierten Berechnungen (wie beispielsweise der Case-Fatality-Rate, absoluten Risikodifferenz oder Pro-Kopf-Todesfallzahlen), besteht darin, dass sie die SMR-Ergebnisse unabhängig von der Bevölkerungsgröße und Altersstruktur vergleichbar macht. Dadurch lassen sich die Sterblichkeitsraten mehrerer Subpopulationen mit abweichenden Bevölkerungszahlen und Altersstrukturen kontrastieren ²⁶. Konkret bedeutet das für diese Arbeit, dass die SMR der Bundesländer direkt miteinander verglichen werden können, obwohl beispielsweise Bremen weniger als eine Millionen Einwohner hat, während Berlin mehr als 3 Millionen Einwohner zählt ²⁷. Absolute Werte wären bei einem solchen Vergleich hinderlich, da man davon ausgehen müsste, dass bei höheren Einwohnerzahlen auch mehr Todesfälle auftreten würden; durch die Standardisierung kann dieses Vergleichs-Problem umgangen werden.

Darüber hinaus besteht bei den hier vorliegenden Berechnungen ein Vorteil darin, dass sie auf der Verwendung von „all-cause“-Mortalität beruhen. Daraus resultiert, dass nicht COVID-19 „zugeordnete“ oder nicht getestete Todesfälle dennoch in die Statistik einfließen und eine potentielle Fehleinschätzung der Sterblichkeit vermindert wird. Dies ist besonders für die Anfangsphase der Pandemie von Bedeutung, in der es nur unzureichende Testkapazitäten gab und daher eine relativ hohe Dunkelziffer an COVID-19-„Test-positiven“ Todesfällen wahrscheinlich war ²⁶. Des Weiteren können durch den Einbezug aller Todesursachen auch möglicherweise maskierte Effekte der Pandemie auf die Sterblichkeit berücksichtigt werden. Ein Beispiel dafür ist, dass es durch die Auslastung des – und einen eingeschränkten Zugang zum – Gesundheitswesen zusätzliche Todesfälle gegeben haben könnte ²⁸, die bei Berechnungen mit todesursachen-spezifischen Zahlen außer Acht gelassen worden wären. Gegen die Verwendung der „all-cause“-Mortalität ließe sich argumentieren, dass u.a. durch Präventions- und Gegenmaßnahmen andere Todesursachen (wie zum Beispiel Verkehrsunfälle) zurückgehen könnten und gleichzeitig Todesfälle, die eigentlich nicht mit der Infektion mit dem Corona-Virus zusammenhängen, dennoch in die Statistik einfließen. Dagegen wäre aber genau das Gegenteil bei der Verwendung von ursachenspezifischen Daten der Fall. Das Einbeziehen von ausgewählten Todesursachen könnte zu enormen Fehleinschätzungen der Sterblichkeit führen. Durch die Verwendung aller Todesursachen werden nicht nur die Todesfälle, die im direkten Zusammenhang mit der Infektion verstorben sind, sondern auch Todesfälle berücksichtigt, die auf indirektem Weg, oder bisher ätiologisch

unerkannt mit der Pandemie zusammenhängen. Denn wie eine Studie in den USA gezeigt hat, sind nicht nur die Todesfallzahlen für respiratorische (o.ä.) Erkrankungen während der Pandemie angestiegen, sondern auch andere Todesursachen wie Diabeteserkrankungen oder Alzheimererkrankungen verzeichnen erhöhte Todesfallzahlen ²⁹. Zusätzlich dazu kann Angst vor Ansteckungsgefahr oder der schlechtere Zugang zu medizinischer Versorgung (z.B. auf Grund fehlender Kapazitäten) zu weiteren Effekten bezüglich der Sterblichkeit führen ^{28,30}. Nach Abwägung der Argumente scheint es daher im Rahmen von Pan- und Epidemien allgemein und für die vorliegende Arbeit im Speziellen zielführend, „all-cause“-Mortalität für SMR-Analysen zu verwenden, um alle Effekte der Pandemie selbst, aber auch gewünschte wie ungewünschte Wirkungen der Präventions- und Gegenmaßnahmen im Hinblick auf die Übersterblichkeit berücksichtigen zu können ¹⁷. Nichtsdestotrotz stellen ursachenspezifische SMR-Berechnungen wichtige Ergänzungen zu „all-cause“-Berechnungen dar, da sie wie in der oben aufgeführten Studie aus den USA verdeutlichen können, dass die Pandemie auch einen Einfluss auf Todesfälle haben kann, die nicht in einem offensichtlichen und/oder direktem Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion stehen.

Die Verlässlichkeit der Ergebnisse wurde durch die Berechnungen der SMR basierend auf zwei verschiedenen mathematischen Ansatzpunkten (LNV und NV) gezeigt, da beide Methoden gut miteinander korrelierende Ergebnisse geliefert haben. Die erweiterten Konfidenzintervalle geben dabei zusätzliche Sicherheit bei der Frage nach der statistischen Signifikanz der Ergebnisse (Tab. 4).

Tabelle 4 SMR (mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen) für 2020 für Deutschland nach monatlichen und wöchentlichen Berechnungen. Sowohl für die LNV- als auch für die NV-Angaben basieren die Ergebnisse auf Berechnungen für Männer und Frauen zusammen, unterteilt für die drei Alterskategorien. Der Vergleich von Monats- und Wochendaten, sowie von LNV- und NV-Daten dient als methodische Kontrolle der Ergebnisse.

	Monat				Woche			
	LNV		NV		LNV		NV	
Alter	SMR	95%-KI	SMR	95%-KI	SMR	95%-KI	SMR	95%-KI
total	1,05	1,03-1,07	1,05	1,03-1,07	1,05	1,03-1,07	1,05	1,02-1,07
0-65	1	0,98-1,01	1	0,98-1,01	1	0,98-1,01	0,99	0,98-1,01
65plus	1,06	1,04-1,09	1,06	1,04-1,09	1,06	1,03-1,08	1,05	1,03-1,08

Eine Limitierung der Analysen ist, dass zum Zeitpunkt der Berechnungen keine Daten zu der Verteilung der Alters(sub)gruppen in Deutschland über den 31.12.2019 hinaus verfügbar waren und eine potentielle Änderung der Bevölkerungsstruktur damit nicht berücksichtigt werden konnte. Auf Grund des demographischen Wandels stieg und (steigt voraussichtlich) der Anteil der älteren Bevölkerung (≥ 67 Jahre)³¹ in den letzten Jahren kontinuierlich an. Bei einem entsprechend höheren Anteil der älteren Bevölkerung wäre davon auszugehen, dass sich auch die (Hintergrund)mortalität erhöht³². Bei SMR-Berechnungen mit einer höheren Hintergrundmortalität als Baseline würden die Ergebnisse entsprechend geringer ausfallen. Durch die Nichtberücksichtigung solcher Altersstrukturänderungen besteht daher das Potential, dass die SMRs bis zu einem gewissen Maß eine Überschätzung der Sterblichkeit vermitteln können. Obwohl es in Deutschland in den letzten 5 Jahren eine leichte Zunahme der Bevölkerungsanteile in höheren Altersklassen gegeben hat^{31,32}, ist aber davon auszugehen, dass Effekte auf die SMR-Berechnung gering sind. Auch in einer vorangegangenen Publikation konnte gezeigt werden, dass der Effekt der Altersstrukturänderung auf die Ergebnisse der SMR-Berechnungen gering ist³³. Unabhängig davon bleibt die Vergleichbarkeit der SMR innerhalb der hier vorliegenden Analyse weiterhin gegeben, da die Überschätzung der Übersterblichkeit für alle Berechnungen gleichermaßen gelten würde.

5.1.2. Auflösung für Zeit – Raum – Alter

Die Auflösung der Daten, die für die Berechnung der SMR verwendet werden, ist von Relevanz bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. Wie sowohl bei dem unter 4.2. beschriebenen beispielhaften Vergleich zweier BL deutlich wird, können wichtige Informationen gewonnen werden, wenn SMR-Analysen in unterschiedlicher Auflösung betrachtet werden.

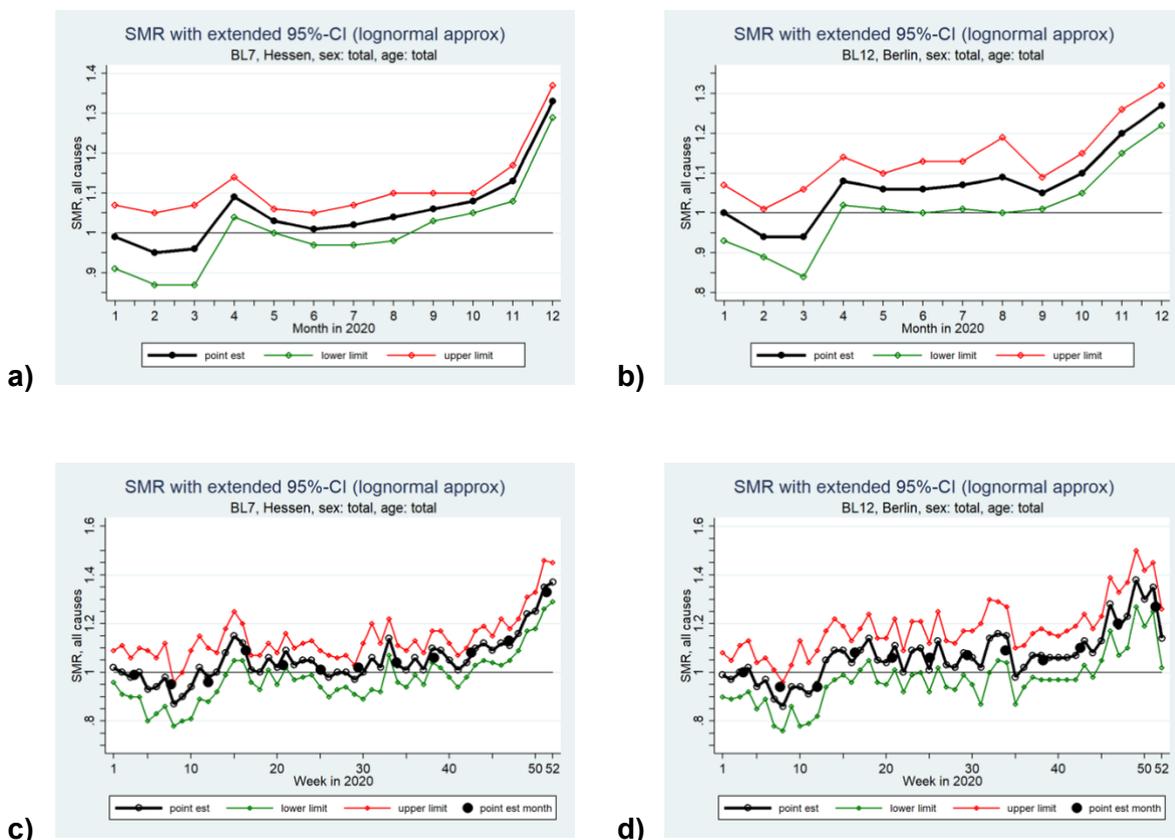
Während erst eine zeitlich geringere Auflösung der SMR nach Monaten in der jüngeren Bevölkerung (mit niedrigeren Fallzahlen) zu einem Erkennen von Mustern führt, zeigen sich gerade bei Betrachtung der Wochen-SMR der Gesamtbevölkerung verschiedener Bundesländer beträchtliche Unterschiede im Verlauf der Pandemie. Daher erscheint es richtig und wichtig, sich Monats- *und* Wochendaten anzuschauen, anstatt nur das eine oder das andere zu betrachten. Informationen gehen bei zu geringer Auflösung verloren (Peak in NRW in KW 33 vs. Monat 12), aber am Beispiel der <65-Jährigen zeigt sich auch, dass eine zu hohe Auflösung dazu führen kann, dass Muster maskiert werden können. Ähnliches gilt für die Datenauflösung auf räumlich-geographischer Ebene. Die vorliegenden SMR-Berechnungen zeigen, dass der Verlauf der Pandemie bereits auf kleinem Raum (Bundeslandebene) stark voneinander abweichen kann. Zur Verdeutlichung der folgende Hinweis: Mit „EuroMOMO“ (*European MOrtality MOnitoring*) gibt es seit 2008 ein System, das die Übersterblichkeit in 27 europäischen Ländern und Regionen überwacht^{34,35}. Auch „Our World in Data“ bietet eine

Plattform mit regelmäßigen Exzess-Berechnungen für global verteilte Länder während der COVID-19-Pandemie ^{36,37}.

An EuroMOMO beteiligte sich Deutschland im Jahr 2020 nur mit seinen zwei BL Hessen und Berlin, die zusammen etwas weniger als 11% der Todesfälle in der deutschen Bevölkerung repräsentieren ³³, seit 2021 liefert Deutschland nun auch flächendeckende Zahlen an EuroMOMO. Wie bereits gezeigt wurde, gibt es aber eine große Heterogenität pandemischer Verläufe innerhalb von Ländern und Regionen: Hessen und Berlin ähneln sich sowohl in ihren quantitativen SMR-Ergebnissen (Tabelle 1) wie auch zu großen Teilen (im Gegensatz zu den beiden oben beispielhaft erwähnten BL NRW und Thüringen) in ihren graphischen SMR-Verläufen (Abb. 4).

Abbildung 4 Exemplarische Darstellung von SMR-Graphen (2020) basierend auf LNV-Berechnungen mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen für Hessen und Berlin, jeweils für monatliche und wöchentliche Berechnungen.

- a) monatliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Hessen
- b) monatliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Berlin
- c) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Hessen
- d) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Berlin



Der alleinige Einschluss dieser beiden BL in das EuroMOMO-Projekt bis zum und im Jahr 2020 konnte daher die Bandbreite der Ergebnisse innerhalb Deutschlands nicht erfassen. Dabei gehen wichtige Informationen verloren, wenn die Sterblichkeit aggregiert für ganze Länder und nicht in höherer Auflösung, wie auf der Ebene von Bundesländern oder sogar Landkreisen und Städten, betrachtet werden. Gleiches gilt auch für „Our World in Data“³⁶, wo die Exzess-Mortalität in der Regel für ganze Länder, nicht aber in höherer Auflösung analysiert wird.

Die vorliegende Dissertation bietet daher einen Zugewinn an Informationen, da sie die Übersterblichkeit während der Pandemie für Wochen und Monate, wie auch für das gesamte Land und die einzelnen Bundesländer getrennt betrachtet und somit wichtige Merkmale der Pandemie bezüglich Mortalität aufdecken kann.

Während die zeitliche und geographische Auflösung der Daten gut ist, ist die Betrachtung der Altersgruppen in dieser Arbeit jedoch limitiert: Es handelt sich bei den SMR um vereinfachte Berechnungen, da die Datenlage zum Zeitpunkt der Analyse keine feineren Abstufungen der Altersklassen zugelassen hat. Der Cut-off-Wert von 65 Jahren wurde durch den Datensatz des statistischen Bundesamtes vorgegeben und musste daher in weiteren Analysen verwendet werden. Mit diesen Altersabstufungen könnten risikobehaftete Altersklassen, die sich im Laufe einer Pandemie gegebenenfalls auch verändern können, maskiert werden bzw. bleiben und stellen damit Lücken in der Analyse dar. Beispielsweise zählen Menschen, die im Alter von 50-64 Jahren verstorben sind, im gegebenen Datensatz zu der „jüngeren“ Altersgruppe. Verschiedene Quellen und Studien zeigen aber, dass das Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf in Abhängigkeit des Alters steigt und schon etwa ab 50-55 Jahren zunimmt^{7,38,39}. Für SMR-Berechnungen aktueller oder kommender SARS-CoV-2-Wellen wird es daher einen weiteren Informationszugewinn geben, da das statistische Bundesamt inzwischen – die schon länger vorgeschlagenen⁴⁰ Sonderauswertungen mit Sterbefällen veröffentlicht, in denen die Fallzahlen nach Alter in 5-Jahres-Gruppen gruppiert werden⁴¹.

5.1.3. Mathematische Darstellung von Übersterblichkeit – SMR vs. Z-Score

Gegenüber dem „öffentlichen Surveillance System“ EuroMOMO ist es ein Vorteil der SMR, dass das Verständnis und die Interpretation der Ergebnisse für die Allgemeinheit „einfach(er)“ zugänglich ist. Bei EuroMOMO im Speziellen scheint – neben der oben angesprochenen, geringen geographischen Auflösung der Daten – auch die Wahl der mathematischen Größen zur Erfassung und Darstellung der Übersterblichkeit komplexer und schwerer verständlich zu sein. Die Übersterblichkeit wird bei EuroMOMO in Z-Scores angegeben. Z-Scores beziffern die Übersterblichkeit in Form von Vielfachen der Standardabweichung von der erwarteten Hintergrundsterblichkeit, basierend auf der Annahme einer Normalverteilung ⁴². Die Hintergrundsterblichkeit wird bei diesem Verfahren als Durchschnittskurve bestimmt, die alle Jahre (also auch das Jahr 2020) berücksichtigt. Dies ist für den Fall der Influenza, für deren Monitoring das EuroMOMO-Projekt bisher vornehmlich entwickelt und genutzt wurde, ein valides Mittel, da Grippeviren in allen Jahren auftreten. Für den Fall der SARS-CoV-2-Pandemie scheint es aber sinnvoller, das Indexjahr 2020 nicht mit in die Referenzwerte einzubeziehen, da dadurch der Kontrast in der Übersterblichkeit zwischen den Jahren mit und ohne das Coronavirus deutlich besser sichtbar gemacht werden kann.

Insgesamt scheint – wie auch von Cube et al. in ihrer Publikation diskutiert wird – die Verwendung von Z-Scores für viele Menschen weniger leicht zu verstehen und zu interpretieren zu sein, als die Angaben von SMRs ²⁶. Öffentlich zugängliche Surveillance Systeme sollten aber für die Bevölkerung möglichst klar und gut verständlich sein. SMR sind durch die prozentuale Darstellung in Ihrer Interpretation intuitiver und erleichtern das Verständnis der Ergebnisse. Sowohl für vorangegangene Pandemien, wie die Influenza-Pandemie H1N1 im Jahr 2009 („Schweinegrippe“), als auch für die SARS-CoV-2-Pandemie, konnten Studien zeigen, dass – neben anderen Faktoren – das Wissen um eine Pandemie/die Erkrankung und deren Prävention, wie auch die Wahrnehmung des eigenen Risikos im Zusammenhang mit einer Pandemie, positiv mit der Einsicht in Gegen- und Präventionsmaßnahmen korreliert ^{43,44}. Da die Dynamik einer Pandemie maßgeblich durch das Verhalten der Allgemeinheit beeinflusst wird, ist es also wichtig, verständlich über die Folgen der Pandemie und das eigene Risiko zu informieren. Gerade wenn Pandemiefolgen in der Bevölkerung verstanden werden, ist davon auszugehen, dass Gegen- und Präventionsmaßnahmen mehr Verständnis und Beachtung finden.

5.2. Sterblichkeit mit Unterschieden

Auch aufgrund der diskutierten methodischen Vorzüge (5.1.1 und 5.1.2) und Verständnismöglichkeiten (5.1.3) der SMR-Berechnungen während einer Pandemie, können die Sterblichkeitsanalysen in dieser Dissertation dazu beitragen, den Verlauf einer Pandemie im Allgemeinen, und die der SARS-CoV-2/COVID-19 im Besonderen, zu verstehen. Im

Folgenden sollen nun zunächst die Fragen diskutiert werden, weshalb das Ausmaß der Übersterblichkeit von Welle zu Welle unterschiedlich ist bzw. wie sich die Wellen im Laufe der Pandemie voneinander unterscheiden.

5.2.1. Anzahl der Wellen und vorangegangene Infektionen

Ein in diesem Zusammenhang zu diskutierender Erklärungsansatz ist, dass die *Anzahl* der Wellen einen Einfluss auf die Übersterblichkeit haben könnte. Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass es nicht die erste sondern folgende (oft die 2.) Wellen sind, die den stärksten Effekt auf die Mortalität verzeichnen. Mögliche Ursachen dafür könnten in Veränderungen der Viren im Laufe der Zeit durch Mutationen (Antigendrift) oder neue Virus-Zusammensetzungen (Antigenshift) zu finden sein ^{45,46}, die eine höhere Virulenz auszeichnen und somit zu einer erhöhten Übersterblichkeit führen können. Virus-Veränderungen können auch während der aktuellen Pandemie beobachtet werden ⁴⁶. Inzwischen gibt es bereits mehrere Varianten des SARS-CoV-2-Virus, durch deren Mutationen die Ansteckungsraten und die Schwere der Verläufe (sowohl in positiver als auch negativer) Richtung beeinflusst wurden ⁶. Dazu gehörte ab Oktober 2020 beispielsweise die Delta-Variante, bei der eine höhere Übertragbarkeit, höhere Virulenz und eine geringere Wirkung der Impfungen wahrscheinlich war ⁶. Virusmutationen bieten also eine mögliche Erklärung, weshalb die zweite/folgende Wellen mit potentiell höherer Sterblichkeit assoziiert sind als Wellen zu Beginn einer Pandemie.

Eine Infektion mit einem Virus führt in aller Regel zu Immunantworten des menschlichen Körpers, die sich (in eher selten Fällen) überschießend entwickeln können. Vorangegangene Infektionen (mit den gleichen oder anderen, aber ähnlichen Erregern) oder Impfungen führen in der Regel zur Bildung von Antikörpern. Diese Antikörper könnten einen weiteren Erklärungsansatz bieten: Ein Phänomen, das bereits bei anderen Infektionskrankheiten, wie dem Dengue-Fieber, beobachtet wurde, ist das sogenannte „Antibody-Dependent-Enhancement“ (ADE) ⁴⁷. Hierbei kommt es durch präformierte Antikörper bei einer (Re)infektion zu einer dysregulierten oder ineffektiven Immunantwort und infolge dessen zu vermehrten klinisch-apparenten und behandlungsbedürftigen Verläufen einer Infektion ⁴⁸. Shanks et al. diskutierten die Rolle des ADE zwar nicht hinsichtlich der Übersterblichkeit, sondern im Bezug auf das Auftreten von „Influenza-like-Illness“ (ILI) während der Spanischen Grippe, kamen hier aber zu dem Schluss, dass das ADE zumindest anteilhaft ursächlich für die höheren ILI-Raten während der zweiten Welle verglichen mit der ersten Welle war ⁴⁹. Auch für COVID-19 gab es bereits Überlegungen, inwiefern das ADE eine potentielle Gefahr darstellen könnte. Wenngleich es (noch) keine sicheren Belege für das Vorliegen von ADE während der Spanischen Grippe oder COVID-19 gibt, mag es doch eine mögliche Erklärung für erhöhte Übersterblichkeit für Infektionswellen geben, die auf vorangegangene Wellen folg(t)en.

5.2.2. Saisonalität

Eine Erklärung für stärkere Effekte der Pandemie in den Herbst- und Wintermonaten, in denen sich im Falle der Corona-Pandemie die zweite Welle in Deutschland 2020 ausbreitete, könnte die Saisonalität von Erkältungs- und Grippeviren sein, die typischerweise in der kalten Jahreszeit ihren Hochpunkt haben. Mehrere Faktoren, wie Umweltbedingungen (z.B. Lufttemperatur, Feuchtigkeit), menschliches Verhalten (z.B. Aufhalten in geschlossenen Räumlichkeiten) aber auch die Koinzidenz mit anderen Viren und Bakterien können dabei (zusätzlichen) Einfluss auf saisonale Unterschiede in der Exzess-Mortalität haben ⁵⁰. Es konnte gezeigt werden, dass Viren in gemäßigten Breiten eher saisonalen Schwankungen unterliegen, als in tropischen Regionen ⁵¹. Diese Saisonalität der Viren könnte dazu führen, dass die Wirksamkeit von Gegenmaßnahmen überschätzt wurde ⁵²: Wie in vorangegangenen Publikationen bereits diskutiert, konnte parallel zu einer Abnahme der Prävalenz an Coronaviren von Februar bis April 2020 mit etwa 4 Wochen Latenz von Infektion bis Tod eine Abnahme der SMR in Deutschland beobachtet werden ³³, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass es zumindest in Teilen auch an der Saisonalität von Viren – und nicht (nur) an Gegen-/Präventionsmaßnahmen) – liegt, dass die SMR in Wellen ansteigt und auch wieder abflacht.

Obwohl diese Faktoren eine anteilige Erklärung für höhere Übersterblichkeit in den Winter-/Herbstmonaten bieten können, stellen sie dennoch keine vollständige Erklärung dar. Denn auch für Regionen, in denen es keine Jahreszeiten gibt (bspw. in den Tropen) können Peaks der SARS-CoV-2-Infektionen im Herbst/Winter beobachtet werden. Exemplarisch seien hier das Land Kenia und die Insel Curacao aufgeführt, in denen nach den Darstellungen von „Our World in Data“ ^{53,54} im November-Dezember 2020 die höchsten Infektionszahlen für das Jahr 2020 verzeichnet wurden. Bereits während anderer Pandemien – zum Beispiel für die Influenza-Pandemie 1918 – konnten wellenförmige Verläufe der Übersterblichkeit mit dem höchsten Peak im Herbst (der Nordhalbkugel) beschrieben werden ⁵⁵. Diese Beobachtungen könnten darin begründet sein, dass der Großteil der globalen Landmasse auf der Nordhalbkugel liegt und die dort saisonal-wellenförmige Zirkulation der Viren weltweite Effekte bewirkt. Das würde bedeuten, dass es durch die Jahreszeiten auf der Nordhalbkugel auch zu wellenförmigen, jahreszeitenähnlichen Verläufen in Regionen ohne ein Jahreszeitenklima kommt. Andererseits gibt es auch tropische Regionen, in denen der Verlauf der Pandemie nicht so eindeutig den Jahreszeiten der Nordhalbkugel zuzuordnen wäre: bei Betrachtung der Infektionszahlen nach den Darstellungen von „Our World in Data“ im Jahr 2020 zeigen beispielsweise die Malediven, die Seychellen, Costa Rica oder auch Ecuador (Länder, die allesamt in tropischen Regionen liegen), weder saisonale Verläufe mit Peaks in den Wintermonaten der Nordhalbkugel, noch ähnliche Verläufe untereinander ⁵⁶⁻⁵⁹. Wenngleich diese Vergleiche mit Vorsicht interpretiert werden müssen, da die Infektionszahlen von

Testkapazitäten und Berichterstattung/Meldepflichten abhängen, mögen dies dennoch Hinweise dafür sein, dass die Saisonalität von Viren allein keine ausreichende Erklärung für die wellenförmigen Verläufe der Pandemie bietet und es noch weitere Faktoren gibt, die einen Einfluss auf die Übersterblichkeit haben können.

5.2.3. Raum

Nicht nur im zeitlichen Verlauf sondern auch auf räumlicher Ebene konnte bezüglich der SMR während der Corona-Pandemie eine große Heterogenität festgestellt werden.

Die oben angesprochenen klimatischen Schwankungen können auch für Deutschland keine ausreichende Erklärung für die räumlichen Unterschiede im Verlauf der SMR geben, da davon auszugehen ist, dass klimatische Schwankungen innerhalb des Landes eher gering sind, da Deutschland innerhalb einer Klimazone liegt ⁶⁰.

Es muss daher andere Faktoren geben, die die räumliche Variabilität erklären können. Dazu könnten unter anderem der Entwicklungsstand des Landes/der Region oder aber auch der Bevölkerungsanteil in einer Region mit Zugehörigkeit zu sozialen und ethnischen Subpopulationen/Minderheiten ⁶¹⁻⁶⁴ gehören.

Im Anschluss an die obigen Überlegungen könnten mögliche Erklärungsansätze für die heterogenen SMR-Muster ihren Ursprung in ungleichen Verteilungen sozioökonomischer, ethnischer oder beruflichen Faktoren in den jeweilig beobachteten Bevölkerungen haben. Empirisch wurde schon für vorangegangene Pandemien gezeigt, dass Menschen mit einem geringen sozioökonomischen Status, der Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit oder besonders gefährdeten Berufsgruppen entsprechend Risikogruppen bilden ^{65,66}.

Auch bei der Corona-Pandemie gibt es durchaus Hinweise darauf, dass sozial benachteiligte Bevölkerungsgruppen höhere Exzess-Mortalitätsraten aufweisen: Eine koreanische Studie zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen Patienten mit niedrigem Einkommen und erhöhter Übersterblichkeit in den Notaufnahmen verschiedener Krankenhäuser ⁶⁴ und auch für Stockholm konnten deutliche Differenzen der Übersterblichkeit zwischen hohen und niedrigen sozioökonomischen Bevölkerungsgruppen während der ersten SARS-CoV-2-Welle gezeigt werden ⁶⁷. Auf regionaler Ebene scheinen sozioökonomische Faktoren also einen guten Erklärungsansatz für Differenzen in den SMR zu bieten.

Würde man die obige These nun auf größere geographische Ebenen übertragen, so könnte man auch vermuten, dass Entwicklungs- und/oder Schwellenländer höhere Übersterblichkeiten vorweisen würden als industrialisierte Staaten. Ganz so klar scheint dies aber nicht zu sein. In einer Veröffentlichung, in der die Übersterblichkeit für (Teile des Jahres) 2020 für eine Vielzahl an Ländern berechnet wurden, stehen vor allem weniger entwickelte Länder an der Spitze der Liste ⁶⁸. Für die höchsten Zahlen der Exzess-Sterbefälle als Prozent der jährlichen Todesfallzahlen listen Karlinsky et al. folgende Länder auf: Peru, Ecuador, Bolivien, Mexiko, Nordmazedonien, Albanien, Brasilien, Kolumbien, Libanon und Armenien

(Abbildung 3 des Drucks) ⁶⁸. Andere Studien aber zeigen, dass auch industrialisierte Länder stark von der Pandemie betroffen sein können. Ein Beispiel dafür wären nach einer Studie von Villani et al. ⁶⁹ Belgien mit der höchsten rohen Mortalitätsrate und Schweden mit der höchsten standardisierten Mortalitätsrate im europäischen Vergleich im Zeitraum von Februar/März bis August 2020. Für internationale Vergleiche scheint die Betrachtung sozioökonomischer Faktoren hinsichtlich der Übersterblichkeit zu widersprüchlichen Ergebnissen zu führen. Gerade in Entwicklungsländern mag es aber sein, dass es nur wenig verlässliche Daten über die Altersstruktur der Bevölkerung und Todesfallzahlen innerhalb eines Landes gibt, was in der Folge zu einer ungenügenden Altersadjustierung und Unterschätzung der Sterblichkeit in diesen Ländern führen könnte, wodurch der internationale Vergleich der Sterblichkeit erschwert wird. Die Problematik der Altersadjustierung wird in Karlinkys Arbeit ebenfalls eingeräumt ⁶⁸. Insgesamt könnte dies erklären, weshalb in manchen Studien Industrienationen an der Spitze von Exzess-Mortalitäts-Analysen stehen. Wenn man aber davon ausgeht, dass tatsächlich Entwicklungsländer besonders hohe Übersterblichkeit verzeichnen, kann und sollten diese Informationen, die man durch die Berechnungen der SMR erhält, genutzt werden, um Hilfe in Form von Medizinprodukten, wie Masken, Handschuhe, Kittel aber auch therapeutisch/präventive Mittel, wie Sauerstoff und Impfstoff, genau wie auch Arbeits- und Hilfskräfte sinnvoll zu verteilen und einzusetzen.

Im Gegensatz zu dem Entwicklungsstand eines Landes scheint die Zugehörigkeit zu einer ethnischen Minderheit (auch für Staatsangehörige einer Industrienation) mit einem relativ klaren, erhöhten Risiko der Übersterblichkeit einherzugehen ^{61-63,70-72}. Dies wurde bereits in vorangegangenen Pandemien wie der Spanischen Grippe beobachtet. In Mamelunds Publikation über während der Spanischen Grippe abgelegene lebende oder indigene Völker wurden Gründe für Übersterblichkeiten unter anderem darin gesehen, dass diese Populationen wenig Kontakt zu früheren Influenzaviren hatten und ihnen dadurch eine Hintergrundimmunität fehlte – sie waren „immunologisch naiv“ ⁷¹. Jedoch kann dies keine ausreichende Erklärung für das erhöhte Risiko ethnischer Minderheiten während der SARS-CoV-2-Pandemie sein, da davon ausgegangen werden muss, dass alle Bevölkerungen „immunologisch naiv“ gegenüber dem neuartigen Corona-Virus waren.

Berufliche Risikogruppen könnten hier eine Brücke zu sozialen Risikogruppen bieten. Am Beispiel der fleischverarbeitenden Industrie zeigt sich, dass viele Angestellte dieses Niedriglohn-Sektors in Deutschland osteuropäischer Herkunft und tendenziell niedrigeren sozialen Klassen und ethnischen Subpopulationen zugehörig sind ⁷³. Schlechte Hygienestandards in den Unterkünften der Mitarbeiter*innen sowie gute Bedingungen für die Ausbreitung des Virus in den Arbeitsstätten werden hier als Gründe dieser Ausbrüche vermutet ^{74,75}. Enger Kontakt zu vielen Menschen in den Sammelunterkünften, sowie kühle Temperaturen und Lüftungssysteme, bei denen vermutet wird, dass sie die Ausbreitung von

Aerosolen in den Fabriken verstärken können, werden dabei als erleichternde Faktoren für die Übertragung des Virus von Mensch zu Mensch in Betracht gezogen ⁷⁴. Selbstverständlich können auch zufällige, ungünstige Anfangsbedingungen bei exponentiellen Infektionsgeschehen dazu führen, dass es zu Fallsteigerungen innerhalb einer Gruppe der Gesellschaft und in der Folge zu räumlicher Heterogenität kommt, die unabhängig von dem sozialen Status sind und deren Entwicklung durch die Betrachtung von (SMR-)Mittelwerten nicht nachvollzogen werden kann. Dennoch können SMR-Berechnungen zumindest dabei helfen, einen Anhaltspunkt für soziale und berufliche Gruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko zu liefern und der tatsächlichen Gefährdung weiter nachzugehen.

Wenn es nun um die Frage nach risikobehafteten Berufsgruppen geht, lässt sich also ein wesentlicher Faktor, der das Risiko für Infektionen steigern könnte, in dem Arbeitsumfeld und den Arbeitsbedingungen vermuten. Diese Erkenntnis ist wichtig, um entsprechende Berufsgruppen, wie Angestellte in der Fleischindustrie, zu identifizieren und Arbeitsschutzstandards und Maßnahmen zur Prävention einer Infektion zu etablieren oder die weitere Ausbreitung einzudämmen ⁷⁵.

5.2.4. Geschlecht

Während der Pandemie im Jahr 2020 lassen sich geschlechterspezifische Unterschiede feststellen, die sowohl in der vorliegenden Arbeit über Deutschland als auch in anderen Populationen beschrieben wurden ^{76,77}. Die männliche Bevölkerung verzeichnet gegenüber der weiblichen während der COVID-19-Pandemie höhere SMR.

Schon vor Beginn dieser Pandemie war es bekannt, dass Frauen (sowohl bei menschlichen Populationen, als auch bei anderen Säugetieren) eine höhere Lebenserwartung als Männer haben. Mögliche Erklärungsansätze und Ursache für diese Differenzen sind vielfältig und zahlreiche Studien haben sich mit dem Thema auseinandergesetzt ⁷⁸⁻⁸⁰. Diesbezüglich werden genetische/chromosomale, hormonelle oder soziale/behaviorale Aspekte als Einflussfaktoren auf die Lebenserwartung diskutiert ⁷⁸⁻⁸⁰. Einige der möglichen Faktoren, die zu einer allgemein höheren Lebenserwartung der Frauen gegenüber den Männern führen, mögen dabei auch einen Einfluss auf die geringere Übersterblichkeit von Frauen im Vergleich zu Männern während der SARS-CoV-2-Pandemie haben:

Es gibt Hinweise darauf, dass Diskrepanzen zwischen den Geschlechtern unter anderem auf immunologischen, genetischen und/oder hormonellen Faktoren basieren könnten, die das Risiko für schwere und tödliche Verläufe bei den Männern erhöhen ⁸¹⁻⁸³. Zusätzlich werden Ko-Faktoren und Komorbiditäten, die die Wahrscheinlichkeit für letale Ausgänge von Infektionen erhöhen, als weitere Determinanten vermutet, die einen Einfluss auf Geschlechterunterschiede haben könnten. Ein Beispiel dafür wäre die höhere Prävalenz von Rauchern (auch in Deutschland) ⁸⁴ und in der Folge auch Lungenerkrankten unter Männern,

die eher schwere Verläufe einer COVID-19-Infektion aufweisen⁸⁵. Peckham et al. beschreiben dagegen global gesehen gleiche Verteilungen der Prävalenzen von Hypertension und Diabetes, den zwei häufigsten Komorbiditäten hospitalisierter COVID-19-Patient*innen, unter den Geschlechtern⁸⁶, womit sich die höheren SMR bei den Männern nicht erklären ließen. Die derzeitige Datenlage zur Verteilung von Ko-Faktoren und Komorbiditäten und deren Einfluss auf den Ausgang einer COVID-Infektion kann die Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern jedoch nicht in Gänze erklären.

Rauchen als Ko-Faktor steht auch für einen anderen möglichen Erklärungsansatz, weshalb Männer tendenziell höhere SMR aufweisen als Frauen: Verhaltensweisen von Männern und Frauen divergieren. Tendenziell haben Männer eine höhere Risikobereitschaft, geringere Maßnahmen-Compliance (wie dem Tragen von Masken) und üben unter Umständen eher Tätigkeiten in risikobehafteten Berufsfeldern aus⁸⁵⁻⁸⁷. Dies würde dazu führen, dass sich Männer einem erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Höhere Infektionsraten konnten von Peckham et al. aber ebenfalls nicht bestätigt werden. Global betrachtet haben Frauen laut Global Health 50/50 sogar einen gering höheren Anteil unter den positiv auf SARS-CoV-2 getesteten Menschen als Männer⁸⁸.

Ungeachtet der Tatsache, dass die Gründe für die Unterschiede zwischen den Geschlechtern bisher nicht vollständig geklärt werden konnten, zeigt sich aber auch hier wieder, dass SMR-Berechnungen dabei helfen können, Risikogruppen zu identifizieren. Im Hinblick auf Impfangebote und andere (medizinische und nicht-medizinische) Maßnahmen könnten solche Ergebnisse helfen, Ressourcen zielgerichtet einzusetzen.

5.2.5. Alter

Übersterblichkeitsberechnungen eignen sich auch in Bezug auf die Alters-Analysen gut dazu, Strukturen und Muster zu untersuchen. So gehören bei der aktuellen Pandemie im Jahr 2020 eindeutig die älteren Bevölkerungsanteile (≥ 65 Jahre) zu der besonderes betroffenen Altersgruppe, junge dagegen nicht^{67,76,77}.

Ältere Menschen gehören demnach zu einer Gruppe mit erhöhtem Risiko für schwere bis tödliche Verläufe^{7,8}. Etwa ab November 2020 gab es in Deutschland aber einzelne Berichte, dass vermehrt jüngere Erwachsene mit COVID-19-Erkrankungen auf den Intensivstationen behandelt wurden^{89,90}. Eine Graphik der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) dagegen zeigte – bei Betrachtung der Hospitalisierungsraten nach Alter in Prozent für das Jahr 2020 – einen höheren Anteil von jüngeren Erwachsenen im Gegensatz zu ≥ 65 -Jährigen in der Mitte des Jahres 2020, während der Anteil der älteren Altersgruppe im Frühjahr und Herbst/Winter den Großteil der Hospitalisierungen der Covid-19-Fälle in den am COVID-NET teilnehmenden, US-amerikanischen Staaten ausmachte⁹¹.

Eine Veränderung der Exzess-Mortalitäts-Altersverteilung im Laufe einer Pandemie wurde auch schon bei der Spanischen Grippe beschrieben^{92,93} und in der Regel dadurch begründet,

dass durch Vorläuferwellen (s. 5.2.1) Kreuzimmunität/Immunprotektion aufgebaut werden konnte. Kreuzimmunität bedeutet in diesem Zusammenhang, dass eine vorangegangene Virusinfektion zu einer partiellen Immunität geführt hat und dass Altersklassen, die zu Beginn hohe Mortalitätsraten hatten, in folgenden Wellen weniger betroffen waren und vice versa⁹³⁻⁹⁵. Um eine genaue Aussage bezüglich der Frage zu treffen, ob beziehungsweise wie genau sich die Exzess-Mortalitäts-Altersverteilung während der SARS-CoV-2-Pandemie verändert (hat und sich verändern wird), wären weitere Untersuchungen und Studien mit höherer Alters-Auflösung notwendig.

5.3. Nicht-pharmazeutische Intervention und Surveillance

Im Jahr 2020 versuchten Bundes- und Landesregierungen, den Verlauf der Pandemie durch den Einsatz von nicht-pharmazeutischen Interventions- und Gegenmaßnahmen wie dem Tragen von Masken, Versammlungsbeschränkungen und Schließungen von Arbeitsplätzen und Schulen abzuschwächen oder einzudämmen. An einigen Stellen konnten für solche Interventionen bereits positive (hemmende) Effekte auf den Verlauf der Pandemie wissenschaftlich beschrieben werden^{96,97}.

Die Wirksamkeit bzw. Effektivität dieser nicht-pharmazeutischen Maßnahmen wurden in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Dies ist erstens dadurch bedingt, dass Entschlüsse über Schutzmaßnahmen während der SARS-CoV-2-Pandemie den Landesregierungen und teilweise sogar noch niedrigeren Regierungsebenen unterliegen, weshalb es innerhalb Deutschland teils große Unterschiede der etablierten Maßnahmen gibt. Eine definitive Datierung der Etablierung und Aufhebung einzelner Maßnahmen auf Landes- oder Bundesebene war damit deutlich erschwert, sodass es keine allgemein gültigen, konkreten Zeitpunkte oder Zeitfenster gab, zu denen man einen Effekt der Interventionsmaßnahmen auf die Übersterblichkeit hätte untersuchen und zeitlich einordnen können. Hinzu kommt, dass Maßnahmen in der Regel kumuliert etabliert wurden, was Wirksamkeitsanalysen zusätzlich erschwert. Für die Fragen, inwieweit Maßnahmen letztlich befolgt und umgesetzt wurden, fehlen derzeit klare Daten. Und schließlich können Maßnahmen *per se* in ihrer Effektivität sowohl in negativer als auch in positiver Richtung durch die Mitarbeit der Bevölkerung beeinflusst werden. Das Antizipieren von kommenden Maßnahmen könnte dazu führen, dass Menschen schon vor dem eigentlichen Beginn (ob bewusst oder unbewusst) ihr Verhalten zugunsten der neuen Regeln ändern. Aber auch das Gegenteil kann erreicht werden, wenn (Teile der) Bevölkerung sich nicht an die auferlegten Regeln halten.

Auch wenn Schutzmaßnahmen in der vorliegenden Arbeit in ihrer Effektivität hinsichtlich der Reduktion von Infektionen nicht gezielt untersucht wurden, ist es dennoch sicher so, dass sie einen bedeutenden Einfluss auf das Leben und die Sterblichkeit der Menschen haben. Da restriktive Maßnahmen neben den erwünschten Effekten auch „ungewünschte Nebeneffekte“, wie zum Beispiel verminderte Bewegung und daraus resultierende Gewichtszunahme, mit sich

bringen können ⁹⁸, sollten sie so kurz wie möglich gehalten werden. Hier könnten SMR-Berechnungen - auch unabhängig von dem Nachweis der Effektivität von Gegen- und Präventionsmaßnahmen – einen empirischen Beitrag dazu liefern, Entscheidungen über Einführung, und Aufrechterhaltung, aber vor allem auch Lockerungen der Maßnahmen zu erleichtern, wenn ein Anstieg oder Rückgang/Normalisierung der SMR sichtbar wird.

Ferner könnten SMR dem Detektieren und der Eindämmung von Infektions-Hotspots dienen: Aufgrund von Analysen der Spanischen Grippe wurden bereits Anfang des 21. Jahrhunderts Empfehlungen ausgesprochen, Pläne für zukünftige Pandemien zu entwickeln ^{65,95,99,100}, die medizinische Infrastruktur zu stärken, ein spezielles Augenmerk auf besonders gefährdete (Sub)populationen zu richten und den Bedarf von Ressourcen im Falle einer Pandemie zu priorisieren und entsprechend zu verteilen ^{55,71,101,102}. Lee ⁵⁵ empfahl die Einrichtung eines „Surveillance Systems“, um zukünftige Ausbrüche von Infektionserregern frühzeitig erkennen zu können. „Surveillance Systeme“ sorgen für eine engmaschige und regelmäßige Erfassung, Analyse und Überwachung von ausgewählten Daten. In Deutschland kommen solche Systeme zum Beispiel bereits bei der Überwachung von nosokomialen Infektionen in Einrichtungen des Gesundheitswesens, mit dem Ziel der Infektionszahl-Reduktion, bereits zum Einsatz ¹⁰³.

Die Einrichtung von dauerhaften und flächendeckenden Surveillance-Systemen in höherer Auflösung in Zeit und Raum für Todesfallzahlen und Übersterblichkeit erscheint angezeigt, deren Interpretation „einfach“ nachzuvollziehen ist und die vor allem auch über das Ende der Pandemie hinaus als Informationsquelle erhalten bleiben: Ausgehend von den Erkenntnissen, dass die Bestimmung von Übersterblichkeit ein gutes Mittel ist, um Muster im Zusammenhang mit Pandemien zu untersuchen und dadurch charakteristische Eigenschaften beschreiben zu können, ist es gut vorstellbar, dass die Überwachung von Todesfälle (unter der Voraussetzung geringen zeitlichen Verzugs) in Zukunft dazu dienen könnte, Hinweise auf neu auftretende Ausbrüche und Verbreitung von Viren (o.a. infektiösen Erregern) geben zu können ¹⁰⁴. „Surveillance Systeme“ können für neu auftretende Viren/Virusmutationen, für die noch keine Testmöglichkeiten entwickelt sind, oder auch für Regionen, in denen ein Mangel an Testkapazitäten herrscht, um das eigentliche und aktuelle Infektionsgeschehen auszuwerten, hilfreich sein, eine Erhöhung der Sterbefallzahlen über das erwartete Maß hinaus zu detektieren. Als Konsequenz daraus könnte man dann früh in Situationen mit dem Potential zur Entstehung einer Epi- oder Pandemie eingreifen. Je früher Gegenmaßnahmen ergriffen werden können, desto höher scheint die Aussicht auf Erfolg ^{105,106}.

5.4. Ausblicke ab 2021

Über die beschriebenen und diskutierten signifikanten Veränderungen der SMR in Deutschland und seinen BL im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie im Jahr 2020 im Vergleich zu entsprechenden Zeiträumen in den Jahren 2016-2019 hinaus, werden im Folgenden zwei Ausblicke ab 2021 diskutiert.

5.4.1. Impfprävention

Bis Ende 2020 konnten Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 entwickelt werden, die im Wesentlichen seit 2021 anhand einer Priorisierung schrittweise in der deutschen Bevölkerung verimpft wurden. Infolge dieser Priorisierung wurden unter anderem älteren Menschen (z.B. in Altenheimen) bevorzugt und frühzeitig Impfungen angeboten ¹⁰⁷. Mit dem Stand vom 31.03.2021 entfielen über 60% der Impfdosen auf ältere Menschen und Bewohner von Pflegeheimen ¹⁰⁸. Mit dem dadurch resultierenden Schutz dieser Risikogruppen könnte erklärt werden, weshalb sich bei steigenden Infektionszahlen inzwischen auch (vermehrt) junge Menschen unter den schweren Verläufen finden ¹⁰⁹.

Die Beantwortung der Frage nach dem Einfluss der Impfungen ab 2021 auf die SMR wird komplex werden: Tatsächlich resultiert die Übersterblichkeit einer Bevölkerung aus der Summe vieler Faktoren. Parallel zu der Einführung der Impfungen wurden im Jahr 2021 zum Beispiel auch Gegen- und Präventionsmaßnahmen in Deutschland reduziert ⁵², was bei der Analyse und Interpretation der SMR und Impfquoten berücksichtigt werden muss. Wenn man davon ausgeht, dass Impfungen relevante protektive Effekte auf den Verlauf der Pandemie haben werden, und es das Ziel ist, nicht-pharmazeutische Gegenmaßnahmen zu reduzieren, werden höhere Impfquoten und Auffrischungsimpfungen notwendig sein, um die Pandemie einzudämmen und die SARS-CoV-2/COVID-19-assoziierte Anteile der SMR wieder zu reduzieren. Zudem wird es ein Problem darstellen, dass es sich bei Studien über die Wirkung der Impfungen häufig um ökologische Korrelationen handeln wird. Diese ökologischen Korrelationen können zwar für Bevölkerungsgruppen vorhanden sein, müssen sich aber nicht in Individuen wiederfinden lassen und können auch keinesfalls notwendigerweise im Sinne von Kausalitätsbeziehungen interpretiert werden ^{20,110,111}: Um die SMR der Geimpften und Ungeimpften dem entsprechend geimpften und nicht geimpften Bevölkerungsanteil eindeutig zuordnen zu können, bräuchte man zwei SMR für zwei verschiedene Subpopulationen (geimpft und ungeimpft) – diese Daten stehen jedoch nicht zur Verfügung. Das Problem der ökologischen Korrelation besteht darin, dass sie zu ökologischen Fehlschlüssen führen kann. Die *kausale* Folgerung, dass die Impfung einen Zusammenhang mit dem Rückgang der Übersterblichkeit hat, kann aus ökologischen Auswertungen nicht abgeleitet werden. Theoretisch wäre es ebenso möglich, dass der Rückgang der SMR durch den Bevölkerungsanteil der Ungeimpften oder andere Faktoren, wie veränderte Verhaltensweisen, getrieben würde, während gleichzeitig die Impfquote steigt. Insgesamt werden umfangreiche Studienarbeiten benötigt werden, um die Auswirkungen der Impfungen auf die Mortalität adäquat zu analysieren.

5.4.2. Langzeitfolgen

Das für die Pandemie ursächliche Virus zirkuliert erst seit relativ kurzer Zeit sowohl global als auch in Deutschland. Dennoch gibt es bereits Hinweise darauf, dass es länger dauernde oder chronische Verläufe einer Infektion mit dem Virus geben kann^{112,113}. Auch das Neuauftreten oder die Verschlechterungen von vorbestehenden Erkrankungen, wie unter anderem einem Diabetes mellitus, einer Verschlechterung verschiedener Organfunktionen (z.B. Lunge, Niere oder Leber), aber auch psychopathologische Probleme wie Depression und Angststörungen, konnten im Rahmen von SARS-CoV-2-Infektionen beobachtet werden¹¹⁴. Die noch recht kurze Expositionsdauer erschwert es aber, abzuschätzen, welche Auswirkungen diese mittel- und langfristigen gesundheitlichen Schäden einer Infektion oder der Pandemie im Allgemeinen in Zukunft haben werden. Mit Bezug auf die aktuelle Pandemie wurde mit den SMR-Auswertungen in dieser Dissertation gewissermaßen bestimmt, *ob* das tödliche Virus im Jahr 2020 überlebt wurde oder nicht. Aktuelle SMR-Analysen können nur ein Abbild der Sterblichkeit während des aktuellen Pandemiegeschehens darstellen³³. Um einen Einblick in mittel- und langfristige Effekte auf die Übersterblichkeit aufgrund vermuteter Langzeitfolgen von SARS-CoV-2/COVID-19 in Deutschland zu erhalten, sollten unter anderem regelmäßige Analysen und (Re-)Evaluationen der SMR durchgeführt werden.

5.5. Schlussfolgerungen

In dieser Dissertation wurden – während der SARS-CoV-2/COVID-19-Pandemie – Berechnungen der SMR *im Verlauf* genutzt, um die Mortalität während dieser 12 Monate differenziert für Zeit und Raum auszuwerten.

Die zwei Fragenkomplexe dieser Dissertation konnten mit einem klaren „ja“ beantwortet werden und quantitativ beschrieben und diskutiert werden: Während des Pandemie-Jahres 2020 gab es signifikante Veränderungen und Unterschiede der SMR in Deutschland und seinen Bundesländern bei bzw. zwischen Männern und Frauen und in unterschiedlichen Altersgruppen.

Dabei konnte herausgearbeitet werden, dass die Verläufe der Übersterblichkeitskurven während der Pandemie eine große Heterogenität bezogen auf den betrachteten Raum, das betrachtete Zeitfenster und die betrachteten Altersgruppen hatten. Über diese Beobachtungen und Erkenntnisse konnten dann Hypothesen für Risikogruppen (sozioökonomische Aspekte, Alters- und Geschlechterunterschiede) und über Effekte einer Saisonalität generiert werden. Das grundsätzliche Potential von SMR-Bestimmungen konnte gleichwohl noch nicht vollständig ausgeschöpft werden. Um den gesamten Mehrwert von Übersterblichkeitsanalysen zu erhalten, werden Auswertungen der inzwischen zur Verfügung stehenden Todesfallzahlen mit höheren Altersabstufungen sowie die Betrachtung weiterer Subgruppen (berufliche, soziale, ethnische Gruppen) zielführend sein, um Risikogruppen

gezielter zu beforschen und Maßnahmen zu ihrem Schutz entsprechend anpassen zu können. Perspektivisch werden dafür auch Wirksamkeitsanalysen von Präventions- und Gegenmaßnahmen wichtig sein ^{105,106}.

Da man nicht wissen kann, ob – oder angemessener wann – es weitere Pandemien geben wird, soll an dieser Stelle noch einmal der Appell für die Zukunft ausgesprochen werden, Erkenntnissen aus früheren und der jetzigen Pandemie zeitgerechte Beachtung zu schenken: die Einrichtung von globalen “Surveillance Systemen“ basierend auf detaillierten Datenerfassungen (Betrachtung mehrerer Parameter mit hohen Abstufungen bei Alter, Region, Sozioökonomie, Ethnie, Beruf und Geschlecht) kann die Möglichkeit bieten, Ausbrüche von Infektionskrankheiten zu entdecken und *frühzeitig(er)* einzugreifen. Dafür bieten insbesondere SMR den Mehrwert der direkten Vergleichbarkeit verschiedener Länder und Populationen.

6. Literaturverzeichnis

1. World Health Organization, Regional Office for Europe. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2020. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov> (zuletzt abgerufen am 07.12.2020).
2. World Health Organization, Regional Office for Europe. A timeline of WHO's response to COVID-19 in the WHO European Region: a living document (Version 2.0 from 31 December 2019 to 31 December 2020). CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe, 2021.
3. Tagesschau. Erster Coronavirus-Fall in Deutschland. 2020. <https://www.tagesschau.de/inland/coronavirus-deutschland-erster-fall-101.html> (zuletzt abgerufen am 07.12.2020).
4. Robert-Koch-Institut. Täglicher Lagebericht des RKI zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19), 20.12.2021 - aktualisierter Stand. 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Dez_2021/2021-12-20-de.pdf?__blob=publicationFile (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
5. Robert-Koch-Institut. Aktuelle Situationsberichte, Wochenberichte und COVID-19-Trends im Überblick. 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Gesamt.html (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
6. Robert-Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=D9295EB9688B19268C65A4067D6E3962.internet071?nn=13490888 (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
7. Robert-Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19 (Stand: 26.11.2021). 2021. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
8. Blankenfeld H, Kaduszkiewicz H, Kochen MM, Pömsl J. SARS-CoV-2/ Covid-19-Informationen & Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte. 2021. https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S1-Handlungsempfehlung/053-054%20SARS-CoV-2%20und%20Covid-19/Publikationsdokumente/053-054I_SARS-CoV2-Covid-19%20Informationen%20%26%20Praxishilfen%20für%20niedergelassene%20Hausärztinnen%20und%20Hausärzte_V19.pdf (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
9. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2021.
10. Robert-Koch-Institut. Diagnostik (Stand: 23.12.2021) - Wie wird eine Infektion mit SARS-CoV-2 labordiagnostisch nachgewiesen, welche Tests gibt es? 2021. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/NCOV2019/FAQ_Liste_Diagnostik.html;jsessionid=C46A5A8A92DB135292AD0E76FD06524B.internet101 (zuletzt abgerufen am 20.12.2021).
11. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 (Stand 05.10.2021). 2021. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).

12. European Medicines Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19, INN: molnupiravir Procedure number: EMEA/H/A-5(3)/1512. 19.11.2021 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf (zuletzt abgerufen am 29.01.2022).
13. European Medicines Agency. Paxlovid. 28.01.2022) 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> (zuletzt abgerufen am 29.01.2022).
14. Harder T, Vygen-Bonnet S, Koch J, et al. STIKO-Empfehlung zur Verkürzung des Impfabstands zwischen Grundimmunisierung bzw. Infektion und Auffrischimpfung auf einen Zeitraum ab 3 Monate und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epid Bull* 2022; **2**: 16-8.
15. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 33/2022 - Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Robert-Koch-Institut; 2022. p. 2-55.
16. Erren TC MP. COVID-19-Mortalität: Mit viel Sicht fliegen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2020 08.05.2020.
17. Erren TC, Morfeld P. Standardized Mortality Ratios. *Dtsch Arztebl Int* 2020; **117**(44): 754.
18. Destatis. Sterbefälle - Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen und Bundesländern für Deutschland 2016 - 2021. 2021. (zuletzt abgerufen am 29.01.2021).
19. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987; (82): 1-406.
20. Rothman KJ, Greenland, S., Lash, T.L.,. Modern epidemiology 3rd ed. . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.; 2008.
21. Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. Research methods in occupational epidemiology, vol. 34, 2nd ed. *Oxford University Press* 2004; **34**(2nd ed.).
22. Zur Nieden F, Engelhart A. Sterbefallzahlen und Übersterblichkeit während der Corona-Pandemie. *Wirtschaft und Statistik : WISTA* 2021; (3): 47-57.
23. Morfeld P, Timmermann B, Groß JV, Lewis P, Erren TC. Before, During, and After the First Wave of COVID-19: Mortality Analyses Reveal Relevant Trends in Germany and its States until June 2020. *Gesundheitswesen* 2021; **83**(8-09): e41-e8.
24. Morfeld P, Timmermann B, Groß VJ, Lewis P, Erren TC. COVID-19: Wie änderte sich die Sterblichkeit? – Mortalität von Frauen und Männern in Deutschland und seinen Bundesländern bis Oktober 2020 [COVID-19: How did mortality change? – Mortality of women and men in Germany and its federal states until October 2020]. *Dtsch Med Wochenschr* 2020.
25. Morfeld P, Timmermann B, Groß JV, Lewis P, Erren TC. COVID-19: Mortality in Germany 2020 - Reply to the Letter. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; **146**(6): 427.
26. von Cube M, Timsit JF, Kammerlander A, Schumacher M. Quantifying and communicating the burden of COVID-19. *BMC Med Res Methodol* 2021; **21**(1): 164.
27. Bundeszentrale für politische Bildung. Bevölkerung nach Bundesländern - Bevölkerung in absoluten Zahlen und Anteilen in Prozent, Stichtag 31.12.2018. 2020. <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in->

- deutschland/61535/bevoelkerung-nach-laendern (zuletzt abgerufen am 12.04.2021).
28. Czeisler M, Marynak K, Clarke KEN, et al. Delay or Avoidance of Medical Care Because of COVID-19-Related Concerns - United States, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(36): 1250-7.
 29. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Zimmerman EB. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *Jama* 2021.
 30. Organization WH. Pulse survey on continuity of essential health services during the COVID-19 pandemic: interim report, 27 August 2020: World Health Organization, 2020.
 31. Bundeszentrale für politische Bildung. Bevölkerungsentwicklung und Altersstruktur. 19.9.2019 2019. <https://www.bpb.de/nachschlagen/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61541/altersstruktur> (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
 32. Destatis. Mehr Sterbefälle, weniger Geburten und Eheschließungen im Jahr 2020 - Pressemitteilung Nr. 200 vom 26. April 2021. 2021. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/04/PD21_200_126.html (zuletzt abgerufen am 09.11.2021).
 33. Morfeld P, Timmermann B, Groß JV, Lewis P, Cocco P, Erren TC. COVID-19: Heterogeneous excess mortality and “burden of disease” in Germany and Italy and their states and regions, January–June 2020. *Frontiers in Public Health* 2021.
 34. EuroMOMO. About us - Partners. 2020. <https://www.euromomo.eu/about-us/partners/> (zuletzt abgerufen am 07.12.2020).
 35. EuroMOMO. History. 2020. <https://www.euromomo.eu/about-us/history/> (zuletzt abgerufen am 07.12.2020).
 36. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). 2020. <https://ourworldindata.org/coronavirus> (zuletzt abgerufen am 15.08.2022).
 37. Giattino C, Ritchie H, Roser M, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Excess mortality during the Coronavirus pandemic (COVID-19). 08.11.2021 2021. <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid> (zuletzt abgerufen am 08.11.2021).
 38. Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *European Journal of Epidemiology* 2020; **35**(12): 1123-38.
 39. Yanez ND, Weiss NS, Romand J-A, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health* 2020; **20**(1): 1742.
 40. Morfeld P, Timmermann B, Groß JV, et al. COVID-19: Spatial resolution of excess mortality in Germany and Italy. *J Infect* 2021; **82**(3): 414-51.
 41. Destatis - statistisches Bundesamt. Sterbefälle - Fallzahlen nach Tagen, Wochen, Monaten, Altersgruppen, Geschlecht und Bundesländern für Deutschland 2016 - 2021. 2021. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Tabellen/sonderauswertung-sterbefaelle.html>+ (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
 42. EuroMOMO. What is a z-score? 2021. <https://www.euromomo.eu/how-it-works/what-is-a-z-score/> (zuletzt abgerufen am 10.11.2021).
 43. Beca-Martínez MT, Romay-Barja M, Falcón-Romero M, Rodríguez-Blázquez C, Benito-Llanes A, Forjaz MJ. Compliance with the main preventive measures of

- COVID-19 in Spain: The role of knowledge, attitudes, practices, and risk perception. *Transbound Emerg Dis* 2021.
44. Liao Q, Cowling BJ, Lam WW, Ng DM, Fielding R. Anxiety, worry and cognitive risk estimate in relation to protective behaviors during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic in Hong Kong: ten cross-sectional surveys. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 169.
 45. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. The persistent legacy of the 1918 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; **361**(3): 225-9.
 46. Yewdell JW. Antigenic drift: Understanding COVID-19. *Immunity* 2021; **54**(12): 2681-7.
 47. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, Ahuja R, Khanna N. Antibody-Dependent Enhancement: A Challenge for Developing a Safe Dengue Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; **10**: 572681.
 48. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology* 2020; **5**(10): 1185-91.
 49. Shanks GD, Burroughs SA, Sohn JD, et al. Enhanced risk of illness during the 1918 influenza pandemic after previous influenza-like illnesses in three military populations. *Epidemiology and Infection* 2016; **144**(10): 2043-8.
 50. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol* 2020; **7**(1): 83-101.
 51. Li Y, Wang X, Nair H. Global Seasonality of Human Seasonal Coronaviruses: A Clue for Postpandemic Circulating Season of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2? *J Infect Dis* 2020; **222**(7): 1090-7.
 52. Erren TC, Timmermann B, Groß JV, Lewis P, P M. Flying with High Visibility – Complex Mortality in Germany in Times of SARS-CoV-2/COVID-19 (2020 and 2021). *Revue Medicale Suisse* 2022.
 53. Our World in Data. Daily confirmed COVID-19 cases and deaths, Kenya. 2021. <https://ourworldindata.org/grapher/daily-covid-cases-deaths?country=~KEN> (zuletzt abgerufen am 30.12.2021).
 54. Our World in Data. Daily confirmed COVID-19 cases and deaths, Curacao. 2022. <https://ourworldindata.org/grapher/daily-covid-cases-deaths?time=2020-01-01..2020-12-24&country=~CUW> (zuletzt abgerufen am 15.08.2022).
 55. Lee VJ, Chen MI, Chan SP, et al. Influenza pandemics in Singapore a tropical, globally connected city. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**(7): 1052-7.
 56. Our World in Data. Daily confirmed COVID-19 cases and deaths, Ecuador. 2022. <https://ourworldindata.org/grapher/daily-covid-cases-deaths?time=2020-01-01..2021-01-01&country=~ECU> (zuletzt abgerufen am 31.01.2022).
 57. Our World in Data. Daily confirmed COVID-19 cases and deaths, Seychelles. 2022. <https://ourworldindata.org/grapher/daily-covid-cases-deaths?time=2020-01-01..2021-01-01&country=~SYC> (zuletzt abgerufen am 31.01.2022).
 58. Our World in Data. Daily confirmed COVID-19 cases and deaths, Maldives. 2022. <https://ourworldindata.org/grapher/daily-covid-cases-deaths?time=2020-01-01..2021-01-01&country=~MDV> (zuletzt abgerufen am 31.01.2022).
 59. Our World in Data. Daily confirmed COVID-19 cases and deaths, Costa Rica. 2022. <https://ourworldindata.org/grapher/daily-covid-cases-deaths?time=2020-01-01..2021-01-01&country=~CRI> (zuletzt abgerufen am 31.01.2022).

60. Diercke Atlas - Heimat und Welt (Rheinland-Pfalz), Klimate der Erde (Klimazonen nach ihren Merkmalen). Westermann; 2020: 174, Abb. 2.
61. Aldridge RW, Lewer D, Katikireddi SV, et al. Black, Asian and Minority Ethnic groups in England are at increased risk of death from COVID-19: indirect standardisation of NHS mortality data. *Wellcome Open Res* 2020; **5**: 88.
62. Bassett MT, Chen JT, Krieger N. Variation in racial/ethnic disparities in COVID-19 mortality by age in the United States: A cross-sectional study. *PLoS Med* 2020; **17**(10): e1003402.
63. Polyakova M, Udalova V, Kocks G, Genadek K, Finlay K, Finkelstein AN. Racial Disparities In Excess All-Cause Mortality During The Early COVID-19 Pandemic Varied Substantially Across States. *Health Aff (Millwood)* 2021; **40**(2): 307-16.
64. Jung E, Ro YS, Ryu HH, Shin SD, Moon S. Interaction Effects between COVID-19 Outbreak and Community Income Levels on Excess Mortality among Patients Visiting Emergency Departments. *J Korean Med Sci* 2021; **36**(13): e100.
65. Murray CJ, Lopez AD, Chin B, Feehan D, Hill KH. Estimation of potential global pandemic influenza mortality on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet* 2006; **368**(9554): 2211-8.
66. Lobo RD, Oliveira MS, Garcia CP, Caiaffa Filho HH, Levin AS. Pandemic 2009 H1N1 influenza among health care workers. *American Journal of Infection Control* 2013; **41**(7): 645-7.
67. Strang P, Fürst P, Schultz T. Excess deaths from COVID-19 correlate with age and socio-economic status. A database study in the Stockholm region. *Ups J Med Sci* 2020; **125**(4): 297-304.
68. Karlinsky A, Kobak D. Tracking excess mortality across countries during the COVID-19 pandemic with the World Mortality Dataset. *eLife* 2021; **10**: e69336.
69. Villani L, McKee M, Cascini F, Ricciardi W, Boccia S. Comparison of Deaths Rates for COVID-19 across Europe During the First Wave of the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health* 2020; **8**: 620416.
70. Mamelund SE. Spanish influenza mortality of ethnic minorities in Norway 1918-1919. *Eur J Popul-Rev Eur Demogr* 2003; **19**(1): 83-102.
71. Mamelund SE. Geography may explain adult mortality from the 1918-20 influenza pandemic. *Epidemics* 2011; **3**(1): 46-60.
72. Riley AR, Chen YH, Matthay EC, et al. Excess death among Latino people in California during the COVID-19 pandemic. *medRxiv* 2021.
73. Birke P. Migration und Arbeit in der Fleischindustrie. 2021. <https://www.bpb.de/gesellschaft/migration/kurzdosiers/325067/fleischindustrie> (zuletzt abgerufen am 28.04.2021).
74. Quarks. Infektionen in der Fleischindustrie - Corona-Ausbruch: Welche Rolle spielen Schlachthöfe? - Schon wieder massenweise Corona-Infektionen in einem Fleischbetrieb. Was sind die Gründe? Und ist damit auch das Fleisch belastet? 2020. <https://www.quarks.de/gesundheit/ernaehrung/corona-und-fleisch-welche-rolle-spielen-schlachthoefe/> (zuletzt abgerufen am 28.04.2021).
75. Groß J, Fritschi L, Mohren J, Wild U, Erren T. Contribution of Occupational Health to multidisciplinary team work for COVID-19 prevention and management. *La Medicina del lavoro* 2021; **112**: 171-6.
76. Gianicolo EAL, Russo A, Büchler B, Taylor K, Stang A, Blettner M. Gender specific excess mortality in Italy during the COVID-19 pandemic accounting for age. *Eur J Epidemiol* 2021; **36**(2): 213-8.

77. Modig K, Ahlbom A, Ebeling M. Excess mortality from COVID-19: weekly excess death rates by age and sex for Sweden and its most affected region. *Eur J Public Health* 2021; **31**(1): 17-22.
78. Austad SN. Chapter 23 - Sex Differences in Longevity and Aging. In: Masoro EJ, Austad SN, eds. *Handbook of the Biology of Aging (Seventh Edition)*. San Diego: Academic Press; 2011: 479-95.
79. Lemaître J-F, Ronget V, Tidière M, et al. Sex differences in adult lifespan and aging rates of mortality across wild mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020; **117**(15): 8546.
80. Zarulli V, Barthold Jones JA, Oksuzyan A, Lindahl-Jacobsen R, Christensen K, Vaupel JW. Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2018; **115**(4): E832.
81. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; **99**: 496-504.
82. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 2020; **588**(7837): 315-20.
83. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020; **34**(2): 339-43.
84. Bundesministerium für Gesundheit. Rauchen. 08.01.2021. 2021. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html> (zuletzt abgerufen am 09.11.2021).
85. Ya'qoub L, Elgendy IY, Pepine CJ. Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned! *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 2021; **3**: 100011.
86. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nature Communications* 2020; **11**(1): 6317.
87. Galasso V, Pons V, Profeta P, Becher M, Brouard S, Foucault M. Gender differences in COVID-19 attitudes and behavior: Panel evidence from eight countries. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; **117**(44): 27285-91.
88. 50/50 GH. THE COVID-19 SEX-DISAGGREGATED DATA TRACKER - JANUARY UPDATE REPORT. 2021. <https://globalhealth5050.org/wp-content/uploads/January-2021-the-covid-19-sex-disaggregated-data-tracker-update.pdf> (zuletzt abgerufen am 09.11.2021).
89. Kraus C. Kliniken in Pforzheim: Immer mehr junge Menschen erkranken an Covid-19. 2021. <https://bnn.de/pforzheim/kliniken-corona-pforzheim-immer-mehr-junge-menschen-mit-covid-19> (zuletzt abgerufen am 28.04.2021).
90. Ärzteblatt D. Mehr junge COVID-19-Patienten auf den Intensivstationen als im Frühjahr. 2020. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/117975/Mehr-junge-COVID-19-Patienten-auf-den-Intensivstationen-als-im-Fruhjahr> (zuletzt abgerufen am 28.04.2021).
91. COVID-NET. COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network - COVID-19-Associated Hospitalizations by Age, Preliminary data as of Jan 22, 2022. 2022. https://gis.cdc.gov/grasp/covidnet/covid19_5.html (zuletzt abgerufen am 31.01.2022).
92. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, et al. The 1918-1920 influenza pandemic in Peru. *Vaccine* 2011; **29**: B21-B6.

93. Yang W, Petkova E, Shaman J. The 1918 influenza pandemic in New York City: age-specific timing, mortality, and transmission dynamics. *Influenza Other Respir Viruses* 2014; **8**(2): 177-88.
94. Cilek L, Chowell G, Farinas DR. Age-Specific Excess Mortality Patterns During the 1918-1920 Influenza Pandemic in Madrid, Spain. *Am J Epidemiol* 2018; **187**(12): 2511-23.
95. Hsieh YH. Excess deaths and immunoprotection during 1918-1920 influenza pandemic, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2009; **15**(10): 1617-9.
96. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, et al. Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* 2020; **584**(7820): 257-61.
97. Dehning J, Zierenberg J, Spitzner FP, et al. Inferring change points in the spread of COVID-19 reveals the effectiveness of interventions. *Science* 2020; **369**(6500): eabb9789.
98. Katsoulis M, Pasea L, Lai AG, et al. Obesity during the COVID-19 pandemic: both cause of high risk and potential effect of lockdown? A population-based electronic health record study. *Public Health* 2021; **191**: 41-7.
99. Nunes B, Silva S, Rodrigues A, Roquette R, Batista I, Rebelo-de-Andrade H. The 1918-1919 Influenza Pandemic in Portugal: A Regional Analysis of Death Impact. *Am J Epidemiol* 2018; **187**(12): 2541-9.
100. Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**(31): 11059-63.
101. Clay K, Lewis J, Severini E. What explains cross-city variation in mortality during the 1918 influenza pandemic? Evidence from 438 US cities. *Econ Hum Biol* 2019; **35**: 42-50.
102. Alonso WJ, Nascimento FC, Acuna-Soto R, Schuck-Paim C, Miller MA. The 1918 influenza pandemic in Florianopolis: A subtropical city in Brazil. *Vaccine* 2011; **29**: B16-B20.
103. Robert-Koch-Institut. Surveillance von nosokomialen Infektionen. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2020; **63**(2): 228-41.
104. Morfeld P, Erren TC. [Deaths in nine regions of Italy in February/March 2020: "Mortality Excess Loupe" for SARS-CoV-2/COVID-19-Epidemiology in Germany]. *Gesundheitswesen* 2020; **82**(5): 400-6.
105. Hatchett RJ, Mecher CE, Lipsitch M. Public health interventions and epidemic intensity during the 1918 influenza pandemic. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**(18): 7582-7.
106. Bootsma MCJ, Ferguson NM. The effect of public health measures on the 1918 influenza pandemic in US cities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; **104**(18): 7588-93.
107. Vygen-Bonnet S, Koch J, Bogdan C, et al. Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* 2021; **16/2021**: 3-78.
108. Robert-Koch-Institut, Bundesministerium für Gesundheit. Impfdashboard.de - Archiv - Impf-Prioritäten. Stand: 31.03.2021. 2021. <https://impfdashboard.de> (zuletzt abgerufen am 21.04.2021).
109. Schumann F. BioNTech - 523.000 Geimpfte, keine Corona-Toten - Immer mehr junge Menschen mit schwerem Verlauf. 2021. <https://www.zeit.de/wissen/gesundheit/2021-02/biontech-impfstoff-wirksamkeit->

studie-israel-corona-impfung-virusvarianten/komplettansicht (zuletzt abgerufen am 28.04.2021).

110. Piantadosi S, Byar DP, Green SB. The ecological fallacy. *Am J Epidemiol* 1988; **127**(5): 893-904.
111. Robinson WS. Ecological Correlations and the Behavior of Individuals. *American Sociological Review* 1950; **15**(3): 351-7.
112. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Network Open* 2021; **4**(5): e2111417-e.
113. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health* 2021; **6**(9): e005427.
114. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; **27**(4): 601-15.

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Heatmaps für Deutschland und seine 16 Bundesländer auf der Basis von LNV-Berechnungen für das Jahr 2020. Die letzte Spalte „ges“ zeigt jeweils das Jahresmittel.
- a) Heatmap für die Gesamtbevölkerung nach Monaten (mit 1=Januar)
 - b) Heatmap für die unter 65-jährige Bevölkerung nach Monaten (mit 1=Januar)
 - c) Heatmap für die Gesamtbevölkerung nach Wochen (mit 1= Kalenderwoche 1, beginnend am Montag, den 30.12.2019)
- Abb. 2:** Exemplarische Darstellung von SMR-Graphen (2020) basierend auf LNV-Berechnungen mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen für Nordrhein-Westfalen und Thüringen.
- a) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in NRW
 - b) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Thüringen
 - c) wöchentlichen SMR für die <65-jährige Bevölkerung in NRW
 - d) monatliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Thüringen
 - e) monatliche SMR für die <65-jährige Bevölkerung in NRW
 - f) wöchentliche SMR für die ≥65-jährige Bevölkerung in NRW
- Abb. 3:** Heatmaps (2020) für alle Alters-/Geschlechtskombinationen (Alter: unter 65 Jahren (0-65), über 65 Jahre (65plus) und gesamt (total), Geschlecht: männlich (m), weiblich (w) und total (t)) basierend auf Monatsdaten und LNV-Berechnungen.
- a) Nordrhein-Westfalen
 - b) Thüringen
- Abb. 4:** Exemplarische Darstellung von SMR-Graphen (2020) basierend auf LNV-Berechnungen mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen für Hessen und Berlin, jeweils für monatliche und wöchentliche Berechnungen.
- a) monatliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Hessen
 - b) monatliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Berlin
 - c) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Hessen
 - d) wöchentliche SMR für die Gesamtbevölkerung in Berlin

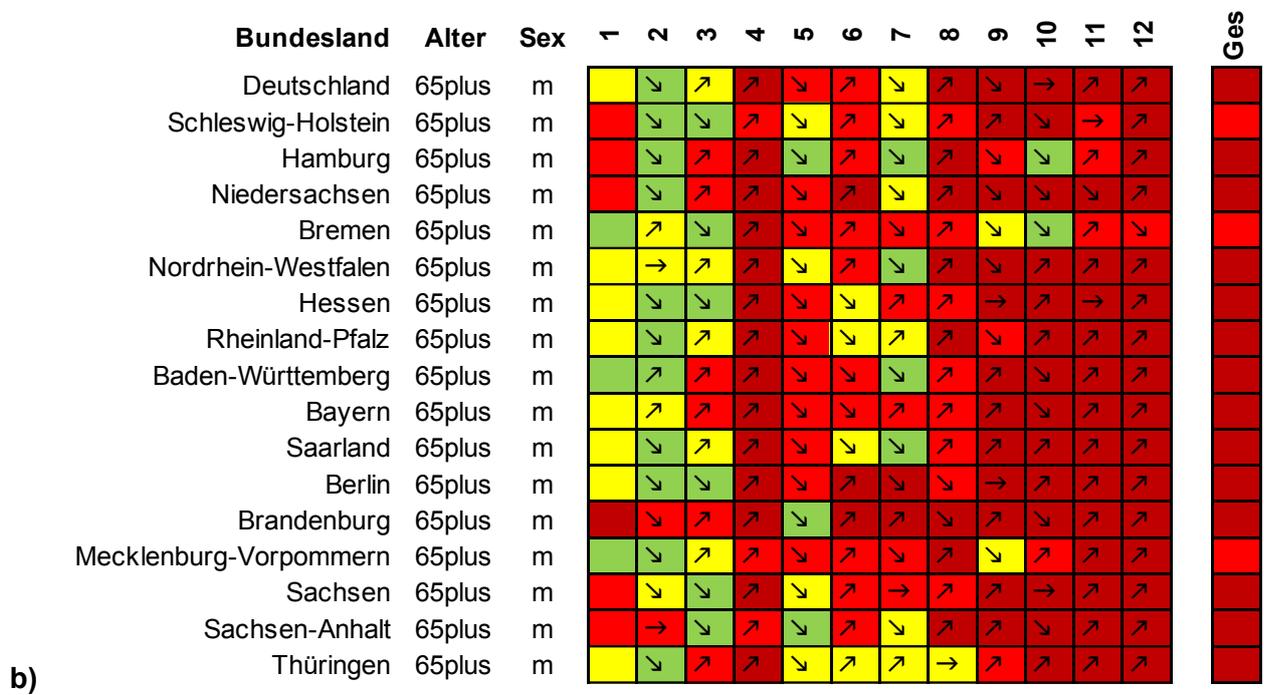
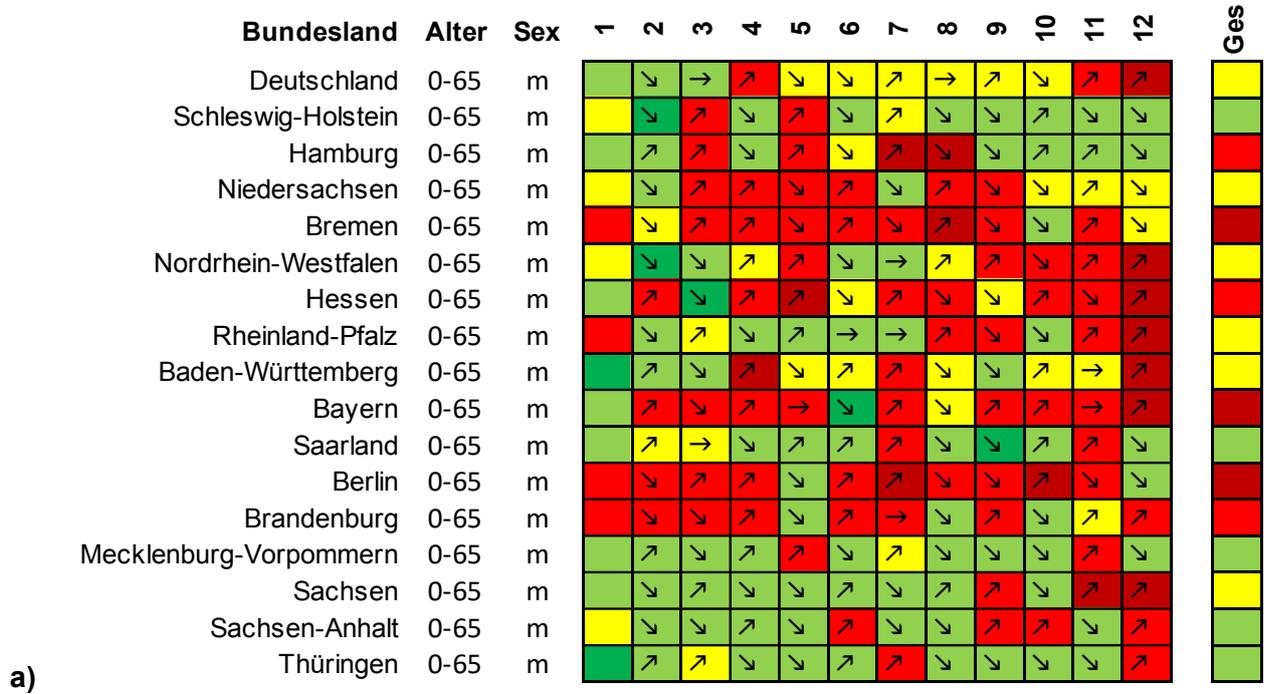
7.2. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** SMR (mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen) für das Jahr 2020 für Deutschland und seine 16 Bundesländer sind in absteigender Reihenfolge aufgeführt. Für jedes BL ist zusätzlich der Monat mit der höchsten SMR mit entsprechenden KI aufgeführt. Alle Zahlen basieren auf LNV-Berechnungen (geometrisches Mittel) für die Gesamtbevölkerung (Männer und Frauen sowie alle Altersklassen).
- Tab. 2:** Gegenüberstellung der SMR für das Jahr 2020 für die 3 Alterskategorien basierend auf monatlichen LNV-Berechnungen.
- Tab. 3:** Geschlechterspezifische SMR für Deutschland und seine Bundesländer für das Jahr 2020 basierend auf monatlichen LNV-Berechnungen.
- a) Gegenüberstellung der geschlechterspezifischen Jahres-SMR für die 0-65-jährige und ≥ 65 -jährige Bevölkerung
 - b) Gegenüberstellung der geschlechterspezifischen Jahres-SMR für die gesamte Bevölkerung, sowie der Monat („Monat max“), für den die maximale SMR („SMR max“ mit erweitertem 95%-Konfidenzintervall: „95%-KI max“) berechnet wurde.
- Tab. 4:** SMR (mit erweiterten 95%-Konfidenzintervallen) für 2020 für Deutschland nach monatlichen und wöchentlichen Berechnungen. Sowohl für die LNV- als auch für die NV-Angaben basieren die Ergebnisse auf Berechnungen für Männer und Frauen zusammen, unterteilt für die drei Alterskategorien. Der Vergleich von Monats- und Wochendaten, sowie von LNV- und NV-Daten dient als methodische Kontrolle der Ergebnisse.

7.3. Zusatzmaterial

Anhang 1 Heatmaps für Deutschland und seine Bundesländer basierend auf monatlichen LNV-Berechnungen für den männlichen Teil der Bevölkerung

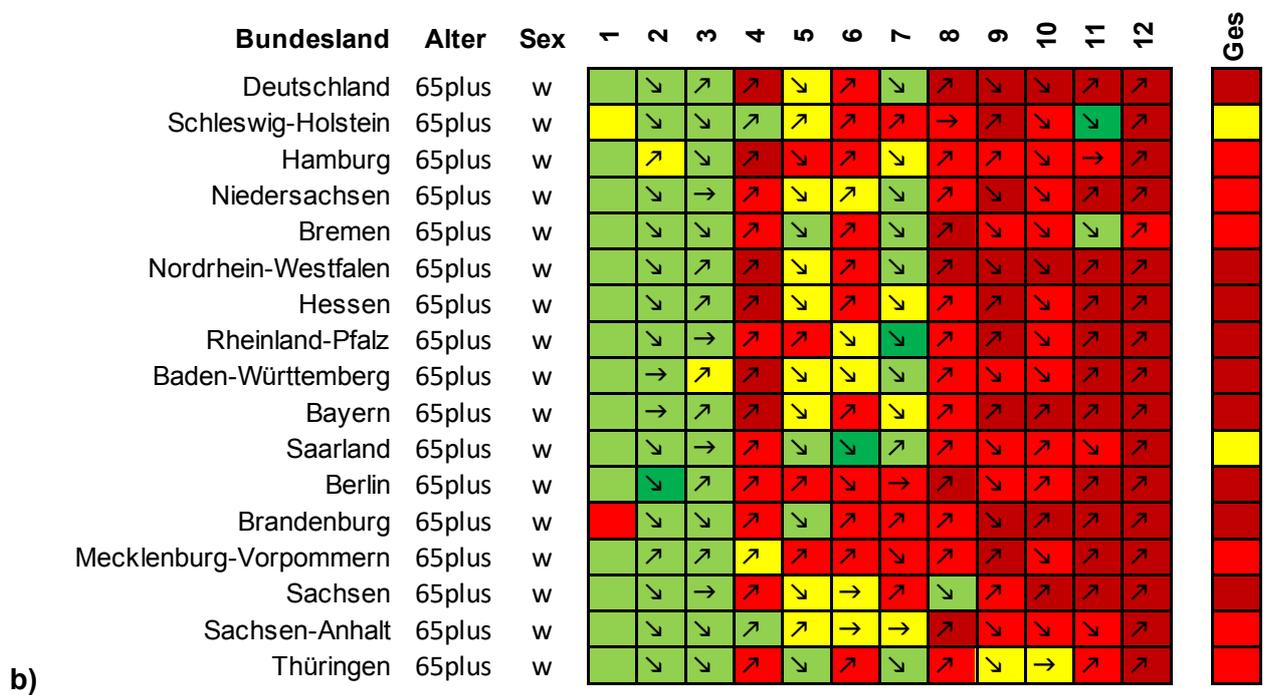
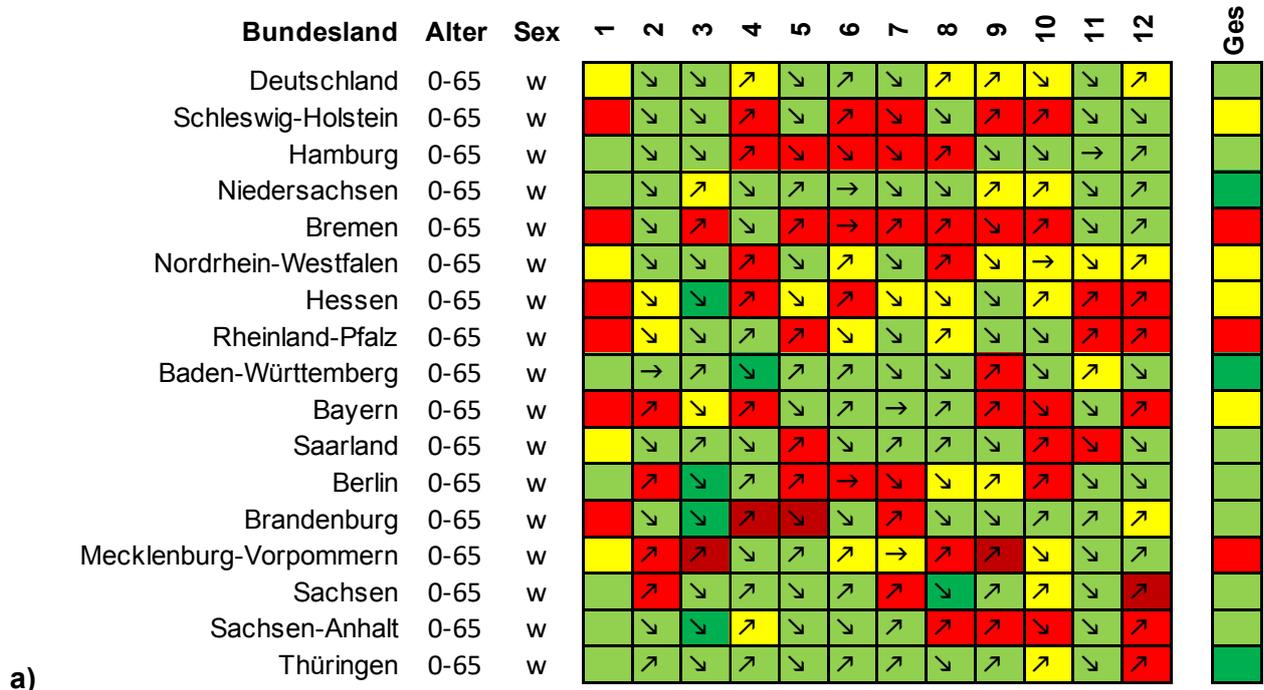
- a) Heatmaps für Männer unter 65 Jahre
- b) Heatmaps für Männer ≥ 65 Jahre



Anhang 2 Heatmaps für Deutschland und seine Bundesländer basierend auf monatlichen LNV-Berechnungen für den weiblichen Teil der Bevölkerung

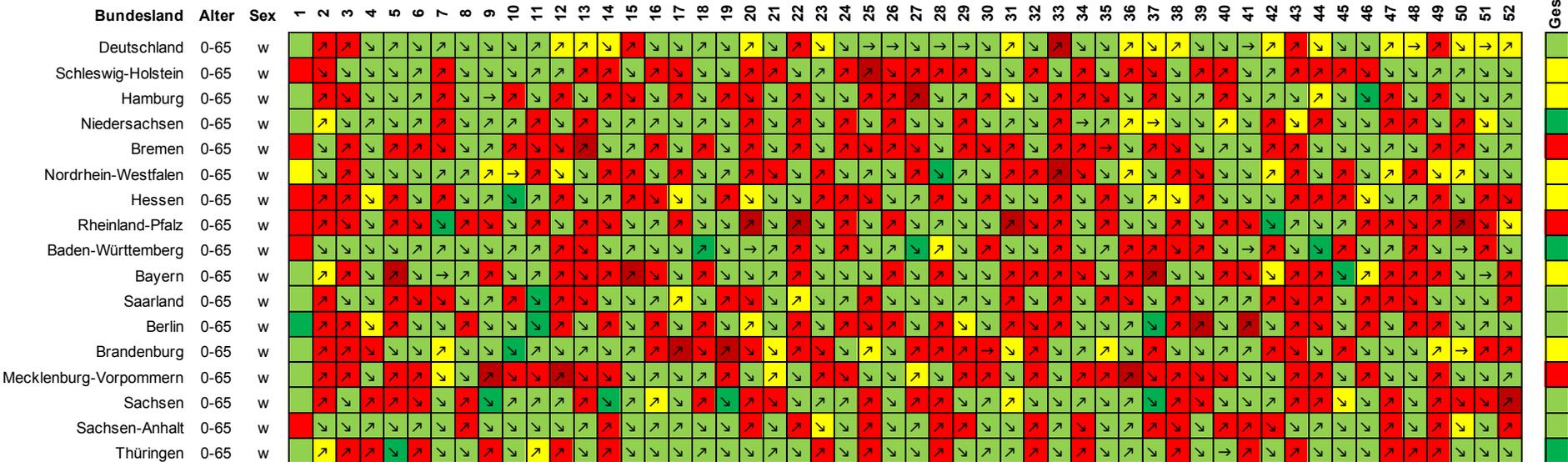
a) Heatmaps für Frauen unter 65 Jahre

b) Heatmaps für Frauen ≥65 Jahre



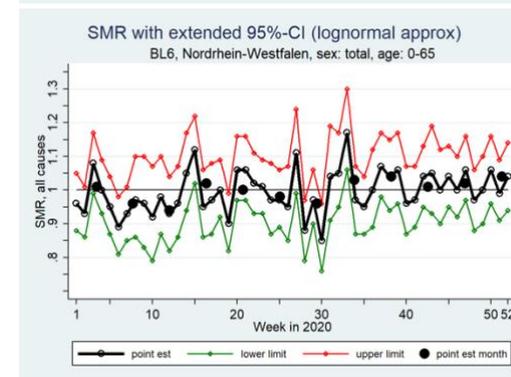
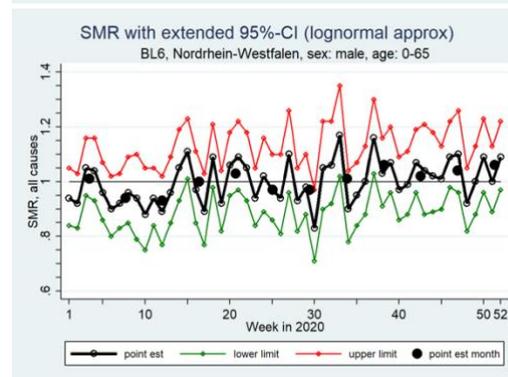
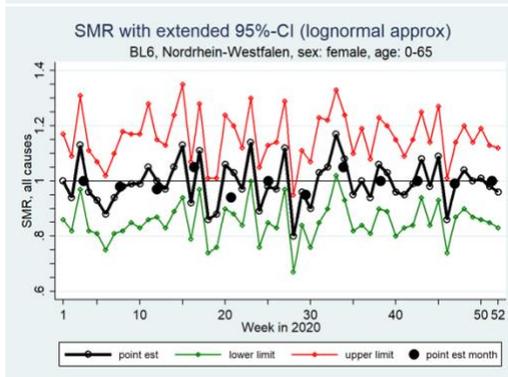
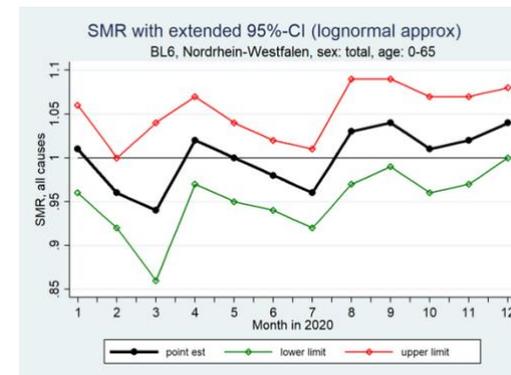
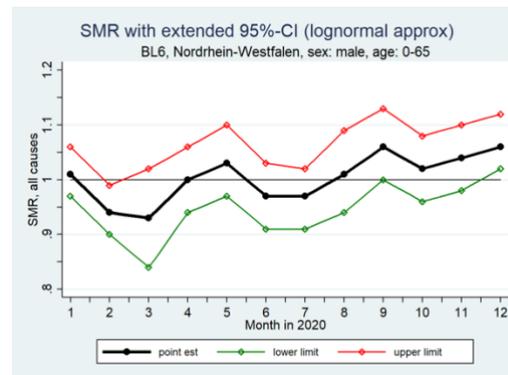
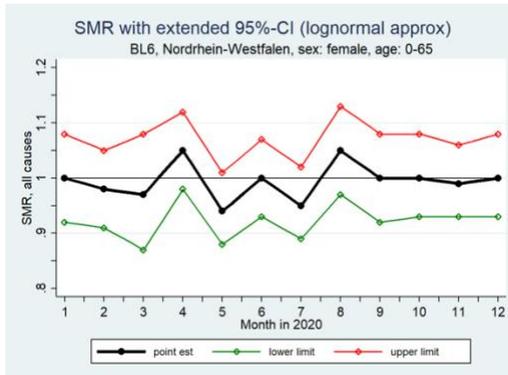
Anhang 4 Heatmaps für Deutschland und seine Bundesländer basierend auf wöchentlichen LNV-Berechnungen für den weiblichen Teil der Bevölkerung

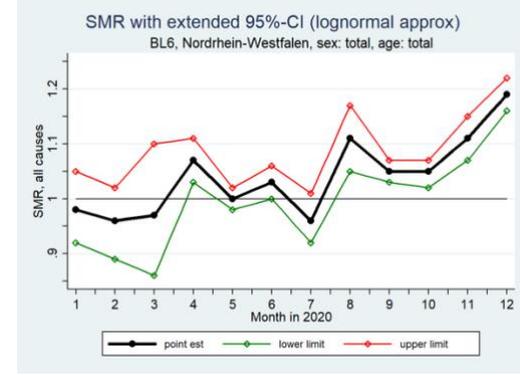
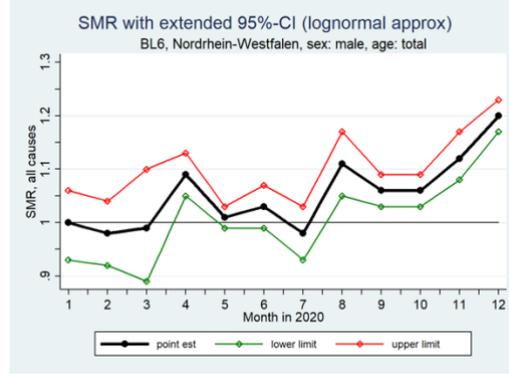
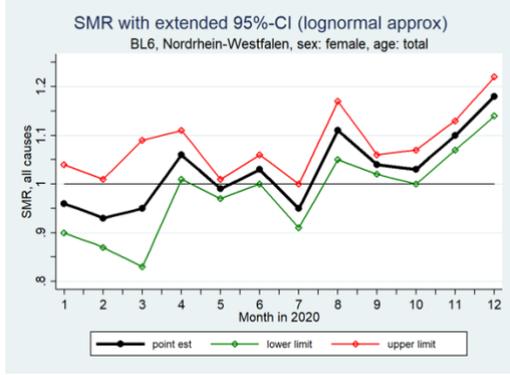
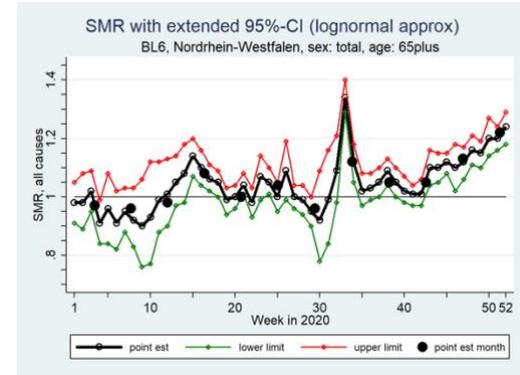
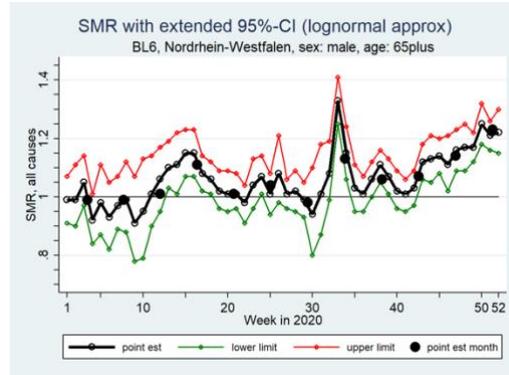
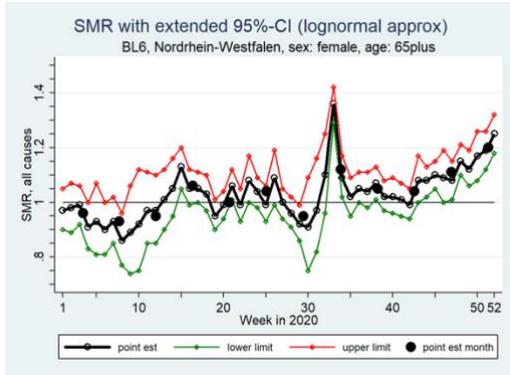
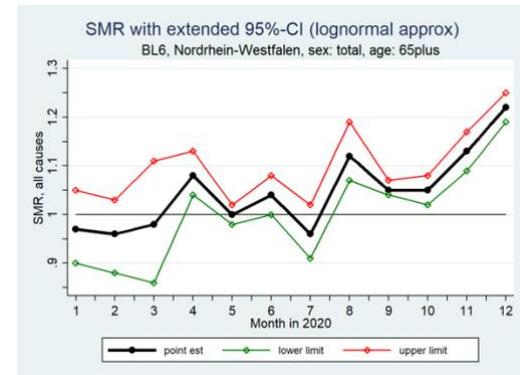
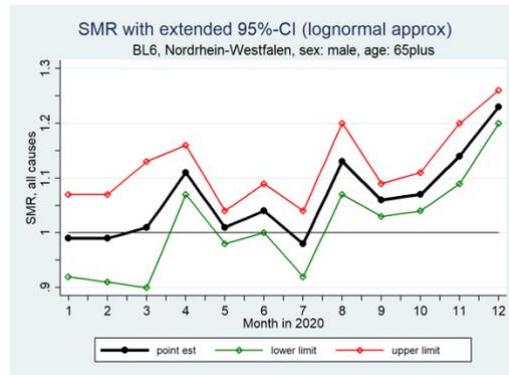
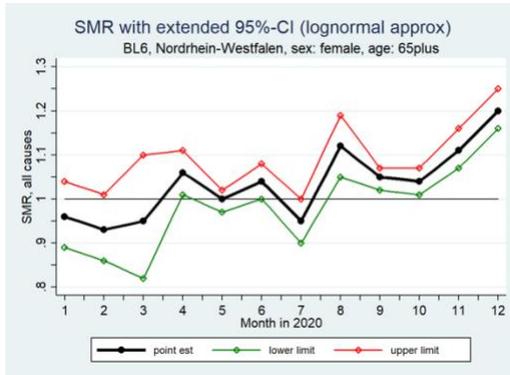
a) Heatmaps für Frauen unter 65 Jahre

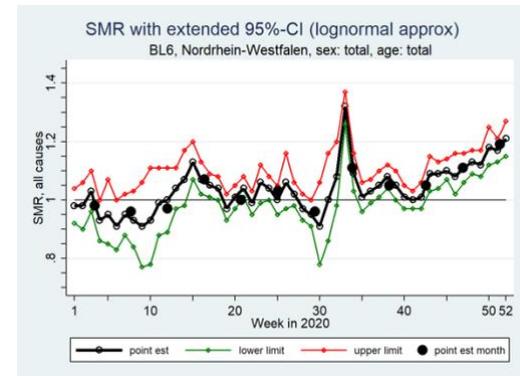
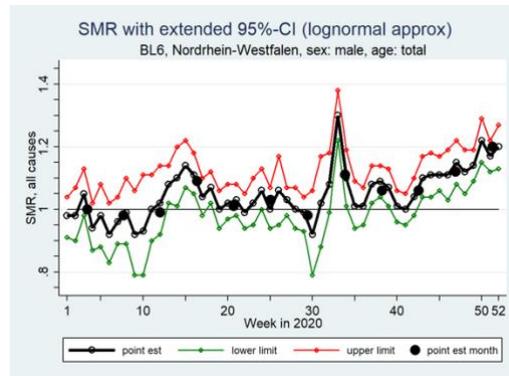
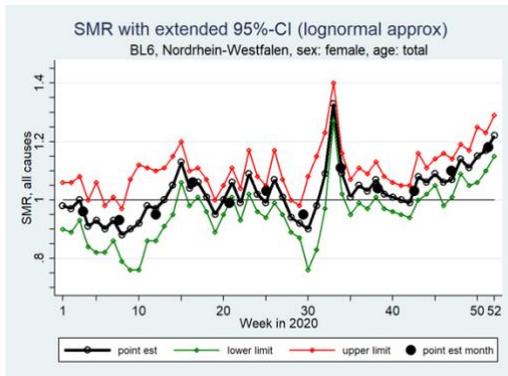


Anhang 5 Graphen für alle Alters- und Geschlechterkategorien (jeweils den Graphen-Beschriftungen zu entnehmen) für die beiden Bundesländer Nordrhein-Westfalen und Thüringen

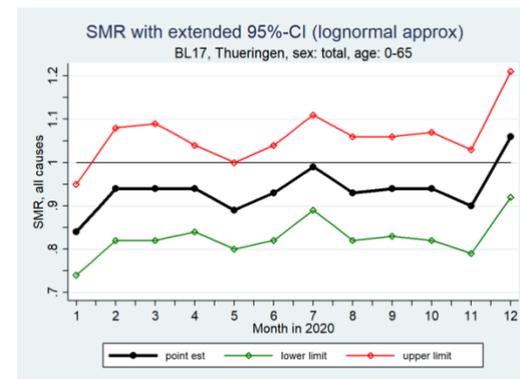
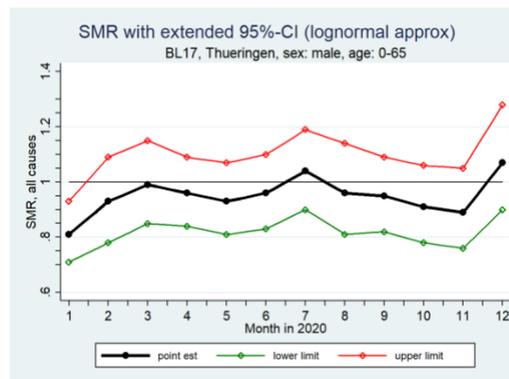
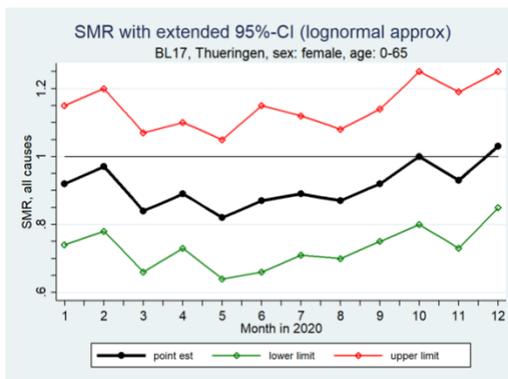
a) Nordrhein-Westfalen

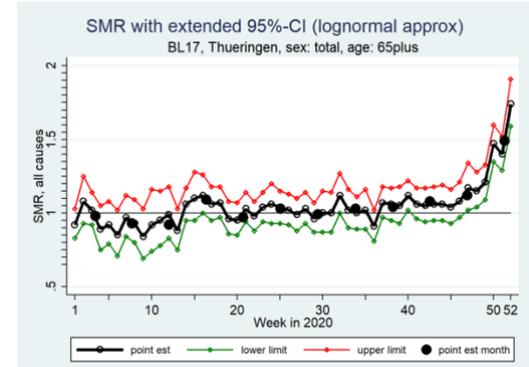
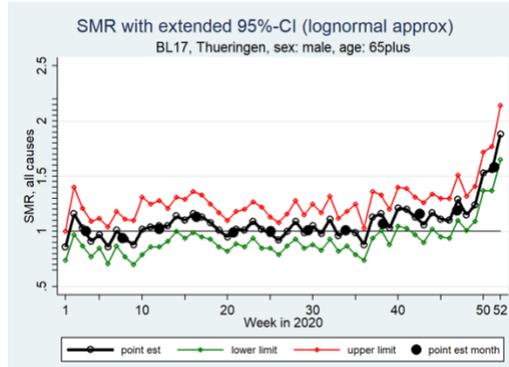
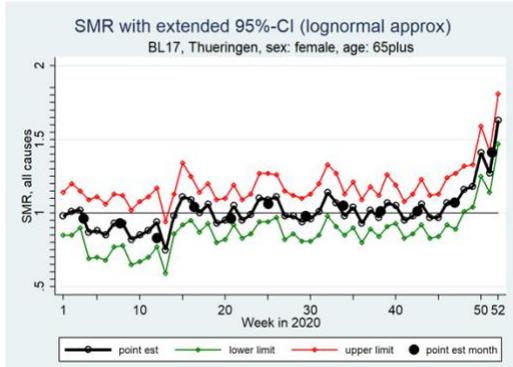
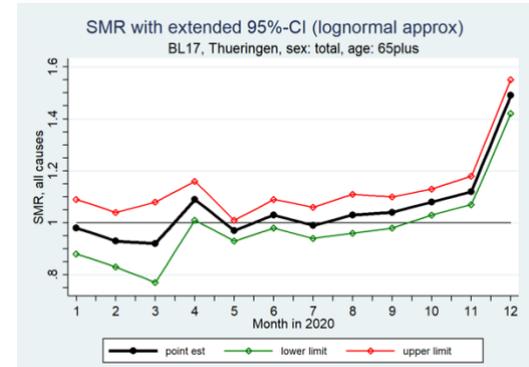
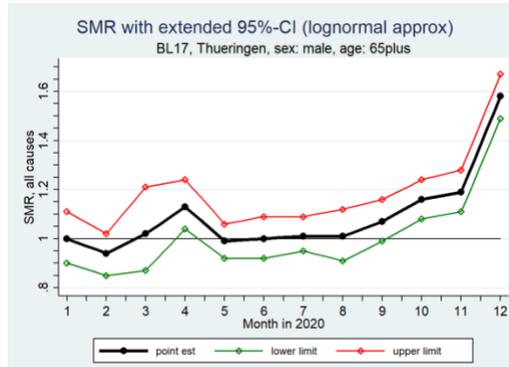
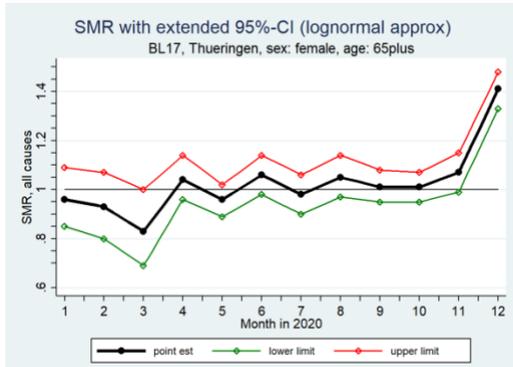
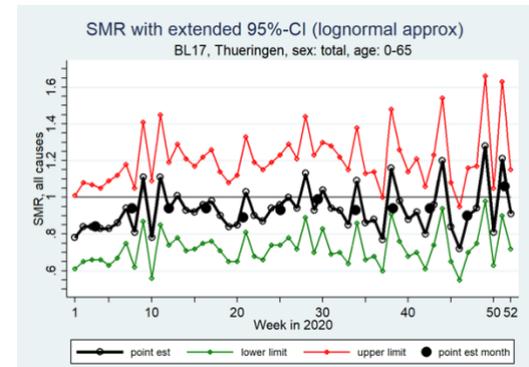
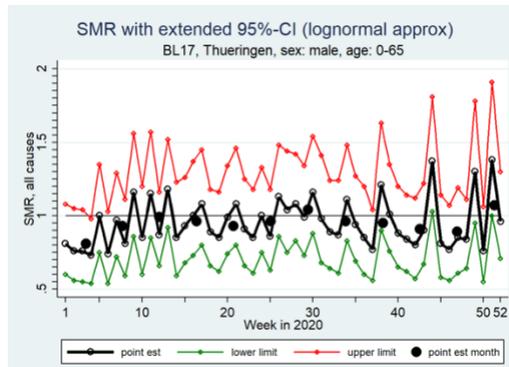
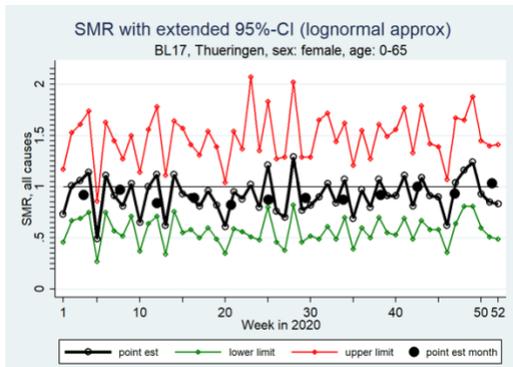


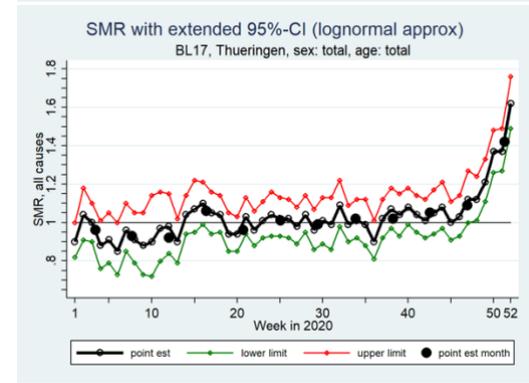
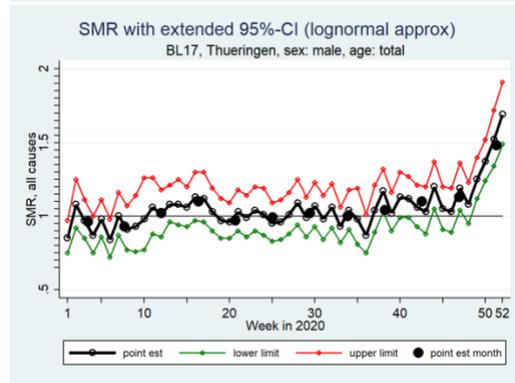
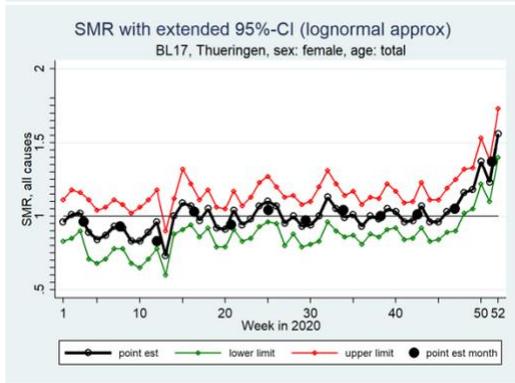
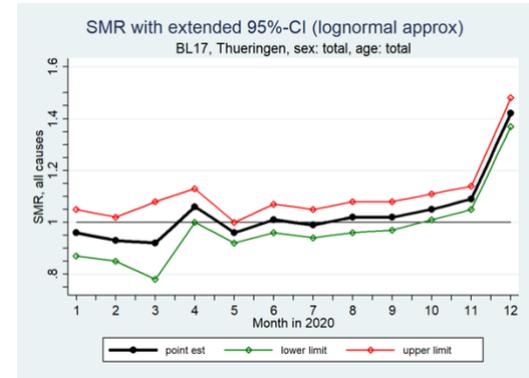
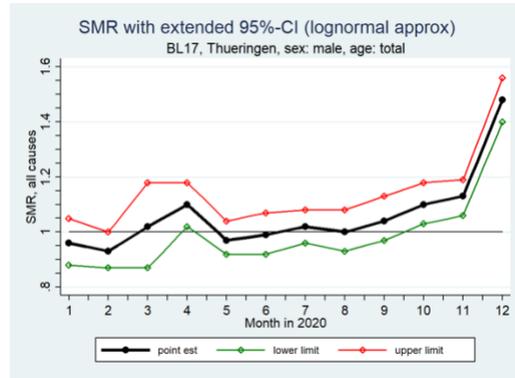
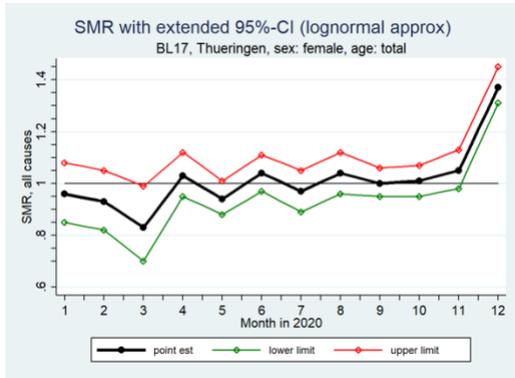




b) Thüringen







8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Zeitschriften:

- a. Morfeld P, **Timmermann B**, Lewis P, Erren TC: Increased mortality in Germany and in the individual German states during the SARS-CoV-2-/COVID-19 pandemic in 2020 and 2021. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: (online first). doi: 10.3238/arztebl.m2022.0208.
- b. Erren TC, **Timmermann B**, Lewis P, Morfeld P. Flying with High Visibility - Complex Mortality in Germany in Times of SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Med Suisse*. 2022; 18(779): 823-5. doi: 10.53738/revmed.2022.18.779.823.
- c. Morfeld P, **Timmermann B**, Groß JV, Erren TC. COVID-19: Mortality in Germany 2020 – Reply to the letter. *Dtsch med Wochenschr*. 2021;146(6):427.
- d. Morfeld P, **Timmermann B**, Groß VG, Lewis P, Erren TC. Before, during, and after the first wave of COVID-19: Mortality analyses reveal relevant trends in Germany and its states until June 2020. *Das Gesundheitswesen*. 2021;83:e41-e48. doi: 10.1055/a-1531-5507.
- e. Morfeld P, **Timmermann B**, Groß VJ, Lewis P, Erren TC. [COVID-19: How did mortality change? - Mortality of women and men in Germany and its federal states until October 2020]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2021;146(2):129-131. doi: 10.1055/a-1334-0586.
- f. Morfeld P, **Timmermann B**, Groß JV, Lewis P, Cocco P, Erren TC. COVID-19: Heterogeneous Excess Mortality and “Burden of Disease” in Germany and Italy and Their States and Regions, January–June 2020. *Frontiers in Public Health*. 2021;9:663259. doi: 10.3389/fpubh.2021.663259.
- g. Morfeld P, **Timmermann B**, Groß JV, DeMatteis S, Campagna M, Lewis P, Cocco P, Erren TC. COVID-19: Spatial resolution of excess mortality in Germany and Italy. *J Infect*. 2021;82(3):414-451. doi: 10.1016/j.jinf.2020.10.020.

Kongresse:

- Erren TC, **Timmermann B**, Groß JV, Lewis P, Morfeld P . Flying with High Visibility – Complex Mortality in Germany in Times of SARS-CoV-2/COVID-19 (2020 and 2021). QUADRIMED-Kongress, Crans-Montana, 29.4.2022
- Morfeld P, **Timmermann B**, Lewis P, Erren TC. 2020 und 2021: Sterblichkeitsanalysen vor, während und nach COVID-19-Wellen in Deutschland. DGAUM-Jahrestagung 25.3.2022.
- Morfeld P, **Timmermann B**, Groß V, Lewis P, Cocco G, Erren T. SARS-CoV-2/COVID-19: Vergleiche der Mortalität für Frauen und Männer zwischen Deutschland und Italien bis Juni 2020. DGAUM-Jahrestagung 19.3.2021.