

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus dem Institut für  
Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

**Wirkung von Entbindungen und Einnahme  
weiblicher Sexualhormone auf die Inzidenz und Prävalenz  
von Venenerkrankungen bei Frauen**

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
durch die Medizinische Fakultät  
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von  
Erika Rinne aus Bonn

2011

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. K. Kröger

2. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. med. B. Hoffmann, Düsseldorf

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Mai 2012

## **Veröffentlichung**

Vortrag und Abstract mit dem Thema „Anzahl Entbindungen, Einnahme weiblicher Sexualhormone und Inzidenz chronischer Venenerkrankungen“.

Veröffentlicht Mainz//2011. 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (gmds), 6. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi). Mainz, 26.-29.09.2011. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2011. Doc11gmds285.

# Inhaltsverzeichnis

Veröffentlichung.....	3
Inhaltsverzeichnis .....	4
1 Einleitung .....	6
1.1 Einführung .....	6
1.2 Grundlagen .....	6
1.3 Krankheitsbilder .....	10
1.4 Diagnostik und Therapie .....	13
1.5 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung.....	14
1.6 Einfluss von Entbindungen und weiblichen Sexualhormonen.....	15
1.7 Fragestellung und Zielsetzung.....	17
2 Material und Methoden .....	19
2.1 Studiendesign .....	19
2.1.1 Studientyp und Studienkollektiv .....	19
2.1.2 Studienablauf.....	19
2.1.3 Standardisierter Fragebogen.....	20
2.2 Untersuchungsmethoden .....	20
2.3 Datenmaterial.....	22
2.3.1 Zielvariablen.....	22
2.3.2 Expositionsvariablen .....	23
2.3.3 Einflussvariablen .....	24
2.3.4 Fehlende Angaben .....	25
2.4 Statistische Methoden.....	26
2.4.1 Deskriptive Analysen (Populationsbeschreibung, Non-Responder).....	26
2.4.2 Prävalenzen und Inzidenzen .....	26
2.4.3 Relative Risiken.....	27
2.4.4 Multivariate Analysen .....	27
2.4.5 Sensitivitätsanalysen.....	32
3 Ergebnisse.....	34
3.1 Deskriptive Analyse des Studienkollektivs .....	34
3.2 Prävalenzen und Inzidenzen .....	39
3.2.1 Prävalenzen der Outcomes .....	39
3.2.2 Inzidenzen der Outcomes .....	41

3.2.2.1	Stratifizierte Inzidenzen für venösen Reflux .....	41
3.2.2.2	Stratifizierte Inzidenzen für Varikosis.....	45
3.2.2.3	Stratifizierte Inzidenzen für Chronisch venöse Insuffizienz .....	48
3.3	Relative Risiken.....	51
3.3.1	Rohe relative Risiken (RR) .....	51
3.3.2	Stratifizierung der relativen Risiken nach Alter .....	51
3.4	Multivariate Analysen .....	53
3.4.1	Outcome venöser Reflux .....	53
3.4.2	Outcome Varikosis .....	54
3.4.3	Outcome chronisch venöse Insuffizienz.....	56
3.5	Sensitivitätsanalysen.....	58
4	Diskussion .....	64
4.1	Diskussion Frage 1 .....	64
4.2	Diskussion Frage 2 .....	66
4.3	Diskussion Frage 3 .....	70
4.3.1	Orale Kontrazeptiva.....	70
4.3.2	Hormonersatztherapie.....	74
4.4	Weitere Stärken und Schwächen der Arbeit.....	77
4.5	Ausblick und Schlussfolgerungen .....	79
5	Zusammenfassung .....	81
I.	Literaturverzeichnis .....	82
II.	Anhang .....	87
III.	Abkürzungsverzeichnis .....	88
IV.	Abbildungsverzeichnis .....	88
V.	Tabellenverzeichnis.....	89
VI.	Danksagung .....	91
VII.	Lebenslauf .....	92

# 1 Einleitung

## 1.1 Einführung

Chronische Venenerkrankungen gehören zu den häufigsten Erkrankungen in den Industriestaaten (Beebe-Dimmer et al. 2005). Im Volksmund sind sie als Besenreißer, Krampfadern und offene Beine bekannt. Chronische Venenerkrankungen sind nicht nur ein kosmetisches Problem, sondern häufig auch Ursache von Beschwerden und Schmerzen. Sie verursachen hohe Kosten für das Gesundheitssystem und beeinträchtigen die Lebensqualität bei Betroffenen. Bereits Hippokrates (460-375 v. Chr.) berichtete über Krampfadern und therapeutische Maßnahmen (Noppeney und Nüllen 2010). Die erste Krampfaderentfernung wurde bereits von dem Arzt Aulus Cornelius Celsus (30 v. Chr. – 45 n. Chr.) beschrieben. Obwohl chronische Venenerkrankungen bereits seit so langer Zeit bekannt und therapiert werden, sind die Entstehung und die Ursachen nicht abschließend geklärt.

Diese Arbeit beruht auf Daten der Bonner Venenstudie, die von 2000 bis 2007 in Bonn und im Bonner Umland durchgeführt wurde (Rabe et al. 2003).

## 1.2 Grundlagen

**Anatomie der Beinvenen** (Schiebler und Arnold 2003), (Noppeney und Nüllen 2010)

Venen sind die Gefäße des Blutkreislaufes, die das Blut zum Herzen zurückführen. Im großen Kreislauf ist das venöse Blut sauerstoffarm. Venen haben durch ihre Elastizität ein großes Fassungsvermögen und bilden somit eine Art Blutreservoir. In den Venen befinden sich ca. 85% des gesamten Blutvolumens, das bei Bedarf mobilisiert werden kann. Venen sind Teil des Niederdrucksystems. Es liegt ein mittlerer Blutdruck von 0-25 mmHg vor. Wesentlichen bestehen Arterien und Venen aus den drei Wandschichten Intima, Media und Adventitia.

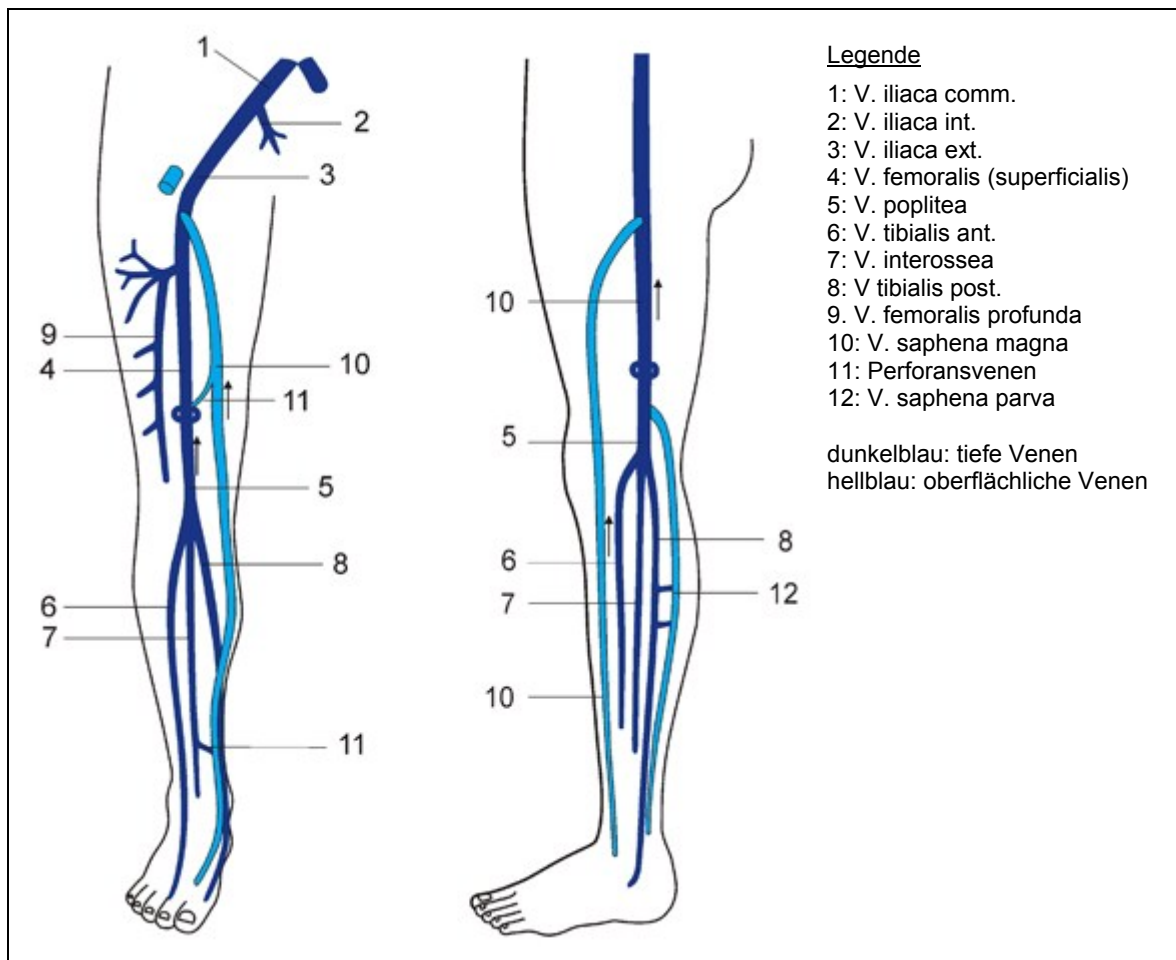
Die Intima bildet die Innenseite der Blutgefäße und besteht aus einschichtigen Endothelzellen, einer Basalmembran und subendotheliale Bindegewebe. Funktionen der Intima sind zum einen die Kontrolle von Gas- und Stoffaustausch zwischen Blut und Gefäßwand; zum anderen werden hier Signalmoleküle wie beispielsweise Stickstoffmonoxid (NO) gebildet, welches auf glatte Muskulatur relaxierend wirkt und somit eine Gefäßdilatation verursacht. Insbesondere in den Venen der Extremitäten bildet die Intima Venenklappen, die wie Rückschlagventile den Rückfluss des Blutes zum Herzen unterstützen. Venenklappen fehlen in einigen Venen, so zum Beispiel in den Venen von Kopf und Hals und in den Bauchvenen. Insgesamt nimmt die Anzahl der Venenklappen von distal nach proximal ab.

Die Media besteht aus glatten Muskelzellen, Kollagenfasern und elastischen Fasern. Die Muskelzellen sind bei Venen bündelartig verteilt. Insgesamt ist die Muskelfaserschicht dünner als bei Arterien. Venen der unteren Extremität weisen mehr Muskelzellen auf, als Venen der oberen Extremität.

Die Adventitia ist bei Venen nicht eindeutig zur Media abzugrenzen. Sie besteht aus überwiegend längsgerichteten Kollagenfasern und elastischen Fasern. Die Adventitia verankert die Gefäße in der Umgebung und führt bei größeren Gefäßen Versorgungsgefäße und Nerven.

Das sauerstoffarme Blut aus den Beinen wird über das oberflächliche, sowie das tiefe Venensystem zum Herzen zurücktransportiert. Die oberflächlichen Venen verlaufen unabhängig von Arterien im subkutanen Fettgewebe und nehmen das Blut aus der Haut auf. Die tiefen Beinvenen verlaufen meist paarig Arterien begleitend zwischen der Muskulatur. Sie nehmen Blut aus Knochen, Muskulatur und Gelenken auf. Die Anastomosen zwischen oberflächlichem und tiefem Venensystem heißen *Vv. perforantes*. Sie durchbrechen die Faszien-schicht der Muskulatur und gewährleisten durch Venenklappen einen gerichteten Blutstrom vom oberflächlichen zum tiefen Venensystem.

Zum oberflächlichen Venensystem gehören hauptsächlich die *V. saphena magna* und die *V. saphena parva*. Zum tiefen Beinvenensystem gehören die *V. poplitea* (Knievene), die *V. femoralis* (Oberschenkelvene) und die *V. iliaca externa* (äußere Beckenvene). Von hier fließt das venöse Blut über die *V. iliaca communis* (gemeinsame Beckenvene) und die *V. cava inferior* (untere Hohlvene) zum Herzen. Die *V. saphena parva* mündet in der Kniekehle in die *V. poplitea*. Die *V. saphena magna* mündet am Venenstern (Hiatus saphenus) im oberen Bereich des Oberschenkels in die *V. femoralis*. Eine schematische Darstellung der Venen des Beines ist in Abbildung 1 wiedergegeben.



**Abbildung 1** Schematische Darstellung der Anatomie des Venensystems am Bein (Ba-Ssalamah und Lechner 2003)

### **Muskelpumpe**

Die tiefen Beinvenen verlaufen in den von Faszien umgebenen Muskelgruppen. Diese haben als „peripheres Herz“ eine direkte Wirkung auf den venösen Rückstrom (Siegenthaler und Blum 2006, S. 721). Bei jeder Kontraktion der Muskelgruppe steigt der Druck in dem zugehörigen Venenabschnitt. Dadurch schließen sich die distal gelegenen Venenklappen und die Klappen der benachbarten Perforansvenen. Proximal gelegene Venenklappen öffnen sich. Durch die Abfolge von Kontraktion und Relaxation und den resultierenden Druckschwankungen kommt es zu einem herzwärts gerichteten Blutfluss. Bei einem Defekt der Venenklappen (venöse Insuffizienz) kommt es auf Grund der aufgehobenen Rückschlagventilfunktion trotz funktionierender Muskelpumpe zum Rückstrom venösen Blutes von proximal nach distal, bzw. zurück in die Perforansvenen (Perforans-Insuffizienz); siehe dazu auch Abbildung 2. Die Muskelpumpe trägt circa zu einem Drittel des Gesamtenergieaufwandes für den Kreislauf bei (Siegenthaler und Blum 2006, S. 720). Fällt sie beispielsweise durch Paresen aus, hat dies unmittelbar negative Konsequenzen auf den



venösen Rückstrom zum Herzen. Die Muskelpumpe ist in aufrechter Position am effektivsten.

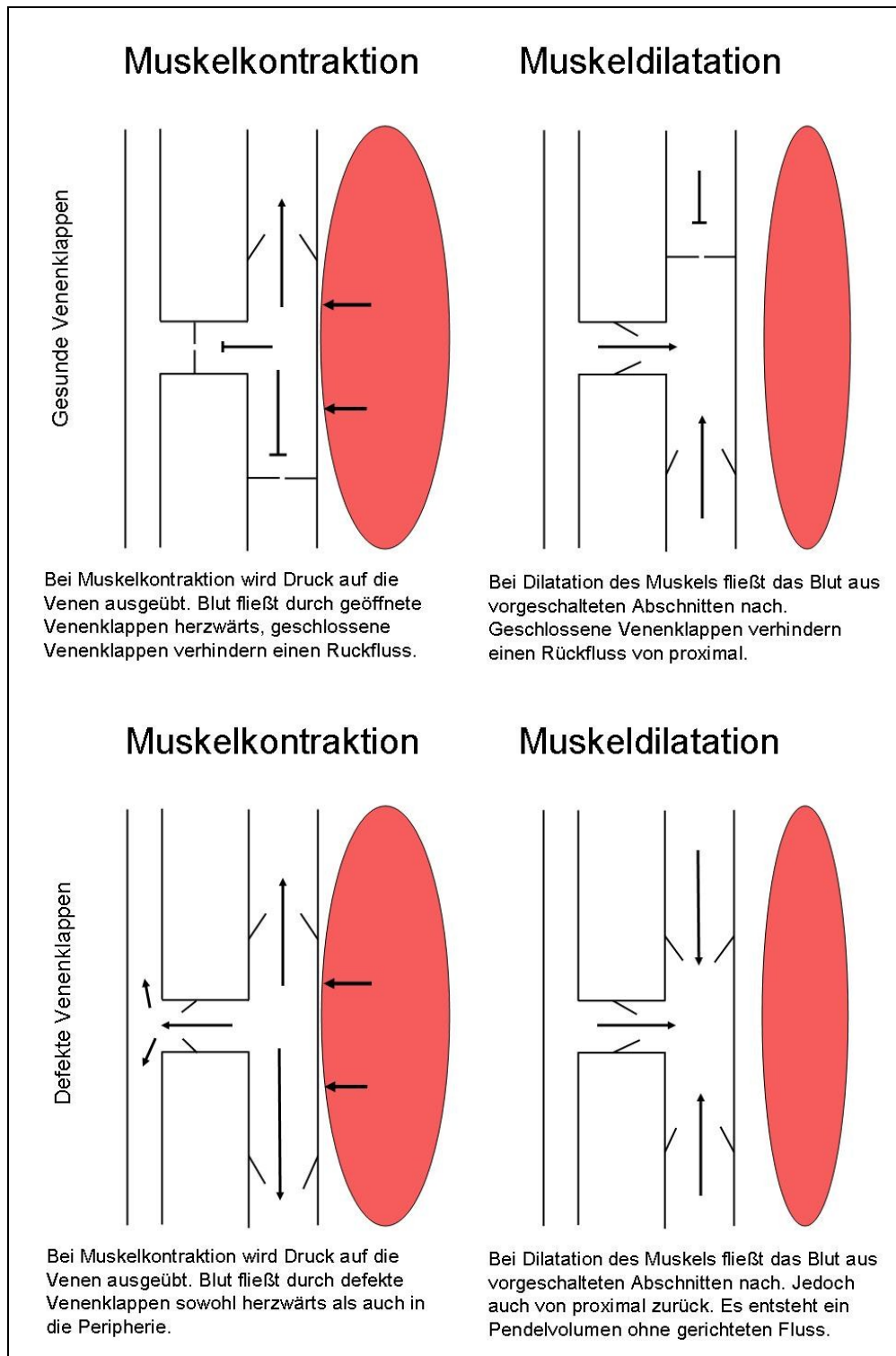


Abbildung 2 Darstellung der Muskelpumpe nach Siegenthaler und Blum 2006, S. 721

## **Einteilung von chronischen Venenerkrankungen**

Es gibt verschiedene Einteilungen für chronische Venenerkrankungen. Die modernste Einteilung ist die CEAP-Klassifikation (Eklöf et al. 2004). Diese berücksichtigt klinische Zeichen (C), ätiologische Faktoren (E), anatomische Lokalisationen und den verantwortlichen pathophysiologischen Prozess (P) der chronischen Venenkrankheit.

Die klinische Klassifizierung (C) ist unterteilt in (Allegra et al. 2003):

- C0 Keine sichtbaren oder tastbaren Zeichen einer Venenerkrankung
- C1 Teleangiektasien oder retikuläre Varizen
- C2 Varizen
- C3 Ödem
- C4 Hautveränderungen (zum Beispiel Pigmentierung, Ekzem und andere)
- C5 abgeheilte Ulceration
- C6 aktives Ulcus

Die ätiologische Klassifizierung (E) unterscheidet zwischen kongenitalen, primären und sekundären Ursachen. Die Anatomische Klassifizierung (A) definiert betroffene oberflächliche, tiefe und Perforansvenen. Die Pathologische Klassifizierung (P) nimmt den verantwortlichen pathophysiologischen Prozess (Obstruktion und/ oder Reflux) in die Beurteilung auf.

Im klinischen Alltag wird häufig nur die klinische Einteilung (C0-C6) verwendet.

### **1.3 Krankheitsbilder**

Unter dem Begriff chronische Venenerkrankungen werden verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst. In dieser Arbeit werden venöser Reflux, Varikosis und chronisch venöse Insuffizienz (CVI) betrachtet und im weiteren Verlauf der Arbeit mit dem Begriff „chronische Venenerkrankungen“ zusammengefasst. Die einzelnen Krankheitsbilder sind nicht immer klar getrennt. In dieser Arbeit wurden die Krankheitsbilder als Ausprägungen der chronischen Venenkrankheit getrennt von einander betrachtet.

#### **Venöser Reflux**

In gesunden Venen ermöglichen die Venenklappen einen gerichteten Fluss des Blutes. Venenklappen lenken den Blutfluss aus den oberflächlichen Venen über Perforansvenen in die tiefen Venen (Altenkämper 2001, S. 24). Diese dienen als Blutspeicher und führen das Blut von distal nach proximal zum Herzen zurück. Bei defekten Venenklappen ist die Richtung des Blutstroms nicht mehr ausschließlich herzwärts gerichtet. Es kommt bei

Druckerhöhung zu einem Rückfluss nach distal, bzw. zurück in epifasziale Venen – dem venösen Reflux (Noppeneý und Nüllen 2010, S. 58). Klinisch ist ein isolierter Reflux nicht sichtbar, er kann jedoch mittels Duplexsonographie gemessen werden. Dazu wird möglichst am stehenden Patienten durch ein Valsalva-Manöver (forcierte Ausatmung gegen geschlossene Mund- und Nasenöffnung bei zeitgleicher Bauchpresse) oder durch lokale Kompression und Dekompression ein Reflux provoziert (Jeanneret 2002), (Noppeneý und Nüllen 2010, S. 97–98). Hierbei wird entweder das Flussvolumen oder die Zeit des Refluxes gemessen. Die genaue Dauer, ab wann ein Rückfluss pathologisch ist wird uneinheitlich definiert. Ein venöser Reflux ab 0,5 bis 1,0 Sekunden wird von einigen Autoren als krankhaft gewertet (Evans et al. 1998), (Maurins et al. 2008). Bis zum vollständigen Klappenschluss tritt ein geringer Rückfluss regulär auf (Noppeneý und Nüllen 2010, S. 98). Ein venöser Reflux kann sowohl in den oberflächlichen, als auch in den tiefen Venen und an den Perforansvenen auftreten und gemessen werden (Rabe und Gallenkemper 2000, S. 117).

### **Varikosis**

Varizen (Krampfadern) sind an epifaszialen Venen lokalisiert (Noppeneý und Nüllen 2010, S. 24). Es handelt sich um eine Erweiterung der Vene, die sack- oder zylinderförmig sein kann. Die Länge der Venenveränderung spielt für die Definition nur eine untergeordnete Rolle. Varizen können langstreckig oder lokal umschrieben auftreten; häufig stellen sie sich als geschlängelte Vene oder als Venenknäuel dar. Sie können prinzipiell an allen Extremitäten auftreten, sind jedoch überwiegend an Beinvenen zu finden. Die Varizen werden nach Lokalisation eingeteilt in Stammvarizen, Seitenastvarizen, retikuläre Varizen und Besenreißer. Bei der Stammvarikose sind V. saphena magna und/ oder V. saphena parva betroffen. Eine Seitenastvarikose betrifft die Seitenäste der Saphenavenen (V. saphena magna und V. saphena parva). Bei retikulären Varizen und Besenreißern sind Hautvenen betroffen. Diese werden netzförmig in der Haut sichtbar und beeinflussen normalerweise nicht die Hämodynamik, sondern stellen ein kosmetisches Problem dar. Varizen werden in primäre und sekundäre Varizen eingeteilt. Die primäre Varikosis ist ideopathisch, d.h. es kann keine Ursache für die Venenveränderung eruiert werden. Diskutiert wird eine mechanische und/ oder hormonelle Schwäche der Venenwand (Noppeneý und Nüllen 2010, S. 34). Eine primäre Varikosis tritt vor allem an oberflächlichen Venen und Perforansvenen auf. Die sekundäre Varikosis ist erworben, zum Beispiel als Folge einer Phlebothrombose. Pathophysiologisch kommt es bei einer Varikosis zu einem fehlenden Verschluss der Ve-

nenklappen. Als Auslöser wird eine Änderung der venösen Strömungsgeschwindigkeit gesehen. Dabei kann sowohl eine Verlangsamung als auch eine Beschleunigung des Blutstroms zu einer entzündlichen Reaktion des Endothels der Vene und damit zu einem strukturellen Umbau von Venenwand und Venenklappen führen (Noppeney und Nüllen 2010, S. 35). Die Folge dieser Entzündungen ist eine Venendilatation mit Insuffizienz der Klappen und resultierende Strömungsumkehr in den Venen. Auch eine Klappeninsuffizienz in Perforansvenen kann zur Varikosis im oberflächlichen Venensystem führen, da das Blutvolumen aus den tiefen Venen durch die defekten Perforans-Klappen zurück in die oberflächlichen Venen gedrückt wird. Klinisch äußern sich Varizen anfangs durch Spannungs- oder Schweregefühl und Müdigkeit der Beine. Diese Beschwerden bessern sich zunächst im Liegen oder bei Bewegung. Weitere Symptome sind abendliche Knöchelödeme, Juckreiz und ein Druckgefühl über insuffizienten Perforansvenen. Außerdem können nächtliche Fuß- und Wadenkrämpfe auftreten. Die Beschwerden treten gehäuft nach stehender oder sitzender Tätigkeit, am Abend oder bei warmem Wetter auf.

### **Chronisch venöse Insuffizienz (CVI)**

Die chronisch venöse Insuffizienz wird definiert als venöse Hypertonie mit venösen und dermalen Veränderungen (Rabe und Gallenkemper 2000, S. 89–90). Ursächlich spielen drei Funktionseinschränkungen eine Rolle: Erstens die mechanische Behinderung des Blutrückstroms zum Herzen, beispielsweise durch einen Thrombus. Zweitens eine Venenklappeninsuffizienz der Perforansvenen, im oberflächlichen und/ oder im tiefen Venensystem. Drittens die Einschränkung der Muskelpumpe beispielsweise durch eine Parese (Siegenthaler und Blum 2006, S. 725). Der Schweregrad der Erkrankung ist abhängig davon, wie viele der Störungen vorliegen und wie stark die pathogenen Veränderungen sind. Eine Klappeninsuffizienz der Venen führt zu einem venösen Reflux mit „Pendelfluss“ (Rabe und Gallenkemper 2000, S. 90). Es wird zwischen einer primären und sekundären CVI unterschieden, wobei die sekundäre häufiger auftritt. Die primäre CVI beruht auf einem angeborenen Defekt der Venenklappen oder der venösen Gefäße (Noppeney und Nüllen 2010, S. 57). Die sekundäre CVI entsteht als Folge einer abflussbehindernden Venenerkrankung, wie zum Beispiel einer Thrombose.

Pathophysiologisch sind im oberflächlichen Venensystem angeborene Fehlbildungen der Kollagenbausteine zu nennen, die über eine gesteigerte Dehnbarkeit der Gefäßwand zu insuffizienten Venenklappen führen (Siegenthaler und Blum 2006, S. 725). Im tiefen Venensystem spielen Abflussbehinderungen, entweder in Form von anatomischen Gegeben-

heiten oder in Form von pathologischen Veränderungen (z. B. durch einen Thrombus) eine Rolle. Der venöse Druck nimmt bedingt durch ein Abflusshindernis, insuffiziente Venenklappen oder durch eine Muskelpumpenschwäche pathologische Werte von 60-90 mmHg an und gilt als Ursache für resultierende Veränderungen an Venen und Venenklappen (Noppeney und Nüllen 2010, S. 57). Das Strömungshindernis in den tiefen Beinvenen bedingt pathologische Kollateralkreisläufe, wie auch Venenbezirke, die von der Zirkulation ausgeschaltet sind. Des Weiteren ist bei insuffizienten Venenklappen die Muskelpumpe nur eingeschränkt aktiv, da das Blut nicht mehr gerichtet transportiert werden kann, sondern durch die insuffizienten Klappen in alle Richtungen gepresst wird. Symptome der CVI sind reversible oder persistierende Ödeme, Hautveränderungen im Unterschenkel- und Knöchelbereich (Purpura, Hämosiderosen, Atrophie blanche, Stauungsekzem, zyanotische Färbung der Haut) und ein florides oder abgeheiltes Ulkus (Rabe und Gallenkemper 2000, S. 93–95).

## **1.4 Diagnostik und Therapie**

### **Diagnostik**

Zur Diagnostik von Venenerkrankungen gehören eine Anamnese, eine klinische Untersuchung und eine Doppler-Sonographie. Zur klinischen Untersuchung gehören Inspektion, Palpation und Funktionstests. Letztere haben jedoch an Bedeutung verloren (Noppeney und Nüllen 2010, S. 72). Die genaue Begutachtung der Venen soll am stehenden Patienten durchgeführt werden. Durch die Palpation können besonders bei vermehrtem Fettgewebe Varizen ertastet werden. Bevor invasive Therapiemaßnahmen durchgeführt werden soll zusätzlich noch eine farbcodierte Duplexsonographie und eine Phlebodynamometrie oder eine Photoplethysmographie durchgeführt werden (Rabe und Gallenkemper 2000, S. 113). Mittels dieser Techniken werden Strömungsverhältnisse, Komprimierbarkeit und Durchgängigkeit der Venen durch Ultraschall dargestellt. Auch ein venöser Reflux bei insuffizienten Venenklappen wird auf diese Weise sichtbar. Zusätzlich können je nach Fall Venenverschlußplethysmographie, Phlebographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und nuklearmedizinische Methoden zum Einsatz kommen (Rabe und Gallenkemper 2000, S. 113).

Die Sonographie ist eine nicht-invasive, für den Untersuchten wenig belastende und kostengünstige Untersuchungsmethode. Eine genaue Beschreibung der durchgeführten Diagnostik folgt im Abschnitt 2.2 Untersuchungsmethoden.

## **Therapie**

Therapeutisch kommen bei chronischen Venenerkrankungen sowohl konservative als auch operative Verfahren in Betracht. Ziel der Therapie ist dabei die Verbesserung der Hämodynamik, Linderung von subjektiven Beschwerden und Vorbeugung von Komplikationen oder einer Rezidivkrankung (Kluess et al. 2004), (Rabe 1999). Eine konservative Therapie kann in jedem Stadium einer chronischen Venenerkrankung angewendet werden und Erfolge erzielen (Kluess et al. 2004). Zur konservativen Therapie gehört an erster Stelle die Kompressionstherapie mittels Verbänden oder Strümpfen. Des Weiteren die physikalische Therapie wie beispielsweise Lymphdrainage oder Bewegungstherapie und zusätzlich medikamentöse Therapien. Eine konservative Therapie kann die Venenerkrankung jedoch nicht beseitigen. Die Entstehung von chronischen Venenerkrankungen können durch prophylaktischen Einsatz von Kompressionstherapien verzögert werden. Die operative Therapie hat das Ziel die venöse Hämodynamik zu normalisieren. Bei einer Varikosis wird dabei der insuffiziente Teil der Vene und deren Verbindungsvenen zum tiefen Venensystem in einem operativen Eingriff entfernt. Bei schweren Störungen durch eine venöse Insuffizienz kommen Faszienchirurgie (Durchtrennung oder Entfernung der Muskelfaszien) und lokale operative Maßnahmen zum Einsatz. Zu den alternativen operativen Verfahren gehören Sklerosierungstherapie (Verödung), endoluminale Verfahren (Radiowellenobliteration) und transkutane Lasertherapie (Kluess et al. 2004).

### **1.5 Epidemiologie und gesellschaftliche Bedeutung**

Besonders in der westlichen Welt belegen Studien eine hohe Prävalenz für venösen Reflux, Varikosis und chronisch venöse Insuffizienz (CVI):

So wurde in einer französischen Venenstudie mit 835 Probanden (ab 18 Jahren) eine Varikosis-Prävalenz von 46,3 % bei Frauen und 23,7 % bei Männern gefunden (Carpentier et al. 2004). In der Edinburgh Venenstudie, die in den Jahren 1994-1996 durchgeführt wurde, hatten von 1566 untersuchten Probanden (18-64 Jahre) 40 % der Männer und 32 % der Frauen eine Stammvarikose. Eine CVI wurde hier bei 9 % der Männer und bei 7 % der Frauen gesehen (Evans et al. 1999). Chiesa (Chiesa et al. 2005) fand in Italien bei 22,7 % der knapp 4500 Probanden (19-90 Jahre) keine Veränderungen an Venen (Stadium C0). Ein venöser Reflux wurde hier in 37 % gesehen. In der Erstuntersuchung der Bonner Venenstudie wurden bei knapp 10 % keine Venenveränderungen (C0) gefunden (Rabe et al 2003). Eine Varikosis wurde bei 20 % der Männer und 26 % der Frauen gefunden und eine CVI (C3-C6) wurde bei ca. 16 % der Männer und ca. 18 % der Frauen gesehen.

Durch die hohe Prävalenz und den Leidensdruck stellen chronische Venenerkrankungen einen hohen Kostenfaktor für das Gesundheitssystem dar. Das statistische Bundesamt Deutschland gab für das Jahr 2006 Krankheitskosten für Venen und Lymph(knoten)-erkrankungen von knapp 2,2 Milliarden Euro an (Rabe 2009). Die Kosten für „Varizen der unteren Extremität“ beliefen sich 2006 auf rund 800 Millionen Euro. Frauen verursachten dabei fast doppelt so hohe Kosten wie Männer. Auch die indirekten Kosten durch Ausfälle der Arbeitszeit sind bei Venenerkrankungen hoch. So waren im Jahr 2006 über 90 Ausfalltage pro 1000 AOK-Versicherte auf Varizen zurückzuführen (Rabe 2009). Dieser volkswirtschaftliche Aspekt ist demnach nicht zu unterschätzen.

## **1.6 Einfluss von Entbindungen und weiblichen Sexualhormonen**

In einigen Studien waren Frauen häufiger von Venenerkrankungen betroffen als Männer (vgl. Beebe-Dimmer et al. 2005). Vor allem die leichteren Formen (C1–C3) einer Venenerkrankung traten bei Frauen häufiger auf als bei Männern. Erst bei sichtbaren Hautveränderungen (ab C4) glich sich der Unterschied zwischen Männern und Frauen an (Rabe et al. 2003). Auch wenn die Datenlage der Erstuntersuchung der Bonner Venenstudie keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede bei den Outcomes Varikosis und CVI zwischen Männern und Frauen zeigte, so gaben Frauen doch häufiger Beschwerden wie Schwere-, Spannungs- und Schwellungsgefühl an (Rabe et al. 2003).

Warum gibt es diese Unterschiede zwischen Männern und Frauen? Zum einen geben Frauen im Allgemeinen vermehrt Beschwerden an, zum anderen könnte eine mögliche Ursache im unterschiedlichen Risikoprofil liegen. Vor allem Schwangerschaften gelten als ein wichtiger Risikofaktor für Venenerkrankungen (Dindelli et al. 1993), (Stansby 2000), (Fowkes et al. 2001b), (Beebe-Dimmer et al. 2005).

### **Entbindungen**

In der Edinburgh Venenstudie (Fowkes et al. 2001a) war ein Hinweis auf eine Assoziation zwischen Schwangerschaften und venösem Reflux (Odds Ratio (OR) = 1,20 [95 %-KI 0,93–1,54]) sichtbar, die jedoch nach Adjustierung für das Alter verschwand: OR = 1,00 (95 %-KI 0,76–1,31). Die 24-Städte Studie aus Italien (Chiesa et al. 2005) zeigte eine Korrelation zwischen steigender Anzahl von Schwangerschaften und Venenerkrankungen. Dies wurde in allen C-Stadien nachweisbar. Diese Assoziation war auch beim venösen

Reflux sichtbar. Auch die Daten der Erstuntersuchung der Bonner Venenstudie zeigten einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Schwangerschaften und Venenerkrankungen (Bromen et al. 2004).

Weshalb Schwangerschaften ein Risikofaktor für Venenerkrankungen bei Frauen sein könnten, ist nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden zum einen hormonell bedingte Veränderungen an Venen, zum anderen mechanische Belastungen durch erhöhten Venendruck am Ende der Schwangerschaft und unter der Geburt (Stansby 2000). Das zusätzliche Blutvolumen in der Schwangerschaft und die Größenzunahme des Uterus im Verlauf der Schwangerschaft werden für den erhöhten Druck auf die Gefäße verantwortlich gemacht. Der erhöhte Druck kann zu venösen Abflussstörungen und in Folge dessen zu Venenleiden wie Varizen führen (Bamigboye und Hofmeyr 2006). Carr fand bei Schwangeren bereits im ersten Drittel der Schwangerschaft Varizen und gab erbliche und hormonelle Einflüsse als Ursache dafür an (Carr 2006). Ebenso vertritt Lass die Hypothese, dass weibliche Sexualhormone am Remodeling von Venen beteiligt und mitverantwortlich für chronische Venenerkrankungen sind (Lass H et al. 2001).

### **Weibliche Sexualhormone**

Weibliche Sexualhormone wirken über verschiedene Rezeptoren an der Venenwand. In Gefäßen findet man zwei Typen von Estrogenrezeptoren ( $ER\alpha$  und  $ER\beta$ ), wobei der  $ER\beta$ -Rezeptor die Proliferation von glatten Muskelzellen hemmen und somit gefäßschützend wirken soll (Lass H et al. 2001). Bei Frauen wurde der  $ER\beta$ -Rezeptor vermehrt gefunden. In der Gefäßwand finden sich ebenso Gestagenrezeptoren (Progesteron).

Durch Estrogene wird die Elastizität des Gefäßes gemindert. Außerdem können Estrogene Ödeme begünstigen (Lüllmann et al. 2003, S. 385) und wirken dilatierend auf Arterien und Venen (Göretzlehner und Simon 1999). Progesteron wirkt konstriktiv auf Arterien und vasodilatierend auf Venen und damit bei Venen synergetisch mit Estrogenen (Göretzlehner und Simon 1999). Progesteron kann ebenfalls durch Wasser- und Natrium-Retention zu Ödemen führen (Lüllmann et al. 2003, S. 388).

Eine reine Estrogentherapie birgt ein erhöhtes Risiko für Endometriumkarzinome und wird daher zur Kontrazeption nicht angewendet (Lüllmann et al. 2003, S. 390). Dies bedeutet, dass zur Verhütung überwiegend entweder nur Gestagene (zum Beispiel in Form der Minipille) oder beide Hormone kombiniert zugeführt werden. Bei Durchführung einer Hormonersatztherapie werden nur Estrogene oder Kombinationspräparate eingenommen. Aller-



dings hat sich seit Einführung der oralen Kontrazeptiva nicht nur die Verordnungspraxis, sondern auch die Zusammensetzung der Hormonpräparate verändert. So wurde zum Beispiel die Dosis von Estrogen seit Einführung der Pille kontinuierlich reduziert.

Die Einnahme weiblicher Sexualhormone ist scheinbar kein risikoerhöhender Faktor für chronische Venenerkrankungen. Górski kam zu dem Ergebnis, dass orale Kontrazeptiva (OC) protektiv für Varikosis und chronisch venöse Insuffizienz seien (Górski et al. 2003). Jukkola et al. bestätigen in ihrer Studie, dass orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapie (Hormone Replacement Therapy = HRT) keine Risikofaktoren für Venenleiden seien (Jukkola et al. 2006). Auch in der Edinburgh Venenstudie (1994-1996) hatten Frauen, die jemals OC nahmen oder eine HRT durchführten, eine geringere Prävalenz von Varizen (Lee et al. 1999). In der Erstuntersuchung der Bonner Venenstudie (Bromen et al. 2004) wurde keine Beziehung zwischen Hormoneinnahme (OC und HRT) und dem Auftreten einer Varikose gesehen, jedoch wurde ein negativer Zusammenhang zwischen Hormoneinnahme und CVI gefunden (OR = 0,6 [95 %-KI 0,47–0,89]). Die Ergebnisse blieben bei alleiniger Betrachtung von oraler Kontrazeption ähnlich. Somit stellte sich die Frage, ob OC wirklich protektiv wirken, und wenn ja, wodurch diese Wirkung zustande kommt. Möglich ist ein direkter Effekt der Hormone auf das Bindegewebe oder auf die Gefäße, aber auch die indirekte Wirkung über die Reduktion von Schwangerschaften ist vorstellbar. Eine Kombination beider Aspekte ist ebenfalls denkbar.

## **1.7 Fragestellung und Zielsetzung**

Die Tübinger Studie von 1979 (Fischer H 1981) war bis zur Bonner Venenstudie die letzte populationsbezogene Studie zu phlebologischen Erkrankungen in Deutschland. Seitdem hat sich die Diagnostik von Venenleiden mit Einführung der Duplexsonographie bedeutend gewandelt. Ebenso hat sich das Risikoprofil der Bevölkerung verändert: Risikoerhöhende Faktoren wie Bewegungsmangel, sitzende Tätigkeiten und ein erhöhter Body Mass Index (BMI) treten in den letzten Jahrzehnten vermehrt in Erscheinung. In der Bonner Venenstudie wurden die Daten mittels Fragebogen und ärztlicher Untersuchung erhoben. Letztere beinhaltete nicht nur eine klinische Untersuchung mit Fotodokumentation, sondern auch eine duplexsonographische Untersuchung. Die klinischen Befunde wurden nach der CE-AP-Klassifikation eingeteilt. Die Studie umfasste zwei Datenerhebungen mit einem mittleren Zeitabstand von 6,6 Jahren. Durch die Nachuntersuchung desselben Kollektivs konnten Inzidenzdaten für die genannten Venenerkrankungen gewonnen werden. Die Bonner Ve-

nenstudie ist in Deutschland die erste Studie mit Inzidenzdaten zu chronischen Venenerkrankungen.

Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung des Einflusses von Anzahl der Entbindungen, bzw. der Einnahme von weiblichen Sexualhormonen (orale Kontrazeption, Hormonersatztherapie) auf die Prävalenz und Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen. Als chronische Venenerkrankungen wurden venöser Reflux, Varikosis und chronisch venöse Insuffizienz untersucht.

Anhand der Bonner Venenstudie sollten Antworten auf folgende spezifische Fragestellungen gefunden werden:

- Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen bei Frauen in der deutschen Allgemeinbevölkerung?
- Haben Frauen mit einer höheren Anzahl von Entbindungen eine höhere Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen als Frauen mit einer geringeren Anzahl von Entbindungen, bzw. als Frauen die niemals entbunden haben?
- Wirkt die Einnahme von weiblichen Sexualhormonen protektiv auf die Entstehung von chronischen Venenerkrankungen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Dieser Arbeit liegen die Daten der Bonner Venenstudie die in den Jahren von 2000 bis 2007 durchgeführt wurde, zugrunde. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Bonn genehmigt. Alle Analysen beruhen auf anonymisierten Datensätzen.

Im Folgenden wird die Bonner Venenstudie ausführlich vorgestellt.

#### **2.1.1 Studientyp und Studienkollektiv**

Im Jahr 2000 wurden circa 5000 Personen zur Bonner Venenstudie eingeladen. Die Studie wurde als prospektive, bevölkerungsbasierte Querschnittsstudie in Bonn und zwei ländlichen Gemeinden (Alfter und Wachtberg) durchgeführt. Es nahmen 3072 Personen an der Untersuchung teil, dies war eine Response von 58,7% (Rabe et al. 2003). Dasselbe Studienkollektiv wurde zu einer Nachuntersuchung, welche in den Jahren 2006 bis 2008 stattfand, eingeladen. Zur Recherche der Adressen von verzogenen Probanden aus der Ersterhebung wurde auf die Daten der Einwohnermeldeämter der Stadt Bonn und der oben genannten Gemeinden zurückgegriffen.

Für die Zweiterhebung wurden nur Probanden eingeschlossen, die an der Erstuntersuchung der Bonner Venenstudie teilgenommen hatten und ihre schriftliche Einverständniserklärung abgaben.

Personen die auf die schriftliche Einladung zur Teilnahme an der Nachuntersuchung nicht reagierten, wurden direkt telefonisch kontaktiert.

An der Zweiterhebung nahmen 1978 Probanden teil. Dies entspricht einer Response von 84,6 % für die Nachuntersuchung. Davon waren 1110 (56,1 %) Frauen und 868 (43,9 %) Männer. Für die Analysen in dieser Arbeit wurden nur die Daten der Frauen verwendet.

#### **2.1.2 Studienablauf**

Nach der Begrüßung und Identifizierung der Probanden im Studienzentrum klärte sie ein Studienmitarbeiter über den Ablauf der Untersuchung auf. Die Erhebung der Daten und Durchführung der Studie erfolgte nach den Richtlinien des Datenschutzgesetzes. Der Proband wurde in die Ausfülltechnik eingewiesen und bei Fragen unterstützt. Nach dem Ausfüllen kontrollierte ein Studienmitarbeiter die Vollständigkeit des Fragebogens und bat gegebenenfalls um Ergänzung. Danach begleitete der Mitarbeiter die Probanden zum Arzt, welcher den Teilnehmer über spezifische phlebologische Fragen interviewte und anschließend untersuchte. Der Untersuchungsablauf ist in Abbildung 3 dargestellt.

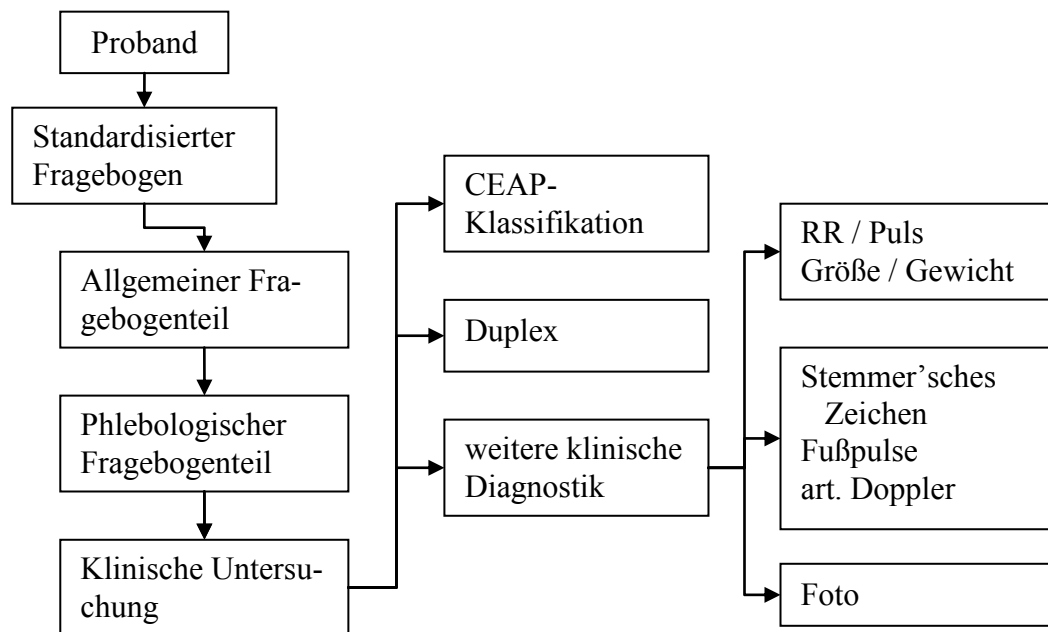


Abbildung 3 Untersuchungsablauf Bonner Venenstudie (Rabe et al. 2003)

### 2.1.3 Standardisierter Fragebogen

Der standardisierte Fragebogen enthielt drei Teile:

1. einen allgemeinen Teil zu Lebensstil, Sozioökonomie, Eigen- und Familienanamnese,
2. einen Abschnitt zur Lebensqualität (CIVIQ), sowie
3. einen Teil, der die spezifisch phlebologische Anamnese, das klinische Bild, die aktuellen Beschwerden und die bisherige Therapie der Studienteilnehmer abfragte.

Die ersten beiden Teile waren Selbstausfüller mit Multiple-Choice-Fragen und Fragen mit der Möglichkeit freie Antworten zu geben. Der letzte Teil des Fragebogens wurde gemeinsam mit dem Arzt ausgefüllt. Hier wurden auch die Ergebnisse der ärztlichen Untersuchung eingetragen. Die Fragebögen waren bis auf geringe Abweichungen bei Erst- und Zweiterhebung identisch.

## 2.2 Untersuchungsmethoden

### Ärztliches Interview und klinische Untersuchung

Die ärztliche Untersuchung bestand aus einer klinischen Inspektion, einer standardisierten Beurteilung des Beinbefundes nach der CEAP-Klassifikation und Ermittlung des CEAP-Scores, einschließlich einer duplexsonographischen Untersuchung des oberflächlichen und tiefen Beinvenensystems.

Des Weiteren wurden bei der ärztlichen Untersuchung die Fußpulse getastet. Im negativen Fall erfolgte eine arterielle Dopplersonographie. Die Körpergröße wurde mit einer Messlatte und das Körpergewicht mit einer Fußwaage ermittelt. Eine Blutdruck- und Pulsmessung wurde mit einem automatischen Messgerät (Omron M3 der Firma Omron, Armumfang 22-32 cm) am linken Arm durchgeführt. Wenn aus medizinischen Gründen nicht am linken Arm gemessen werden konnte, wurde auf den rechten Arm ausgewichen und dies dokumentiert (Rabe et al. 2003).

### **Apparative Untersuchungen (Rabe et al. 2003)**

#### **Duplexsonographie**

Die Duplexsonographie erfolgte mit Farbduplexgeräten der Firma ESAOTE BIOMEDICA (Typ AU5 Harmonic<sup>®</sup>) im B-Mode mit 7,5-10 MHz und die Doppler-Sonographie mit 7 MHz. Die Sonographie zeigte nicht invasiv morphologische Veränderungen der Venen und das Strömungsverhalten des venösen Blutes, wie zum Beispiel einen Reflux. Gemessen wurde an sechs Ableitungsstellen: Vena femoralis communis, Vena poplitea, Vena saphena magna (zwei Ableitstellen: auf Höhe der Leiste und des Knies), Vena saphena parva und Venae tibiales posteriores.

V. femoralis und V. saphena magna wurden im Längsschnitt jeweils 2 cm distal der Mündungsstelle von V. saphena magna in V. femoralis gemessen. V. saphena magna wurde am distalen Oberschenkel, proximal des Epicondylus medialis femoris, im Querschnitt gemessen. V. poplitea und V. saphena parva wurden in der Kniefalte, mindestens 2 cm distal der Mündungsstelle der V. saphena parva in die V. poplitea im Längsschnitt gemessen. Die Vv. tibiales posteriores wurden am medialen Unterschenkel am Übergang vom distalen zum mittleren Drittel des Unterschenkels im Querschnitt gemessen.

Während der Untersuchung befand sich der Proband auf einer Kippliege, die 10° aus der Senkrechten geneigt war. Der Schallkopf wurde mit Kontaktgel bestrichen und auf die definierten Ableitstellen gesetzt. Die Befunde wurden mittels Bildspeicher festgehalten und unter der Studiennummer und den Initialen der Probanden gespeichert.

Für die Untersuchung der proximalen Venen (V. femoralis, V. saphena magna im Bereich der Leiste) wurde das Valsalva-Manöver angewendet, bei den distalen Venen (V. poplitea, V. saphena magna im Bereich des Knies, V. saphena parva und Vv. tibiales posteriores) wurde eine manuelle Kompression und Dekompression ausgeübt. Beide Verfahren wurden zur Provokation eines venösen Refluxes angewendet und dauerten mindestens zwei Se-

kunden. Jeder venöse Reflux, der länger als 500 ms andauerte, wurde als pathologisch gewertet.

### **Fotodokumentation**

Für die Fotodokumentation stand der Proband auf einer Schablone, die eine genaue V-förmige Positionierung der Füße vorgab. Es wurden je zwei Aufnahmen der unbedeckten Beine mit einer Spiegelreflex-Digitalkamera (Olympus C-2500 L) gemacht. Die Aufnahmen zeigten die Beine von den Zehenspitzen bis zum Knie von ventral und dorsal.

## **2.3 Datenmaterial**

### **2.3.1 Zielvariablen**

In dieser Arbeit wurden die untersuchten Outcomes venöser Reflux, Varikosis und CVI getrennt von einander ausgewertet. Es konnten jedoch mehrere Outcomes bei einer Probandin auftreten. Zum Beispiel kann ein Fall sowohl einen venösen Reflux, als auch eine Varikosis aufweisen. Die einzelnen Krankheitsbilder waren nicht immer eindeutig von einander abgrenzbar, sondern es gab Überschneidungen der Definitionen. Beispielsweise konnte eine klinische Einteilung der CEAP- Klassifizierung von C3 als Varikosis oder als chronisch venöse Insuffizienz auftreten. Auch sind eine Varikosis und eine chronisch venöse Insuffizienz mit einem venösen Reflux vergesellschaftet. Für die Bonner Venenstudie wurden die Definitionen wie folgt im Studienprotokoll festgelegt (Rabe et al. 2003).

#### **Definition von venösem Reflux:**

Mittels Duplex-Sonographie wurde gemessen, ob ein pathologischer Reflux (über 500ms) oder eine Okklusion vorliegen. Die Ergebnisse wurden für jedes Bein getrennt für folgende Venen erhoben: V. femoralis, V.s. magna (Leiste), V. s. magna Knie, V. poplitea, V.s. parva, Vv. Tibiales posterior, Oberschenkelperforanten und Unterschenkelperforanten.

In dieser Arbeit wurde ein Reflux oder eine Okklusion in einer der oben genannten Venen als Outcome betrachtet.

#### **Definition von Varizen:**

Klinische Klassifizierung zwischen C2 und C6, primäre ätiologische Klassifizierung und bei der anatomischen Klassifizierung mindestens eine Veränderung an superfazialen Venen (V. saphena magna oberhalb oder unterhalb des Knies, V. saphena parva, nicht zum Saphenagebiet gehörend).

## **Definition von Chronisch Venöser Insuffizienz (CVI):**

Klinische Klassifizierung C3 bis C6.

### **2.3.2 Expositionsvariablen**

**Entbindungen** wurden dargelegt als dichotome Variable („jemals ein Kind geboren“ (Entbindungen)? Ja/ Nein) und als kategoriale Variable (0, 1, 2, 3, 4+). Zu Entbindungen wurden nur geborene Kinder, sei es durch Kaiserschnitt oder natürliche Geburt, gezählt. Diese Variable wurde direkt im Fragebogen erfragt. Für Sensitivitätsanalysen wurde zusätzlich die Variable „Schwangerschaften“ angelegt. Diese enthielt zusätzlich zu den Geburten, die bei „Entbindungen“ gezählt wurden, auch Schwangerschaftsabbrüche und Spontanaborte.

Die Variable „Entbindungen“, also geborene Kinder, wurde gewählt, da ein Mechanismus der Venenschädigung im Austragen der Schwangerschaft liegen könnte, zum Beispiel in der vermehrten Wassereinlagerung im letzten Drittel der Schwangerschaft und in der Druckerhöhung in den Gefäßen während der Geburt. Wird jedoch davon ausgegangen, dass pathologische Venenveränderungen durch die Hormonumstellung bei einer Schwangerschaft entstehen, muss jede Schwangerschaft, auch Schwangerschaftsabbrüche und Spontanaborte, und nicht nur die Geburten berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde in Sensitivitätsanalysen zusätzlich die Variable Schwangerschaften („jemals schwanger gewesen?“ Ja/ Nein und Anzahl der Schwangerschaften 0, 1, 2, 3, 4+) untersucht. Für diese Variable wurden die Angaben von Schwangerschaftsabbrüchen, Fehlgeburten und Geburten addiert.

Die Anzahl der Schwangerschaften entspricht nicht der Anzahl der Entbindungen, da den Schwangerschaften auch Fehlgeburten und Schwangerschaftsabbrüche zugerechnet werden. Frauen, die null Entbindungen angaben, konnten durchaus eine oder mehrere Schwangerschaften in Form von Fehlgeburten oder Abbrüchen aufweisen.

Die **Hormoneinnahme** wurde differenziert nach „Jemals orale Kontrazeptiva genommen“ (dichotom) und „Zurzeit Hormonersatztherapie genommen“ (dichotom).

Zur Einnahme oraler Kontrazeptiva wurde abgefragt, ob die Frauen die „Pille“ zur Schwangerschaftsverhütung oder aus anderen Gründen genommen haben. Daraus wurde abgeleitet, ob die Probandinnen „Jemals“ die Pille genommen haben. Zusätzlich wird in

Sensitivitätsanalysen die stetige Variable „Pillenjahre“ verwendet. Diese ergibt sich aus den Jahren der Einnahme minus den Jahren der Unterbrechung.

Dagegen wurde bei der Hormonersatztherapie (HRT) nur erfragt, ob zum Zeitpunkt der Erhebung eine Therapie durchgeführt wurde (Wenn ja, bekommen Sie deswegen [Menopause, Wechseljahre, Postmenopause] eine Hormonbehandlung?). Es kann folglich nicht ausgeschlossen werden, dass Frauen, die angaben keine Hormonersatztherapie zu machen, in der Vergangenheit eine HRT durchgeführt hatten. Die Angabe bezog sich somit nicht auf „jemals HRT durchgeführt“, sondern auf „zurzeit HRT durchgeführt“.

### **2.3.3 Einflussvariablen**

Folgende weitere Variablen wurden für diese Arbeit verwendet:

Alter berechnet aus Alter zur Basiserhebung plus Beobachtungsdauer.

Body-Mass-Index (BMI) errechnet aus Größe und Gewicht, beides wurde bei der Untersuchung mit einem standardisierten Protokoll für Anthropometrie gemessen. Lagen keine Messergebnisse vor, wurde der BMI aus den Angaben der Probanden errechnet.

Rauchen differenziert nach Nie-Raucher („Noch nie geraucht“), Ex-Raucher („Früher geraucht“ und „In den letzten 12 Monaten aufgehört“) und Jetzt-Raucher („Tägliches Rauchen“ und „Gelegentliches Rauchen“).

Region unterteilt in „Stadt“ (Bonn) und „Land“ (die Gemeinden Alfter und Wachtberg), die Daten wurden im Jahr 2000 aus der Rekrutierung abgeleitet.

Blutdruck gegliedert in vier Kategorien: 1 = bis 119/79 mmHg; 2 = 120/80 bis 139/89 mmHg; 3 = 140/90 bis 159/99 mmHg, 4 = ab 160/100 mmHg.

Die Familiäre Belastung wurde aus Angaben zu Venenerkrankungen in der Familie im Fragebogen ermittelt. Gaben die Probanden an, dass in der nahen Verwandtschaft Krampfadern oder ein Unterschenkelgeschwür vorkamen, wurde die familiäre Belastung positiv gewertet. Die Variable wurde dichotom angelegt.

Vorwiegend sitzende/ stehende Tätigkeit bei Berufstätigen wurde aus dem Fragebogen entnommen.

Die Berufstätigkeit wurde in drei Kategorien abgebildet. Als „Vollzeit berufstätig“ wurden Berufstätige ab einer Wochenstundenzahl von 35 Stunden und Auszubildende angesehen. Unter „Teilzeit berufstätig“ sind Personen gezählt, die bis zu 34 Stunden/ Woche arbeiten und in die Kategorie „nicht berufstätig“ fallen Personen, die zum Untersuchungszeitpunkt nicht berufstätig oder freigestellt waren (zum Beispiel Erziehungsurlaub).



Angaben zur körperlichen Aktivität wurden aus dem Fragebogen abgeleitet. Es wurden folgende Kategorien gebildet: Kategorie 1 „bis zu einer Stunde pro Woche“, Kategorie 2 mit „1-3 Stunden pro Woche“, Kategorie 3 mit „mehr als 3 Stunden pro Woche“.

Sozioökonomischer Status (SES) ermittelt nach der Anzahl der Ausbildungsjahre nach Addition aus höchstem Schulabschluß und höchstem Ausbildungsabschluss. Um eine internationale Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde der SES durch die Anzahl der Bildungsjahre nach der International Standard Classification of Education (ISCED) erfasst (siehe Tabelle 1) (UNESCO 2006).

**Tabelle 1 Einteilung der Bildung**

<b>Frage zur Schulbildung</b>	<b>Anzahl der Bildungsjahre</b>
Hauptschule/ Volksschulabschluss	9
Realschulabschluss (Mittlere Reife)	10
Abschluss Polytechnische Oberschule 10. Klasse (vor 1965: 8. Klasse)	10
Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule)	12
Abitur, allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife	13
anderen Schulabschluß	9
Schule beendet ohne Abschluss	9
Noch keinen Abschluss	9
<b>Frage zur Ausbildung</b>	
Berufsfachschule, Handelsschule (beruflich-schulische Ausbildung)	3
Fachschule (z.B. Meister-, Technikerschule, Berufs- oder Fachakademie)	4
Fachhochschule, Ingenieurschule	4
Universität, Hochschule	5
anderen Ausbildungsabschluss	3
Kein beruflicher Abschluss (und nicht in Ausbildung)	0
Noch in beruflicher Ausbildung (Auszubildende, Studentin)	0
<b>Nach Addierung der Antwortmöglichkeiten</b>	
Bildung 1	≤ 10
Bildung 2	11 bis 13
Bildung 3	14 bis 17
Bildung 4	18

### 2.3.4 Fehlende Angaben

Bei der Nachuntersuchung aus dem Jahr 2007 fehlten Angaben zum Outcome Varikosis und chronisch venöse Insuffizienz in 29 Fällen (2,6 %) und zum venösen Reflux in 44 Fällen (4,0 %).

Die Anzahl der fehlenden Angaben für die möglichen Einflussvariablen (Basiserhebung 2000) betrug: BMI N = 143 (12,9 %), höchster Schulabschluß N = 11 (1,0 %), Raucher N = 25 (2,3 %), Blutdruck N = 50 (4,5 %), Familiäre Belastung N = 2 (0,2 %), Anzahl Entbindungen N = 143 (12,9 %), Anzahl Schwangerschaften N = 132 (11,9 %), Jemals Pille genommen N = 9 (0,8 %), zurzeit HRT durchgeführt N = 12 (2,3 %), vorwiegend sitzende/ stehende Tätigkeit N = 519 (46,8 %). Bei Alter, Geschlecht und Region gab es keine fehlenden Angaben.

Da die fehlenden Angaben in verschiedenen Items in unterschiedlicher Fallzahl auftraten, unterschieden sich bei den Analysen die Gesamtzahlen der Frauen. Die Fälle mit fehlenden Items wurden aus den Analysen ausgeschlossen, die Gesamtanzahl wird jeweils angegeben.

## **2.4 Statistische Methoden**

Die Outcomes wurden für diese Arbeit probandenbezogen ausgewertet. Da die zu untersuchenden Expositionen Geburt und Hormoneinnahme ganzheitlich auf den Körper wirken, wurden beide Beine als Einheit betrachtet. Die maximale Ausprägung wurde jeweils als Outcome gewertet. Jede Outcome-Variable wurde dichotom angelegt.

### **2.4.1 Deskriptive Analysen (Populationsbeschreibung, Non-Responder)**

Die Daten der Responder und Non-Responder wurden tabellarisch abgebildet. Es wurden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt und ggf. Mittelwert und Standardabweichung (Alter, BMI).

Die Variablen „Bildungsjahre“ und „Region“ wurden nur aus dem Jahr 2000 dargestellt, alle weiteren Variablen sowohl aus dem Jahr 2000, als auch aus dem Jahr 2007. Für die Berechnungen wurden die Zielvariablen aus dem Jahr 2007 und die Einflussvariablen aus dem Jahr 2000 verwendet. Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass die Exposition zeitlich vor dem Outcome auftrat.

Alle Auswertungen erfolgten mittels SPSS Version 19.0 für Windows.

### **2.4.2 Prävalenzen und Inzidenzen**

Die Prävalenzen und Inzidenzen von venösem Reflux, Varikosis und CVI wurden gesamt und stratifiziert nach Alter berechnet. Die Inzidenzen wurden zusätzlich nach den untersuchten Expositionen ausgewertet. Die Prävalenzen geben die Anzahl der Erkrankten zu einem bestimmten Zeitpunkt wieder und wurden nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Prävalenz} = \frac{\text{Anzahl der kranken Probanden}}{\text{Anzahl aller untersuchten Probanden}}$$

Die Inzidenz gibt die Anzahl der Neuerkrankten in einem bestimmten Zeitraum wieder. Für die Bonner Studie bedeutet dies, dass in die Berechnung der Inzidenzen nur Probanden eingehen, die zur Ersterhebung frei vom betrachteten Outcome waren. Die Inzidenzen wurden nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl der Neuerkrankten bei Zweiterhebung}}{(\text{Beobachtungszeit} * \text{Anzahl der gesunden Probanden bei Erstuntersuchung})}$$

Die Beobachtungszeit in der Bonner Venenstudie betrug im Mittel 6,6 Jahre.

### 2.4.3 Relative Risiken

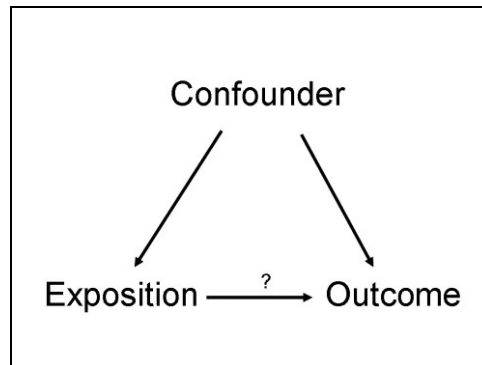
Für die hypothetisierten Risikofaktoren/ protektiven Faktoren wurde das relative Risiko für jedes Outcome berechnet. Es wurde für jede Exposition kombiniert mit jedem Outcome angegeben. Diese wurden zunächst roh und dann stratifiziert nach Alter wiedergegeben. Die relativen Risiken (RR) wurden aus Vierfeldertafeln nach folgender Formel berechnet:

$$\text{RR} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

	krank	gesund
mit Exposition	a	b
ohne Exposition	c	d

### 2.4.4 Multivariate Analysen

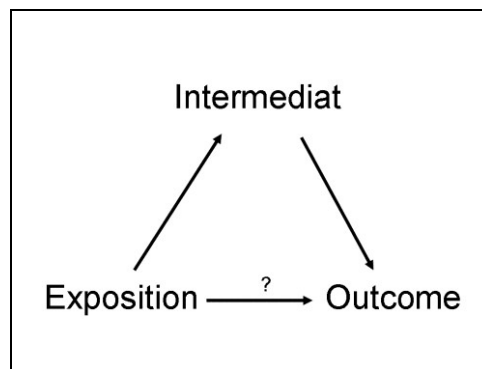
Durch die multivariaten Analysen sollten Einflüsse durch Störfaktoren (Confounder), die sowohl Exposition als auch Outcome beeinflussen, reduziert werden (Abbildung 4).



**Abbildung 4 Confounder**

Es wurde jeweils der Datensatz mit Frauen ohne das jeweilige Outcome zur Baseline Untersuchung eingesetzt. D.h. bei Untersuchungen zum venösen Reflux wurden nur Frauen in die Analysen einbezogen, die im Jahr 2000 keinen venösen Reflux hatten. Bei Untersuchungen zur Varikosis wurden nur Frauen berücksichtigt, die im Jahr 2000 noch keine Varikosis hatten und bei den Berechnungen zur CVI gingen nur Frauen ein, die im Jahr 2000 keine CVI hatten. Darüber hinaus wurden bei den Auswertungen zur Hormon Replacement Therapy (HRT) nur Frauen eingeschlossen, die im Jahr 2000 angaben in der Postmenopause zu sein. Da alle drei Outcomes dichotom waren, wurde die binär logistische Regression verwendet. Als abhängige Variable wurde das jeweilige Outcome eingesetzt. Da in dieser Untersuchung nur Frauen berücksichtigt wurden, musste nicht für das Geschlecht adjustiert werden. Für die Regressionsanalysen wurden folgende unabhängige Variablen neben den zu untersuchenden Expositionen berücksichtigt: Alter, Blutdruck, Region, Bildungsjahren (die den sozioökonomischen Status darstellen), Rauchen, BMI, überwiegend sitzende/ stehende berufliche Tätigkeit und familiäre Vorbelastung mit Krampfadern oder venösem Unterschenkelgeschwür.

Zunächst wurden kausale Zusammenhänge der möglichen Confounder dargestellt und auf dieser Grundlage ein gerichteter azyklischer Graph (directed acyclic graph = DAG Greenland et al. 1999) erstellt. Die Graphen wurden mit dem „DAG program“ von Sven Knüppel (Knüppel 2010) ausgewertet und dadurch die möglichen Confounder bestimmt. Das sich daraus ergebende Minimally Sufficient Adjustment Set wurde für die multivariaten Analysen verwendet. Mit Hilfe des DAGs konnten Confounder von sogenannten Intermediaten unterschieden werden. Intermediate sind Variablen, die als Zwischenschritt auf dem Wirkungspfad zwischen Exposition und Outcome liegen (Abbildung 5). Für ein Intermediat darf nicht adjustiert werden, da sonst fälschlicherweise Zusammenhänge zwischen Exposition und Outcome eliminiert werden (Greenland 2002).



**Abbildung 5 Intermediate**

In die Analysen gingen folgende Variablen als stetige Variablen ein: Alter, BMI und Blutdruck (getrennt systolisch und diastolisch). Zur Überprüfung eines linearen Zusammenhangs wurden die stetigen Variablen zunächst als Polynome in die Regression aufgenommen. Bei Abweichung von einem linearen Zusammenhang verblieben die entsprechenden Polynome und die niedrigeren Terme in der Regression. Um Kollinearität der Polynome zu vermeiden wurde der jeweilige Mittelwert der Variable subtrahiert, danach wurde die Variable mit 2 und 3 potenziert.

Das Alter verhielt sich im Zusammenhang mit den Outcomes Varikosis und venösem Reflux linear. Hier wurde in der weiteren Regressionsanalyse nur die einfache Altersvariable ohne Subtraktion des Mittelwertes eingeschlossen. Bei der CVI verhielt sich die Variable Alter nicht linear. Hier verblieben das 2. und das 1. Polynom in der Analyse.

BMI und Blutdruck verhielten sich bei allen Outcomes linear. Hier blieb die einfache Variable ohne Subtraktion des Mittelwertes in der Analyse.

Zu Beginn der Regressionsanalysen wurden alle unabhängigen Variablen (Expositionen und Confounder) auf Kollinearität geprüft. Bestand eine hohe Kollinearität wie bei „Entbindungen“ und „Schwangerschaften“, wurden diese Variablen nicht gemeinsam in ein Modell aufgenommen. Idealerweise sollten die unabhängigen Variablen in einer engen Beziehung zur abhängigen Variable stehen, jedoch untereinander unähnlich sein.

### **Exposition Entbindungen/ Schwangerschaften**

Zunächst wurde die Exposition Entbindungen in der Regressionsanalyse untersucht. Da eine Kollinearität für Entbindungen und Schwangerschaften bestand, wurden diese nicht gemeinsam in ein Modell gefasst, sondern getrennt beobachtet. Dabei wurde die Analyse

der Schwangerschaften als Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Für die Frage „Sind Entbindungen ein Risikofaktor für Venenerkrankungen?“ wurde folgender DAG erstellt (Abbildung 6):

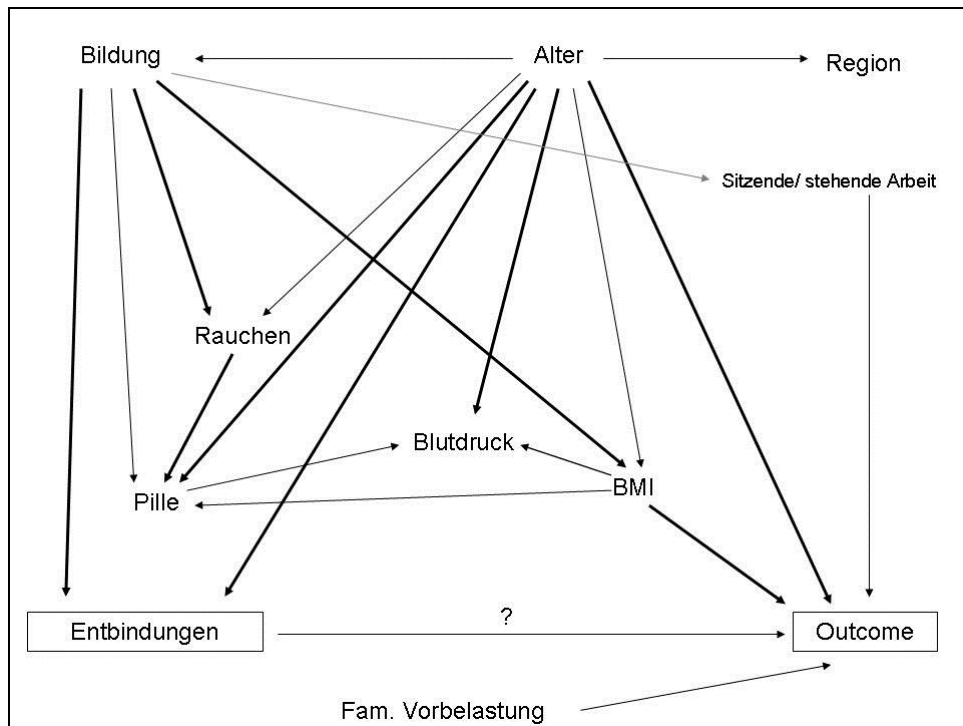
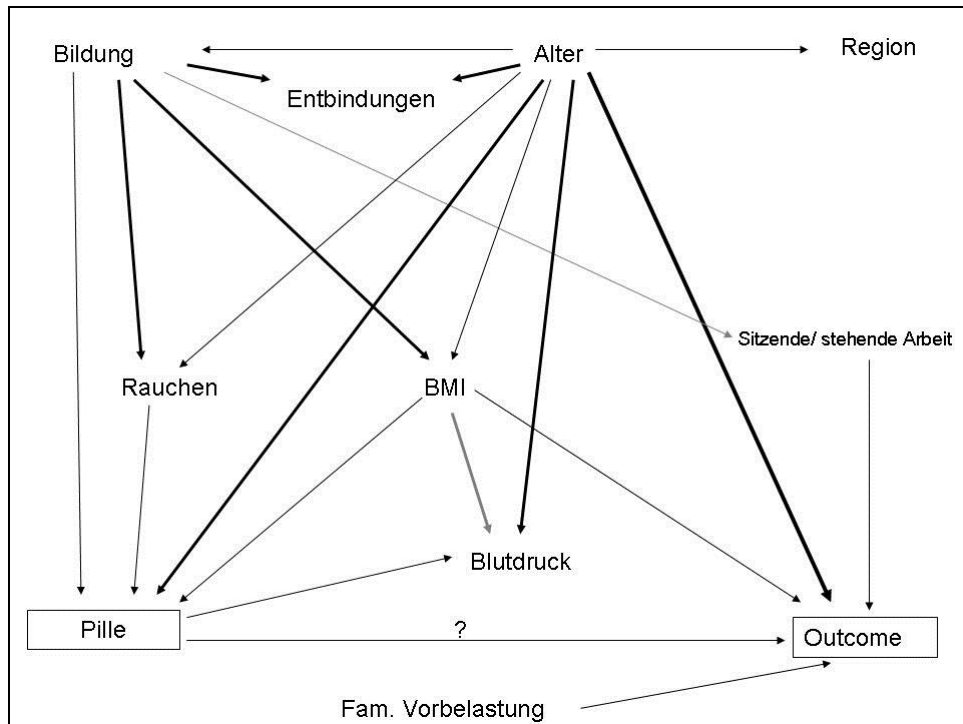


Abbildung 6 DAG: Exposition Entbindungen → Outcome Venenerkrankungen

Nach Auswertung des DAG wurde in der Regressionsanalyse für Alter und Bildung, die den sozioökonomischen Status wiedergibt, adjustiert.

### Exposition orale Kontrazeptiva (OC)

Für die Exposition orale Kontrazeption wurde folgender DAG (Abbildung 7) erstellt:



**Abbildung 7 DAG: Exposition orale Kontrazeptiva → Outcome Venenerkrankungen**

Nach Auswertung des DAG wurde für die Exposition orale Kontrazeptiva für Alter, Bildung und BMI adjustiert.

In einer Sensitivitätsanalyse wurde durch Hinzunahme von Entbindungen ins Adjustment-Set untersucht, ob eine eventuelle Wirkung der Pille auf eine Reduktion der Schwangerschaften zurückzuführen ist. Sollte ein Teil der protektiven Wirkung der Pille auf Venenerkrankungen über die Reduktion der Anzahl der Entbindungen einhergehen, ist mit einer Verringerung des Effektes zu rechnen.

### **Exposition Hormonersatztherapie (HRT)**

Für die Analysen zur Hormonersatztherapie wurde folgendes DAG (Abbildung 8) erstellt:

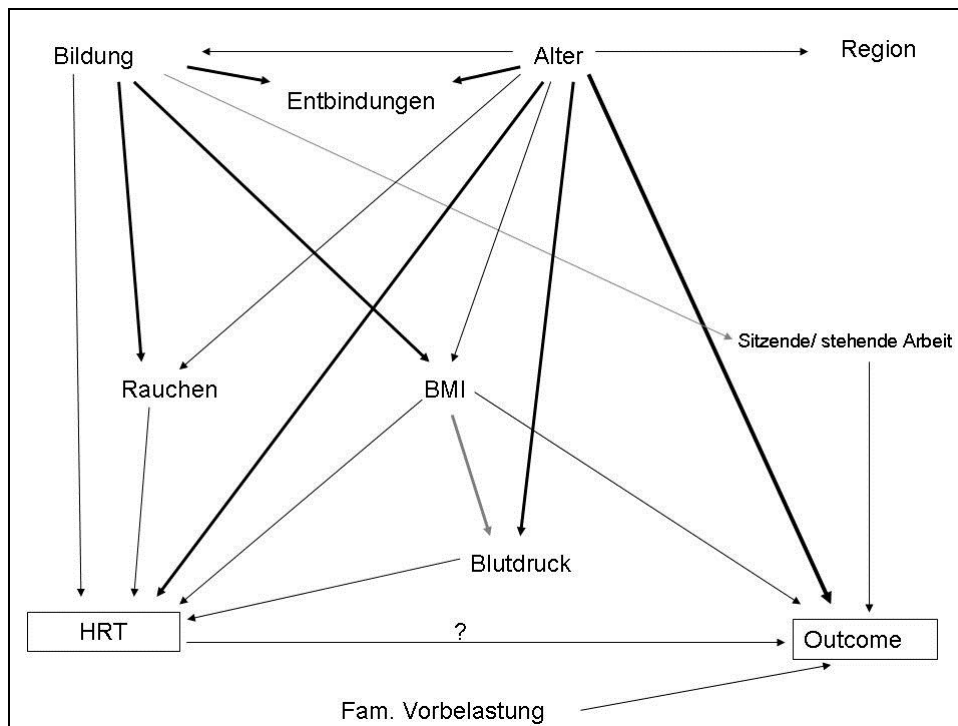


Abbildung 8 DAG: Exposition Hormonersatztherapie → Outcome Venenerkrankungen

Es wurde für Alter, Bildung und BMI adjustiert. Da in diese Analysen nur Frauen in der Post- bzw. Menopause eingeschlossen wurden, war das Alter entsprechend höher.

## 2.4.5 Sensitivitätsanalysen

### Exposition Entbindungen

Im DAG ist der kausale Zusammenhang zwischen Bildung und Entbindungen so abgebildet, dass die Bildung Einfluss auf die Anzahl der Entbindungen nimmt. Sollte dieser Zusammenhang umgekehrt sein (eine hohe Anzahl von Entbindungen führt zu einer geringeren Bildung), müsste an dieser Stelle nur für Alter adjustiert werden. Dies wurde in einer Sensitivitätsanalyse berechnet. Des Weiteren wurde in Sensitivitätsanalysen statt Entbindungen die Variable Schwangerschaften eingesetzt. So konnten mögliche Effekte in der frühen Schwangerschaft gesehen werden. Nach der DAG Auswertung für die Anzahl der Entbindungen musste nicht für den BMI adjustiert werden. Da dieser jedoch ein starker Risikofaktor ist, wurde in Sensitivitätsanalysen der BMI zusätzlich einbezogen.

Des Weiteren wurde in Sensitivitätsanalysen die Anzahl der Entbindungen und Schwangerschaften bis zur Zweituntersuchung (2007) untersucht. Hierbei ist die zeitliche Abfolge von Ursache und Wirkung nicht eindeutig.



### **Exposition OC**

Für die Exposition orale Kontrazeptiva wurden in Sensitivitätsanalysen die Anzahl der Pillenjahre (stetig) statt Einnahme von OC (dichotom) berücksichtigt. Auf diese Weise konnte ein Einblick gewonnen werden, ob die Langzeiteinnahme der Pille einen anderen Effekt auf Venenerkrankungen hat im Vergleich zur Kurzzeiteinnahme der Pille. Auch die Pilleneinnahme bis zur Zweiterhebung (2007) wurde in Empfindlichkeitsanalysen untersucht. Dies bezieht sich sowohl auf die dichotome Variable, als auch auf die stetige Variable „Pillenjahre“. Als zusätzliche Analyse wurden Entbindungen und OC-Einnahme in einem gemeinsamen Modell berechnet. Dazu wurde bei der Exposition Entbindungen für Alter, Bildungsjahre und OC-Einnahme adjustiert. Bei der Exposition OC-Einnahme wurde für Alter, Bildungsjahre, BMI und Anzahl der Entbindungen adjustiert.

### **Exposition HRT**

Zur HRT-Einnahme wurde als Sensitivitätsanalyse die Durchführung einer Hormonersatztherapie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als Risikofaktor für Venenerkrankungen eingesetzt. Die Fragestellung zur Exposition HRT ließ keine Rückschlüsse auf die jemalige Einnahme zu. Somit konnte weder eine Einnahme bis zur Baseline noch bis zur Nachuntersuchung als Risikofaktor berücksichtigt werden.

### **Outcome schwere CVI**

Zusätzlich wurde das Outcome schwere CVI (C4–C6) als Sensitivitätsanalyse untersucht.

### **Confounder Bildungsjahre**

Außerdem wurde die Variable „Bildungsjahre“ variiert. Bei Probanden, die angaben „noch in beruflicher Ausbildung“ zu sein, wurden zwei Bildungsjahre addiert. So wurde der Versuch unternommen den schon absolvierten Ausbildungsjahren gerecht zu werden. Zum Beispiel stiegen Studenten von vorher 13 Ausbildungsjahren (Bildungskategorie 2) auf 15 Ausbildungsjahre (Bildungskategorie 3) an.

### **Ausreißer**

Des Weiteren wurden in Sensitivitätsanalysen die Ausreißer in den Hauptanalysen ausgeschlossen. Dies wurde bei allen drei Outcomes gemacht.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Analyse des Studienkollektivs

Insgesamt haben 3072 Personen an der Erstuntersuchung im Jahr 2000 teilgenommen. Von diesen folgten 1978 Personen der Einladung zur Follow-Up Untersuchung. Davon waren 1110 (56,1 %) Frauen. Abbildung 9 zeigt das Studienkollektiv dieser Arbeit. Diese Daten wurden für die Prävalenz-Angaben aus dem Jahr 2000 verwendet. Von diesen Frauen hatten zur Baseline (2000) 775 Frauen keinen Reflux, 822 Frauen keine Varikosis und 915 Frauen keine CVI. Abbildung 10 bis Abbildung 12 zeigen die Datensätze, die für die Berechnungen von Inzidenzen, relativen Risiken, Stratifizierung, Regressions- und Sensitivitätsanalysen verwendet wurden. Die Datensätze bezogen sich nur auf das jeweilige Outcome. Es gab folglich Überschneidungen zwischen den Datensätzen. Ebenso waren die Frauen nicht völlig Venengesund. Dass bedeutet, dass beispielsweise im Datensatz für das Outcome venöser Reflux Frauen waren, die eine Varikosis oder eine chronisch venöse Insuffizienz hatten.

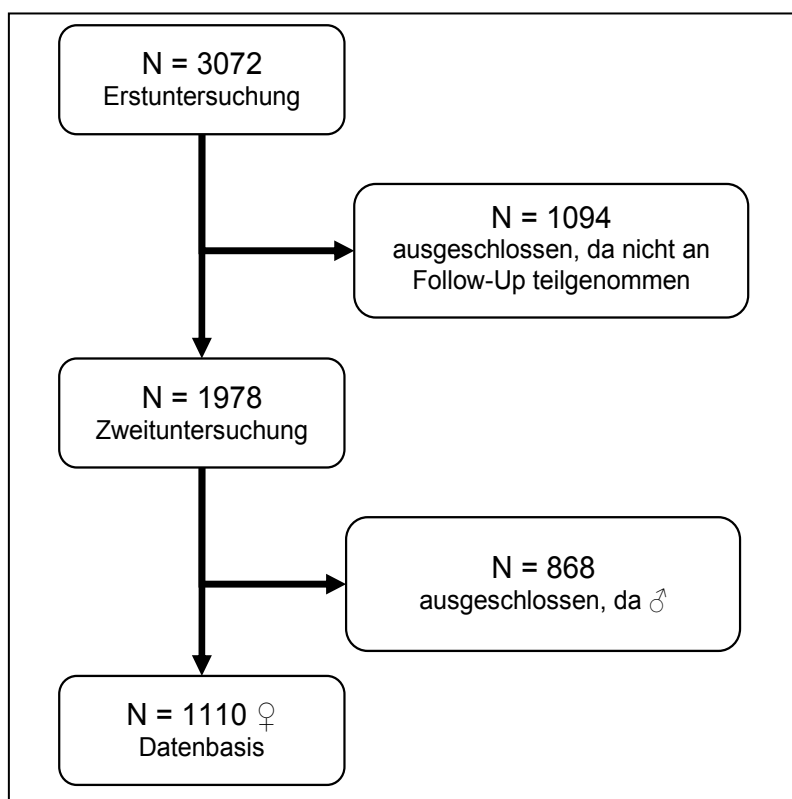


Abbildung 9 Flussdiagramm Studienkollektiv

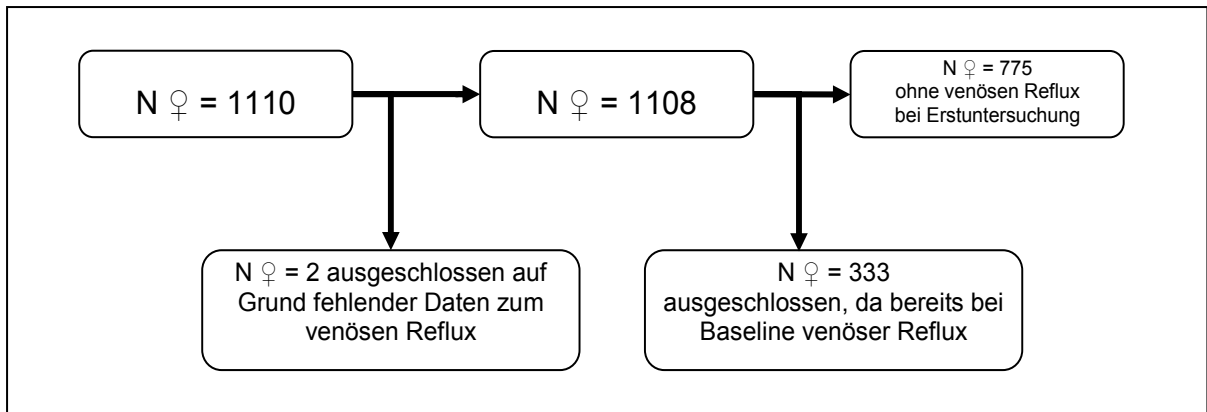


Abbildung 10 Flussdiagramm zum Studienkollektiv für das Outcome venöser Reflux

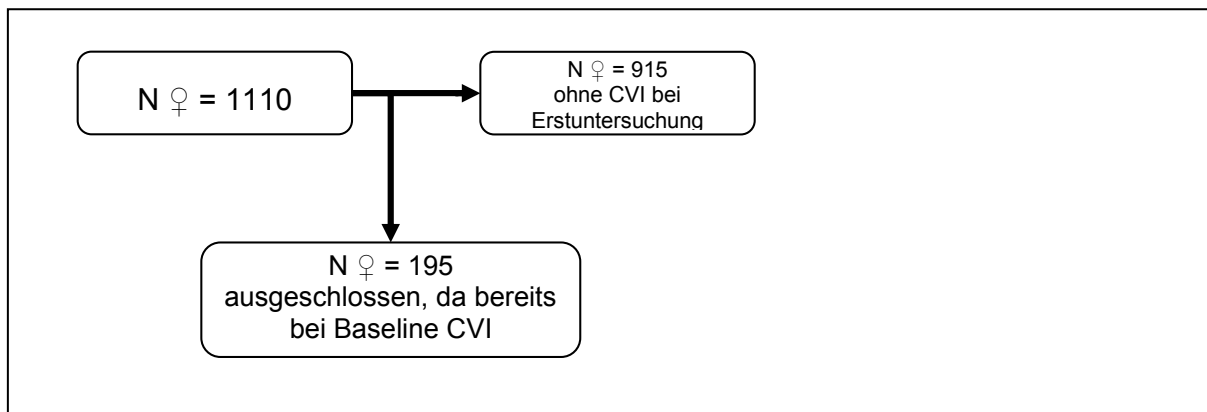


Abbildung 11 Flussdiagramm zum Studienkollektiv für das Outcome Varikosis

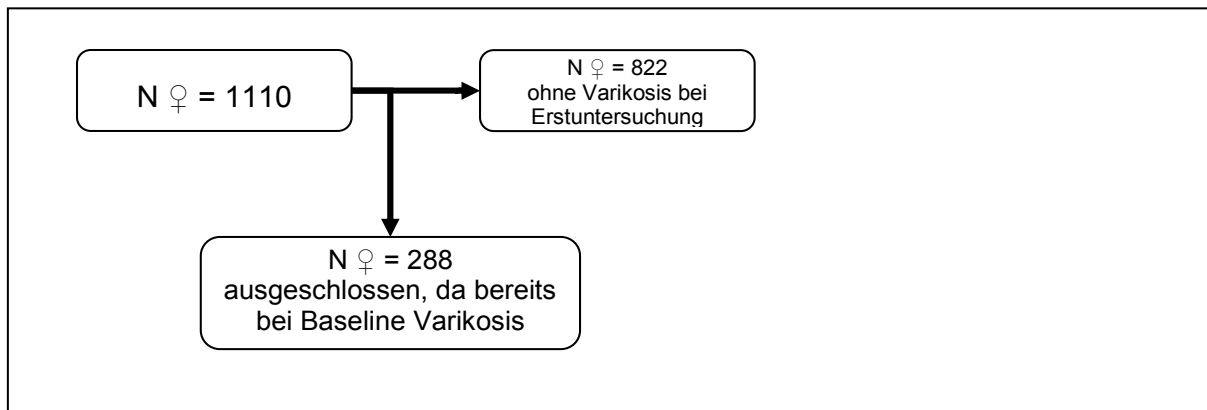


Abbildung 12 Flussdiagramm zum Studienkollektiv für das Outcome CVI

Die Populationsbeschreibung mit Verteilung der Confounder, Expositionen und Outcome wurde für beide Erhebungen in Tabelle 2 abgebildet. Dargestellt wurden bei den Respondern nur Frauen, die an beiden Erhebungen teilgenommen haben und bei den Non-Respondern Frauen, die nur an der Erstuntersuchung im Jahr 2000 teilgenommen haben. Die Anzahl der Bildungsjahre und die Region wurde nur aus dem Jahr 2000 angegeben. Abgebildet wurden die erhobenen Daten in absoluten und relativen Zahlen.

**Tabelle 2 Beschreibung der Studienpopulation**

Parameter	Responder				Non-Responder	
	2000		2007		2000	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Gesamtanzahl	1110	100	1110	100	611	100
<b>Alter (Jahre)</b> (MW( $\pm$ SD))	47,9	14,5	54,51	14,4	48,35	17,99
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
MW ( $\pm$ SD)	25,53	4,62	25,95	4,73	25,85	5,06
Gesamt	967	87,1	1088	98	526	86,1
Fehlende Angaben	143	12,9	22	2	85	13,9
<b>Region</b>						
Stadt	679	61,2			407	66,6
Land	431	38,8			204	33,4
<b>Bildungsjahre</b>						
bis 10 Jahre	134	12,1			122	20
11-13 Jahre	520	46,8			282	46,2
14-17 Jahre	246	22,2			103	16,9
18 Jahre	199	17,9			97	15,9
Gesamt	1099	99			604	98,9
Fehlende Angaben	11	1			7	1,1
<b>Raucher</b>						
Nie-Raucher	588	53	642	57,8	330	54
Ex-Raucher	226	20,4	229	20,6	87	14,2
Jetzt-Raucher	271	24,4	234	21,1	181	29,6
Gesamt	1085	97,7	1105	99,5	598	97,8
Fehlende Angaben	25	2,3	5	0,5	13	2,1
<b>Blutdruck</b>						
bis 119/79 mmHg	183	16,5	130	11,7	94	15,4
120/80 – 139/89 mmHg	677	61	716	64,5	380	62,2
140/90 – 159/99 mmHg	162	14,6	199	17,9	77	12,6
ab 160/100 mmHg	38	3,4	45	4,1	33	5,4
Gesamt	1060	95,5	1090	98,2	584	95,6
Fehlende Angaben	50	4,5	20	1,8	27	4,4
<b>Familiäre Belastung mit Venenerkrankungen</b>						
Nein	436	39,3	671	60,5	270	44,2
Ja	672	60,5	288	25,9	340	55,6
Gesamt	1108	99,8	959	86,4	610	99,8
Fehlende Angaben	2	0,2	151	13,6	1	0,2
<b>Berufstätigkeit</b>						
Vollzeit berufstätig	316	28,5	294	26,5	164	26,8
Teilzeit berufstätig	321	28,9	293	26,4	129	21,1
Nicht berufstätig	379	34,1	492	44,3	263	43
Gesamt	1016	91,5	1079	97,2	556	91
Fehlende Angaben	94	8,5	31	2,8	55	9

Parameter	Responder				Non-Responder	
	2000		2007		2000	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Körperliche Bewegung</b>						
Bis 1 Stunden/ Woche	164	14,8	148	13,3	73	11,9
1-3 Stunden/ Woche	279	25,1	284	25,6	126	20,6
Mehr als 3 Stunden/ Woche	171	15,4	530	47,7	79	12,9
Gesamt	614	55,3	962	86,7	278	45,5
Fehlende Angaben	496	44,7	148	13,3	333	54,5
<b>Anzahl Entbindungen</b>						
0	203	18,3	176	15,9	143	23,4
1	238	21,4	240	21,6	130	21,3
2	345	31,1	366	33	142	23,2
3	130	11,7	142	12,8	55	9
4+	51	4,6	56	5	40	6,5
Gesamt	967	87,1	980	88,3	510	83,4
Fehlende Angaben	143	12,9	130	11,7	101	16,5
<b>Jemals OC genommen</b>						
Nein	343	30,9	288	26	235	38,4
Ja	758	68,3	766	69	367	60,1
Gesamt	1101	99,2	1054	95	602	98,5
Fehlende Angaben	9	0,8	56	5	9	1,5
<b>Zurzeit HRT</b>						
Nein	283	54,6	395	70	199	72,9
Ja	216	41,7	150	26,6	69	25,3
Gesamt	499	96,3	545	96,6	268	98,2
Fehlende Angaben	19	3,7	19	3,4	0	0
Frauen Postmenopause	518	100	564	100	273	100
<b>Reflux (&gt; 500 ms)</b>						
Nein	776	69,9	754	67,9	428	70
Ja	332	29,9	312	28,1	181	29,6
Gesamt	1108	99,8	1066	96,0	609	99,7
Fehlende Angaben	2	0,2	44	4,0	2	0,3
<b>Varikosis</b>						
Nein	822	74,1	792	71,4	463	75,8
Ja	288	25,9	289	26,0	147	24,1
Gesamt	1110	100	1081	97,4	610	99,8
Fehlende Angaben	0	0	29	2,6	1	0,2
<b>CVI (C3-C6)</b>						
Nein	915	82,4	883	79,5	491	80,4
Ja	195	17,6	198	17,8	119	18,5
Gesamt	1110	100	1081	97,4	610	99,8
Fehlende Angaben	0	0	29	2,6	1	0,2

Das mittlere Alter der Probandinnen betrug im Jahr 2000 47,90 Jahre ( $\pm 14,48$ ). Die jüngsten Teilnehmerinnen waren 17 Jahre alt, die älteste Teilnehmerin 80 Jahre. Das Histogramm in Abbildung 13 zeigt die Verteilung. Nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 6,6 Jahren lag das Alter der Probandinnen zwischen 24 und 86 Jahren.

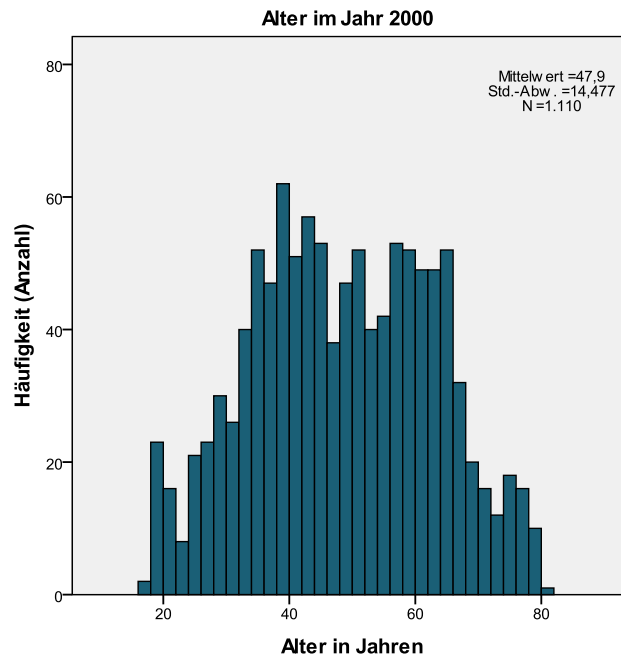


Abbildung 13 Altersverteilung zur Baseline (2000)

### Deskriptive Darstellung der Non-Responder

Non-Responder waren Frauen, die zwar an der ersten Untersuchung im Jahr 2000 teilgenommen haben, jedoch nicht an der Follow-Up Untersuchung im Jahr 2007. Die Non-Responder waren im Mittel mit 48,35 Jahren ( $\pm 17,99$ ) geringfügig älter als die Responder (47,90 Jahre ( $\pm 14,48$ )). Bei Respondern und Non-Respondern wurden bei der Ersterhebung keine auffälligen Unterschiede in der Prävalenz von chronischen Venenerkrankungen sichtbar. Ebenso schien Bildung nicht Ursache für eine Nichtteilnahme an der Zweituntersuchung zu sein. Nur ein geringfügig größerer Anteil mit „bis zu 10 Bildungsjahren“ nahm nicht an der Nachuntersuchung im Rahmen der Studie teil (12,1 % bei den Respondern versus 15,8 % bei den Non-Respondern). Bei Betrachtung der Expositionen wurde deutlich, dass bei den Respondern durchgehend ein höherer Anteil an Frauen mit Exposition vorkommt. 68,8 % der Responder hatten „Jemals entbunden“, während es bei den Non-Respondern ein Anteil von 60,1 % war. 72,2 % der Responder waren „jemals schwanger“, bei den Non-Respondern waren es fast 10 % weniger. Auch bei der Hormoneinnahme

waren die Anteile bei den Respondern höher als bei den Non-Respondern (OC 68,3 % Responder, 60,1 % Non-Responder, HRT 41,7 % Responder, 25,3 % Non-Responder).

### **Darstellung der Expositionen**

Zwischen Baseline und Nachuntersuchung gab es insgesamt nur geringe Änderungen bei der Anzahl der Entbindungen. 93,5 % der Frauen (N = 1038) hatten keine weiteren Entbindungen bis zum Jahr 2007. 42 Frauen (3,8 %) gaben eine Entbindung, 26 Frauen (2,3 %) gaben 2 Entbindungen, 3 Frauen (0,3 %) gaben 3 Entbindungen und eine Frau (0,1 %) gab 4 Entbindungen in der Zeit zwischen Baseline Untersuchung und Follow-Up an.

Die Exposition orale Kontrazeptiva wurde im Jahr 2000 bei 1101 Frauen erhoben. Davon hatten 758 (68,3 %) Frauen jemals OC genommen. Bis zur Zweiterhebung hatten 766 Frauen (69,0 %) jemals die Pille genommen und 288 Frauen (25,9 %) gaben an, nie die Pille genommen zu haben. Es fehlten Angaben von 56 Frauen (5,0 %).

Die Angaben zur Hormonersatztherapie bezogen sich auf eine Grundgesamtheit von 518 Frauen die im Jahr 2000 mitteilten in der Meno- oder Postmenopause zu sein. Von diesen Frauen hatten zur Baseline 313 keinen Reflux, 320 keine Varikosis und 382 keine CVI.

Zur Baseline gaben 283 Frauen (54,6 %) an, zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Therapie durchzuführen. 216 Frauen (41,7 %) beantworteten die Frage nach einer Therapie mit „Ja“. Es fehlten Angaben von 19 Frauen (3,7 %). Im Jahr 2007 schloss die Grundgesamtheit für die Hormonersatztherapie 564 Frauen ein, die mitteilten in der Meno- oder Postmenopause zu sein. Davon führten 150 (26,6 %) zum Untersuchungszeitpunkt eine Hormonersatztherapie durch. 395 Frauen (70,0 %) gaben an keine Therapie zu machen. Es fehlten die Angaben von 19 Frauen (3,4 %).

## **3.2 Prävalenzen und Inzidenzen**

### **3.2.1 Prävalenzen der Outcomes**

Zur Baseline im Jahr 2000 zeigten 333 (30,0 %) Frauen einen venösen Reflux über 500 ms, 288 (25,9 %) Frauen eine Varikosis und 195 (17,6 %) Frauen hatten eine CVI. 2,8 % (N = 31) der Frauen zeigten eine schwere CVI. Tabelle 3 bis Tabelle 8 zeigen die Prävalenz der untersuchten Outcomes im Jahr 2000 stratifiziert nach Alter und BMI.

**Tabelle 3 Prävalenz von venösem Reflux im Jahr 2000 nach Alter**

Altersklasse	Venöser Reflux						Gesamt	
	keine Angabe		Venöser Reflux		kein Reflux			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 39 Jahre	0	0,0	67	19,1	283	80,9	350	100,0
40-59 Jahre	0	0,0	137	28,2	348	71,8	485	100,0
ab 60 Jahre	2	0,7	129	46,9	144	52,4	275	100,0
Gesamt	2	0,2	333	30,0	775	69,8	1110	100,0

**Tabelle 4 Prävalenz von venösem Reflux im Jahr 2000 nach BMI**

Es fehlen die BMI-Daten von 143 Probandinnen. BMI-Klasse (in kg/m <sup>2</sup> )	Venöser Reflux						Gesamt	
	keine Angabe		Venöser Reflux		kein Reflux			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 24,99	0	0,0	116	22,7	394	77,3	510	100,0
25,00-29,99	1	0,3	99	33,2	198	66,4	298	100,0
ab 30,00	0	0,0	76	47,8	83	52,2	159	100,0
Gesamt	1	0,1	291	30,1	675	69,8	967	100,0

**Tabelle 5 Prävalenz von Varikosis im Jahr 2000 nach Alter**

Altersklasse	Varikose						Gesamt	
	keine Angabe		Varikose		keine Varikose			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 39 Jahre	0	0,0	38	10,9	312	89,1	350	100,0
40-59 Jahre	0	0,0	120	24,7	365	75,3	485	100,0
ab 60 Jahre	0	0,0	130	47,3	145	52,7	275	100,0
Gesamt	0	0,0	288	25,9	822	74,1	1110	100,0

**Tabelle 6 Prävalenz von Varikosis im Jahr 2000 nach BMI**

Es fehlen die BMI-Daten von 143 Probandinnen. BMI-Klasse (in kg/m <sup>2</sup> )	Varikose						Gesamt	
	keine Angabe		Varikose		keine Varikose			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 24,99	0	0,0	93	18,2	417	81,8	510	100,0
25,00-29,99	0	0,0	85	28,5	213	28,5	298	100,0
ab 30,00	0	0,0	69	43,4	90	56,6	159	100,0
Gesamt	0	0,0	247	25,5	720	74,5	967	100,0



**Tabelle 7 Prävalenz von CVI im Jahr 2000 nach Alter**

Altersklasse	Chronisch venöse Insuffizienz						Gesamt	
	keine Angabe		CVI		kein CVI			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 39 Jahre	0	0,0	15	4,3	335	95,7	350	100,0
40-59 Jahre	0	0,0	85	17,5	400	82,5	485	100,0
ab 60 Jahre	0	0,0	95	34,5	180	65,5	275	100,0
Gesamt	0	0,0	195	17,6	915	82,4	1110	100,0

**Tabelle 8 Prävalenz von CVI im Jahr 2000 nach BMI**

Es fehlen die BMI-Daten von 143 Probandinnen. BMI-Klasse (in kg/m <sup>2</sup> )	Chronisch venöse Insuffizienz						Gesamt	
	keine Angabe		CVI		kein CVI			
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 24,99	0	0,0	39	7,6	471	92,4	510	100,0
25,00-29,99	0	0,0	61	20,5	237	79,5	298	100,0
ab 30,00	0	0,0	58	36,5	101	63,5	159	100,0
Gesamt	0	0,0	158	16,3	809	83,7	967	100,0

### 3.2.2 Inzidenzen der Outcomes

Tabelle 9 zeigt die Inzidenzen der Outcomes über die mittlere Beobachtungszeit von 6,6 Jahren und die mittlere Jahres-Inzidenz. Bei venösem Reflux lag die Inzidenz insgesamt bei 14,7 %. Die Inzidenz von Varikosis lag insgesamt bei 13,7 %. Für CVI gesamt war die Inzidenz über 6,6 Jahre 13,3 % und für schwere CVI 2,9 %.

**Tabelle 9 Inzidenzen der Outcomes (gesamt)**

	N Frauen unter Risiko	Keine Angabe	N Fälle	Inzidenz über 6,6 Jahre % [95%-KI]	Mittlere Inzidenz pro Jahr (in %) % [95%-KI]
Venöser Reflux	775	31	114	14,7 [12,4 – 17,2]	2,2 [1,9 – 2,6]
Varikosis	822	19	113	13,7 [11,3 – 16,1]	2,1 [1,7 – 2,4]
CVI (C3-C6)	915	21	122	13,3 [11,0 – 15,7]	2,0 [1,7 – 2,4]
CVI schwer (C4-C6)	1079	28	31	2,9 [1,9 – 3,9]	0,4 [0,3 – 0,6]

#### 3.2.2.1 Stratifizierte Inzidenzen für venösen Reflux

Die Inzidenz für Reflux war mit 15,6 % im mittleren Alter von 40 bis 59 Jahren am höchsten. Danach folgten die älteren Frauen ab 60 Jahren mit einer Inzidenz von 14,3 %. Im jüngeren Alter bis 30 Jahre betrug die Inzidenz für venösen Reflux 13,2 % (vgl. Tabelle 10).

**Tabelle 10 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter**

<b>Venöser Reflux</b>									
Altersklasse	keine Angabe		venöser Reflux			kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 39 Jahre	8	5,6	19	13,2	[7,6 – 18,8]	117	81,2	144	100
40-59 Jahre	16	4,2	59	15,6	[12,1 – 19,3]	304	80,2	379	100
ab 60 Jahre	7	2,8	36	14,3	[9,9 – 18,7]	209	82,9	252	100
Gesamt	31	4,0	114	14,7	[12,4 - 17,2]	630	81,3	775	100

Da bei der Stratifizierung nach Entbindungen Fälle mit fehlenden Daten ausgeschlossen wurden, änderte sich die Grundgesamtheit: Die Subuntersuchung bezog sich bei venösem Reflux auf 663 Fälle (Gesamt 775). Tabelle 11 zeigt die Inzidenzen für einen venösen Reflux stratifiziert nach der Anzahl der Entbindungen. Abgesehen von den Nullipara (Frauen, die niemals Entbunden haben) stieg die Inzidenz des venösen Refluxes mit der Anzahl der Entbindungen von 11,3 % bei einer Entbindung bis 24,2 % bei vier und mehr Entbindungen an. Tabelle 12 zeigt die Daten altersstratifiziert. Hier sieht man, dass sich in den Kategorien ab drei Geburten nur Frauen ab dem 40. Lebensjahr befanden.

**Tabelle 11 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Entbindungen**

<b>Venöser Reflux</b>									
Anzahl Entbindungen	keine Angabe		venöser Reflux			kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
0	5	3,1	30	18,4	[12,3 - 24,5]	128	78,5	163	100
1	6	3,8	18	11,3	[6,3 – 16,4]	135	84,9	159	100
2	7	2,9	35	14,6	[10,4 – 19,2]	198	82,5	240	100
3	5	7,4	12	17,6	[8,8 – 26,5]	51	75,0	68	100
4+	0	0	8	24,2	[9,1 – 39,4]	25	75,8	33	100
Gesamt	23	3,5	103	15,5	[13,0 – 18,4]	537	81	663	100

**Tabelle 12 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter und Entbindungen**

<b>Venöser Reflux</b>										
Anzahl Entbindungen	keine Angabe		venöser Reflux			kein Reflux		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>0</b>	bis 39 Jahre	3	4,8	11	17,5	[8,0 - 27,0]	49	77,8	63	100
	40-59 Jahre	2	2,7	13	17,6	[9,5 - 27,0]	59	79,7	74	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	6	23,1	[7,7 - 42,2]	20	76,9	26	100
<b>1</b>	bis 39 Jahre	1	6,3	1	6,3	[0,0 - 18,8]	14	87,5	16	100
	40-59 Jahre	3	3,6	10	12,0	[6,0 - 19,3]	70	84,3	83	100
	ab 60 Jahre	2	3,3	7	11,7	[5,0 - 20,0]	51	85,0	60	100
<b>2</b>	bis 39 Jahre	0	0,0	3	27,3	[0,0 - 54,5]	8	72,7	11	100
	40-59 Jahre	4	3,0	21	15,9	[10,6 - 22,7]	107	81,1	132	100
	ab 60 Jahre	3	3,1	11	11,3	[5,2 - 18,6]	83	85,6	97	100
<b>3</b>	bis 39 Jahre	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	40-59 Jahre	4	11,8	7	20,6	[8,8 - 35,3]	23	67,6	34	100
	ab 60 Jahre	1	2,9	5	14,7	[2,9 - 26,5]	28	82,4	34	100
<b>4+</b>	bis 39 Jahre	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	40-59 Jahre	0	0	4	25,0	[6,3 - 50,0]	12	75,0	16	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	4	23,5	[5,9 - 46,9]	13	76,5	17	100
<b>Gesamt</b>		23	3,5	103	15,5	[13,0 - 18,4]	537	81	663	100

Auch bei der Stratifizierung nach OC-Einnahme wurden Fälle mit fehlenden Daten ausgeschlossen. Die Grundgesamtheit änderte sich für venösen Reflux auf 770 Fälle (Gesamt 775). Bei Frauen, die angaben niemals orale Kontrazeptiva genommen zu haben, lag die Inzidenz für venösen Reflux bei über 16 %. Bei Frauen, die dagegen angaben, dass sie jemals bis zum Jahr 2000 orale Kontrazeptiva genommen haben, lag die rohe Inzidenz knapp 2 % niedriger (vgl. Tabelle 13). In Tabelle 14 sind die Inzidenzen zusätzlich altersstratifiziert dargestellt.

**Tabelle 13 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach OC-Einnahme**

<b>Venöser Reflux</b>									
OC-Einnahme	keine Angabe		venöser Reflux			kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	6	2,8	35	16,2	[11,6 - 21,3]	175	81,0	216	100
Ja	25	4,5	79	14,3	[11,4 - 17,1]	450	81,2	554	100
<b>Gesamt</b>	31	4,0	114	14,8	[12,3 - 17,4]	625	81,2	770	100

**Tabelle 14 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter und OC-Einnahme**

<b>Venöser Reflux</b>									
OC-Einnahme	keine Angabe		venöser Reflux			kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Nein</b> bis 39 Jahre	1	3,7	2	7,4	[0,0 - 18,5]	24	88,9	27	100
40-59 Jahre	2	2,3	16	18,2	[11,4 - 26,1]	70	79,5	88	100
ab 60 Jahre	3	3,0	17	16,8	[9,9 - 24,8]	81	80,2	101	100
<b>Ja</b> bis 39 Jahre	7	6,0	17	14,5	[8,5 - 21,4]	93	79,5	117	100
40-59 Jahre	14	4,8	43	14,9	[11,1 - 19,0]	232	80,3	289	100
ab 60 Jahre	4	2,7	19	12,8	[7,4 - 18,9]	125	84,5	148	100
<b>Gesamt</b>	31	4,0	114	14,8	[12,3 - 17,4]	625	81,2	770	100

Bei der Schichtung nach HRT-Einnahme bezog sich bei venösem Reflux nach Ausschluss von Fällen mit fehlenden Daten zur menopausalen Hormonbehandlung die Grundgesamtheit auf 302 Fälle (Gesamt 313).

Tabelle 15 zeigt die Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach HRT-Einnahme. Bei Frauen, die angaben zurzeit eine HRT zu nehmen, ist die Inzidenz mit 17,2 % deutlich höher als bei Frauen, die mitteilten zurzeit keine HRT durchzuführen (8,9 %). Tabelle 16 zeigt die altersstratifizierten Inzidenzen für die HRT-Einnahme.

**Tabelle 15 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach HRT**

<b>Venöser Reflux</b>									
HRT	keine Angabe		venöser Reflux			kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Nein</b>	5	3,2	14	8,9	[4,5 - 13,4]	138	87,9	157	100
<b>Ja</b>	6	4,1	25	17,2	[11,1 - 24,1]	114	78,6	145	100
<b>Gesamt</b>	11	3,6	39	12,9	[9,3 - 17,2]	252	83,5	302	100

**Tabelle 16 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter und HRT**

<b>Venöser Reflux</b>									
HRT	keine Angabe		venöser Reflux			kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Nein</b> 40-59 Jahre	2	5,9	2	5,9	[0,0 - 14,7]	30	88,2	34	100
ab 60 Jahre	3	2,4	12	9,8	[4,9 - 15,4]	108	87,8	123	100
<b>Ja</b> 40-59 Jahre	2	5,9	4	11,8	[2,9 - 26,4]	28	82,4	34	100
ab 60 Jahre	4	3,6	21	18,9	[11,7 - 26,1]	86	77,5	111	100
<b>Gesamt</b>	11	3,6	39	12,9	[9,3 - 17,2]	252	83,5	302	100

### 3.2.2.2 Stratifizierte Inzidenzen für Varikosis

Die Inzidenz für Varikosis stieg mit dem Alter an: 7,4 % bis 39 Jahre, 14,0 % von 40 bis 59 Jahre und 17,3 % ab 60 Jahre (vgl. Tabelle 17).

**Tabelle 17 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter**

Varikosis									
Altersklasse	keine Angabe		Varikosis			keine Varikosis		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 39 Jahre	6	3,7	12	7,4	[3,7 – 11,1]	144	88,9	162	100
40-59 Jahre	10	2,5	57	14,0	[10,8 – 17,5]	339	83,5	406	100
ab 60 Jahre	3	1,2	44	17,3	[12,6 – 22,0]	207	81,5	254	100
Gesamt	19	2,3	113	13,7	[11,3 – 16,1]	690	84,0	822	100

Für das Outcome Varikosis bezog sich die Grundgesamtheit bei Stratifizierung für Entbindungen auf 699 Fälle (Gesamt 822).

Die Inzidenz für Varikosis war bei null Entbindungen mit 11,8 % am geringsten. Bei einer Entbindung stieg die Inzidenz auf 16,7 % und fiel dann bei zwei oder drei Entbindungen etwas ab (2 Entbindungen: 13,8 %, 3 Entbindungen: 13,7 %). Bei vier und mehr Entbindungen stieg die Inzidenz deutlich an. Bei den Frauen, die vier und mehr Geburten angaben, lag der Anteil mit Varikosis bei über einem Drittel (vgl. Tabelle 18). Tabelle 19 zeigt die Daten zusätzlich altersadjustiert.

**Tabelle 18 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Entbindungen**

Varikosis									
Anzahl Entbindungen	keine Angabe		Varikosis			keine Varikosis		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
0	2	1,2	20	11,8	[7,1 – 16,5]	148	87,1	170	100
1	2	1,1	29	16,7	[11,5 – 21,8]	143	82,2	174	100
2	2	0,8	35	13,8	[9,5 – 18,2]	216	85,4	253	100
3	5	6,8	10	13,7	[6,8 – 21,9]	58	79,5	73	100
4+	0	0,0	10	34,5	[18,2 – 51,7]	19	65,5	29	100
Gesamt	11	1,6	104	14,9	[12,2 – 17,6]	584	83,5	699	100

**Tabelle 19 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter und Entbindungen**

<b>Varikosis</b>										
Anzahl Entbindungen	keine Angabe		Varikosis			keine Varikosis		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>0</b>	bis 39 Jahre	1	1,4	5	6,8	[1,4 – 13,7]	67	90,7	73	100
	40-59 Jahre	1	1,4	11	14,9	[8,1 – 23,0]	62	83,8	74	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	4	17,4	[4,3 – 34,8]	19	82,6	23	100
<b>1</b>	bis 39 Jahre	1	5,9	2	11,8	[0,0 – 29,4]	14	82,4	17	100
	40-59 Jahre	1	1,0	17	17,7	[10,4 – 26,0]	78	81,3	96	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	10	16,4	[8,2 – 26,2]	51	83,6	61	100
<b>2</b>	bis 39 Jahre	0	0,0	2	16,7	[0,0 – 41,7]	10	83,3	12	100
	40-59 Jahre	1	0,7	17	12,1	[7,1 – 17,9]	122	87,1	140	100
	ab 60 Jahre	1	1,0	16	15,8	[8,9 – 23,8]	84	83,2	101	100
<b>3</b>	bis 39 Jahre	1	25,0	1	25,0	[0,0 – 75,0]	2	50,0	4	100
	40-59 Jahre	4	11,4	3	8,6	[0,0 – 20,0]	28	80,0	35	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	6	17,6	[5,9 – 32,4]	28	82,4	34	100
<b>4+</b>	bis 39 Jahre	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	40-59 Jahre	0	0,0	5	35,7	[14,3 – 64,3]	9	64,3	14	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	5	33,3	[13,3 – 60,0]	10	66,7	15	100
<b>Gesamt</b>		11	1,6	104	14,9	[12,2 – 17,6]	584	83,5	699	100

Bei Varikosis verringerte sich die Grundgesamtheit bei Stratifizierung nach OC-Einnahme durch Ausschluss von Fällen mit fehlenden Angaben auf 815 Fälle (Gesamt 822). Bei Varikosis war die Inzidenz bei Nicht-Einnahme mit 18,8 % deutlich höher als bei Einnahme mit 12,0 % (vgl. Tabelle 20). Tabelle 21 zeigt die Inzidenzen zusätzlich nach Alter stratifiziert.

**Tabelle 20 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach OC-Einnahme**

<b>Varikosis</b>									
OC-Einnahme	keine Angabe		Varikosis			keine Varikosis		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	1	0,4	42	18,8	[13,9 – 24,2]	180	80,7	223	100
Ja	17	2,9	71	12,0	[9,6 – 14,7]	504	85,1	592	100
<b>Gesamt</b>	18	2,2	113	13,9	[11,5 – 16,3]	684	83,9	815	100

**Tabelle 21 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter und OC-Einnahme**

Varikosis									
OC-Einnahme	keine Angabe		Varikosis			keine Varikosis		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Nein</b> bis 39 Jahre	0	0,0	2	7,4	[0,0 – 18,5]	25	92,6	27	100
40-59 Jahre	1	1,0	20	20,6	[13,4 – 28,9]	76	78,4	97	100
ab 60 Jahre	0	0,0	20	20,2	[12,1 – 28,3]	79	79,8	99	100
<b>Ja</b> bis 39 Jahre	6	4,4	10	7,4	[3,0 – 11,1]	119	88,1	135	100
40-59 Jahre	8	2,6	37	12,1	[8,5 – 15,7]	260	85,2	305	100
ab 60 Jahre	3	2,0	24	15,8	[10,5 – 21,7]	125	82,2	152	100
<b>Gesamt</b>	18	2,2	113	14	[11,5 – 16,3]	684	83,9	815	100

Bei der Stratifizierung nach HRT-Einnahme gingen 309 Fälle in die Analyse ein. Die Inzidenz für Varikosis war bei Frauen unter Hormonersatztherapie im Vergleich zu Frauen ohne Therapie erhöht (vgl. Tabelle 22). In Tabelle 23 sind die Inzidenzen altersadjustiert dargestellt.

**Tabelle 22 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach HRT**

Varikosis									
HRT	keine Angabe		Varikosis			keine Varikosis		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	3	1,9	24	14,8	[9,9 – 20,4]	135	83,3	162	100
Ja	3	2,0	24	16,3	[10,9 – 22,4]	120	81,6	147	100
<b>Gesamt</b>	6	2,0	48	15,5	[11,7 – 19,4]	255	82,5	309	100

**Tabelle 23 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter und HRT**

Varikosis									
HRT	keine Angabe		Varikosis			keine Varikosis		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Nein</b> 40-59 Jahre	2	5,9	3	8,8	[0,0 - 20,5]	29	85,3	34	100
ab 60 Jahre	1	0,8	21	16,4	[10,9 - 23,4]	106	82,8	128	100
<b>Ja</b> 40-59 Jahre	1	2,7	5	13,5	[5,4 - 24,3]	31	83,8	37	100
ab 60 Jahre	2	1,8	19	17,3	[10,9 - 24,5]	89	80,9	110	100
<b>Gesamt</b>	6	2	48	15,5	[11,7 – 19,4]	255	82,5	309	100

### 3.2.2.3 Stratifizierte Inzidenzen für Chronisch venöse Insuffizienz

Tabelle 24 zeigt den Anstieg der Inzidenz für eine CVI von 5,4 % bis 23,2 % mit dem Alter.

**Tabelle 24 Inzidenz für Chronisch venöse Insuffizienz stratifiziert nach Alter**

<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>									
Altersklasse	keine Angabe		CVI			keine CVI		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
bis 39 Jahre	7	4,2	9	5,4	[2,4 – 9,0]	151	90,4	167	100
40-59 Jahre	9	2,0	42	9,5	[6,8 – 12,2]	391	88,5	442	100
ab 60 Jahre	5	1,6	71	23,2	[18,3 – 27,8]	230	75,2	306	100
Gesamt	21	2,3	122	13,3	[11,0 - 15,7]	772	84,4	915	100

Die Stratifizierung der CVI nach Entbindungen wurden 798 von 915 Fällen einbezogen. Tabelle 25 zeigt die Inzidenz über 6,6 Jahre für CVI stratifiziert nach Entbindungen. Die Inzidenz stieg mit der Anzahl der Entbindungen von 7,6 % bei Nullipara, 13,1 % bei einer Entbindung, 15,3 % bei zwei Entbindungen, 15,3 % bei zwei Entbindungen, 18,9 % bei drei Entbindungen bis auf 38,9 % bei vier und mehr Entbindungen. Tabelle 26 zeigt die Inzidenzen für CVI stratifiziert nach Alter und Entbindungen.

**Tabelle 25 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Entbindungen**

<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>									
Anzahl Entbindungen	keine Angabe		CVI			keine CVI		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
0	2	1,1	14	7,6	[3,8 – 12,0]	168	91,3	184	100
1	4	2,0	26	13,1	[8,6 – 17,7]	168	84,8	198	100
2	3	1,1	43	15,3	[11,4 – 19,6]	235	83,6	281	100
3	4	4,2	18	18,9	[11,6 – 26,3]	73	76,8	95	100
4+	0	0,0	14	38,9	[25,0 – 55,6]	22	61,1	36	100
Gesamt	13	1,6	115	14,5	[12,0 – 17,0]	666	83,9	794	100



**Tabelle 26 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Alter und Entbindungen**

<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>										
Anzahl Entbindungen	keine Angabe		CVI			keine CVI		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%	
<b>0</b>	bis 39 Jahre	1	1,4	2	2,7	[0,0 – 6,8]	70	95,9	73	100
	40-59 Jahre	1	1,2	4	4,9	[1,2 – 9,9]	76	93,8	81	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	8	26,7	[10,0 – 43,3]	22	73,3	30	100
<b>1</b>	bis 39 Jahre	2	10,0	2	10,0	[0,0 – 25,0]	16	80,0	20	100
	40-59 Jahre	1	1,0	7	7,0	[3,0 – 12,0]	92	92,0	100	100
	ab 60 Jahre	1	1,3	17	21,8	[14,1 – 32,1]	60	76,9	78	100
<b>2</b>	bis 39 Jahre	0	0,0	3	23,1	[0,0 – 46,2]	10	76,9	13	100
	40-59 Jahre	1	0,6	19	12,1	[7,0 – 17,2]	137	87,3	157	100
	ab 60 Jahre	2	1,8	21	18,9	[11,7 – 26,1]	88	79,3	111	100
<b>3</b>	bis 39 Jahre	1	25,0	1	25,0	[0,0 – 75,0]	2	50,0	4	100
	40-59 Jahre	3	7,	5	11,9	[2,4 – 21,4]	34	81,0	42	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	12	24,5	[12,2 – 36,7]	37	75,50	49	100
<b>4+</b>	bis 39 Jahre	0	0,0	0	0,0	-	1	100	1	100
	40-59 Jahre	0	0,0	3	18,8	[0,0 – 37,5]	13	81,3	16	100
	ab 60 Jahre	0	0,0	11	57,9	[36,8 – 78,9]	8	42,1	19	100
<b>Gesamt</b>		13	1,6	115	15	[12,0 – 17,0]	666	83,9	794	100

Bei CVI änderte sich bei Stratifizierung nach OC-Einnahme die Grundgesamtheit auf 908 Fälle (Gesamt 915). Die Inzidenz für eine CVI lag bei Frauen, die angaben niemals OC genommen zu haben bei 20,6 % und bei Frauen, die angaben OC genommen zu haben bei 10,5 % (vgl. Tabelle 27). Tabelle 28 zeigt die Daten zusätzlich altersadjustiert. Es wird ein Anstieg der Inzidenz mit dem Alter sichtbar.

**Tabelle 27 Inzidenz für CVI stratifiziert nach OC-Einnahme**

<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>									
OC-Einnahme	keine Angabe		CVI			keine CVI		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	2	0,8	52	20,6	[15,8 – 25,3]	199	78,7	253	100
Ja	18	2,7	69	10,5	[8,2 – 13,0]	568	86,7	655	100
<b>Gesamt</b>	20	2,2	121	13,3	[11,1 – 15,7]	767	84,5	908	100

**Tabelle 28 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Alter und OC-Einnahme**

<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>									
OC-Einnahme	keine Angabe		CVI			keine CVI		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Nein</b> bis 39 Jahre	0	0,0	0	0,0	-	28	100	28	100
40-59 Jahre	0	0,0	13	13,1	[7,1 – 20,2]	86	86,9	99	100
ab 60 Jahre	2	1,6	39	31,0	[23,0 – 38,9]	85	67,5	126	100
<b>Ja</b> bis 39 Jahre	7	5,0	9	6,5	[2,9 – 10,8]	123	88,5	139	100
40-59 Jahre	8	2,4	29	8,6	[5,9 – 4,1]	302	89,1	339	100
ab 60 Jahre	3	1,7	31	17,5	[11,9 – 23,2]	143	80,8	177	100
<b>Gesamt</b>	20	2,2	121	13,3	[11,1 – 15,7]	767	84,5	908	100

Die Grundgesamtheit bei der Stratifizierung nach HRT Durchführung betrug 370 Fälle. Im Gegensatz zu venösem Reflux und Varikosis war die stratifizierte Inzidenz für CVI bei den Frauen ohne Therapie erhöht im Vergleich zu Frauen mit Therapie (ohne Therapie 23,1 % versus mit Therapie 15,2 %), (vgl. Tabelle 29). Tabelle 30 zeigt die altersstratifizierten Inzidenzen für die HRT.

**Tabelle 29 Inzidenz für CVI stratifiziert nach HRT**

<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>									
HRT	keine Angabe		CVI			keine CVI		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	5	2,5	46	23,1	[16,6 – 29,1]	148	74,4	199	100
Ja	3	1,8	26	15,2	[9,9 – 21,0]	142	83,0	171	100
<b>Gesamt</b>	8	2,1	72	19,5	[15,4 – 23,8]	290	78,4	370	100

**Tabelle 30 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Alter und HRT**

<b>Chronisch venöse Insuffizienz</b>									
HRT	keine Angabe		CVI			K		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	[95%-KI]	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Nein</b> 40-59 Jahre	2	4,5	5	11,4	[2,3 - 20,5]	37	84,1	44	100
ab 60 Jahre	3	1,9	41	26,5	[19,4 - 33,5]	111	71,6	155	100
<b>Ja</b> 40-59 Jahre	1	2,5	5	12,5	[2,5 - 22,5]	34	85	40	100
ab 60 Jahre	2	1,5	21	16,0	[9,9 - 22,1]	108	82,4	131	100
<b>Gesamt</b>	8	2,1	72	19,5	[15,4 – 23,8]	290	78,4	370	100

### 3.3 Relative Risiken

#### 3.3.1 Rohe relative Risiken (RR)

Die rohen relativen Risiken sind in Tabelle 31 dargestellt. Bei der rohen Analyse zeigten sich Entbindungen als mögliche Risikofaktoren für CVI und eine Hormonersatztherapie für venösen Reflux. Protektiv war eine OC-Einnahme für Varikosis und CVI.

**Tabelle 31 Rohe relative Risiken**

	Venöser Reflux	Varikosis	CVI (C3-C6)
Jemals entbunden	0,80	1,36	2,19
95 %-KI	[0,54–1,17]	[0,86–2,14]	[1,29–3,74]
N	640 von 775	688 von 822	781 von 915
Jemals OC genommen	0,90	0,65	0,52
95 %-KI	[0,62–1,29]	[0,46–0,93]	[0,38–0,73]
N	739 von 775	797 von 822	888 von 915
Zurzeit HRT durchgeführt	1,95	1,10	0,65
95 %-KI	[1,06–3,60]	[0,66–1,86]	[0,42–1,01]
N	291 von 313	303 von 320	362 von 382

N = Anzahl der Probanden, die in die Berechnung der RR eingehen von der Gesamtzahl der Probanden ohne Outcome. Die anderen Fälle wurden auf Grund von fehlenden Angaben ausgeschlossen.

#### 3.3.2 Stratifizierung der relativen Risiken nach Alter

##### Outcome venöser Reflux

In Tabelle 32 sind die relativen Risiken für venösen Reflux stratifiziert nach Alter dargestellt. Es zeigte sich, dass aus den rohen relativen Risiken der Risikofaktor HRT nur im hohen Alter auftritt (RR = 1,96 [95 %-KI 1,02–3,80]).

**Tabelle 32 Relative Risiken für venösen Reflux stratifiziert nach Alter**

Venöser Reflux	bis 39 Jahre	40–59 Jahre	ab 60 Jahre
Jemals entbunden	0,84	0,92	0,58
95 %-KI	[0,29–2,39]	[0,52–1,61]	[0,26–1,27]
N	86 von 144	326 von 379	228 von 252
Jemals OC genommen	2,01	0,84	0,76
95 %-KI	[0,50–8,16]	[0,50–1,41]	[0,42–1,39]
N	136 von 144	361 von 379	242 von 252
Zurzeit HRT durchgeführt	Nicht menopausal	2,00	1,96
95 %-KI		[0,39–10,16]	[1,02–3,80]
N		64 von 72	227 von 241

N = Anzahl der Probanden, die in die Berechnung der RR eingehen von der Gesamtzahl der Probanden ohne Outcome. Die anderen Fälle wurden auf Grund von fehlenden Angaben ausgeschlossen.

## Outcome Varikosis

Tabelle 33 zeigt die relativen Risiken für Varikosis nach Alter stratifiziert. OC erwiesen sich nach der Stratifizierung nur in der mittleren Altersgruppe als protektiv mit einem relativen Risiko von 0,60 (95 %-KI 0,37–0,98).

**Tabelle 33 Relative Risiken für Varikosis stratifiziert nach Alter**

Varikosis	bis 39 Jahre	40–59 Jahre	ab 60 Jahre
Jemals entbunden	2,32	1,00	1,01
95 %-KI	[0,72–7,45]	[0,54–1,84]	[0,40–2,59]
N	103 von 162	352 von 406	233 von 254
Jemals OC genommen	1,05	0,60	0,80
95 %-KI	[0,24–4,51]	[0,37–0,98]	[0,47–1,36]
N	156 von 162	393 von 406	248 von 254
Zurzeit HRT durchgeführt	Nicht menopausal	1,48	1,06
95 %-KI		[0,38–5,71]	[0,61–1,87]
N		68 von 75	235 von 245

N = Anzahl der Probanden, die in die Berechnung der RR eingehen von der Gesamtzahl der Probanden ohne Outcome. Die anderen Fälle wurden auf Grund von fehlenden Angaben ausgeschlossen.

## Outcome CVI

Die relativen Risiken für CVI stratifiziert nach Alter sind in Tabelle 34 ausgeführt. Hier zeigte sich „jemals Entbunden“ als Risikofaktor in der Altersgruppe bis 39 Jahren (RR = 6,17 [95 %-KI 1,31–29,03]). In der Alterskategorie ab 60 Jahren zeigten sich OC-Einnahme mit einem relativen Risiko von 0,57 (95 %-KI 0,38–0,86) und HRT mit einem relativen Risiko von 0,60 (95 %-KI 0,38–0,97) als protektiv.

**Tabelle 34 Relative Risiken für CVI stratifiziert nach Alter**

CVI	bis 39 Jahre	40–59 Jahre	ab 60 Jahre
Jemals entbunden	6,17	2,19	0,90
95 %-KI	[1,31–29,03]	[0,80–6,00]	[0,48–1,70]
N	107 von 167	390 von 442	284 von 306
Jemals OC genommen	Keine ♀ ohne OC	0,67	0,57
95 %-KI		[0,36–1,23]	[0,38–0,86]
N	160 von 167	430 von 442	298 von 306
Zurzeit HRT durchgeführt	Nicht menopausal	1,08	0,60
95 %-KI		[0,34–3,44]	[0,38–0,97]
N		81 von 87	281 von 295

N = Anzahl der Probanden, die in die Berechnung der RR eingehen von der Gesamtzahl der Probanden ohne Outcome. Die anderen Fälle wurden auf Grund von fehlenden Angaben ausgeschlossen.

### 3.4 Multivariate Analysen

Die Regressionsanalysen wurden nach Auswertung der DAGs durchgeführt und entsprechend adjustiert.

#### 3.4.1 Outcome venöser Reflux

In die Analyse für das Outcome Reflux sind im Jahr 2000 633 von 775 Frauen (81,7 %) ohne venösen Reflux einbezogen worden. Die anderen Fälle mussten auf Grund von fehlenden Angaben ausgeschlossen werden. Tabelle 35 zeigt die Ergebnisse der Regressionsanalyse „Entbindungen → venöser Reflux“. Bei Adjustierung für Alter und Bildungsjahre lässt sich ein positiver Gradient mit steigender Anzahl der Entbindungen im Vergleich zu Frauen mit null Entbindungen erkennen. Bei dem Confounder Bildung diente die Gruppe mit den meisten Bildungsjahren ( $\geq 18$  Bildungsjahre) als Referenz.

**Tabelle 35 Ergebnisse der Regressionsanalyse Entbindungen → Venöser Reflux**

Entbindungen → Venöser Reflux	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Entbindung 1 vs. 0	0,59	0,31	1,15
Entbindung 2 vs. 0	0,82	0,46	1,45
Entbindung 3 vs. 0	1,05	0,48	2,31
Entbindung 4 vs. 0	1,43	0,55	3,73
Alter	0,99	0,97	1,01
Bildung 1 vs. 4	1,08	0,45	2,59
Bildung 2 vs. 4	1,47	0,80	2,69
Bildung 3 vs. 4	0,87	0,42	1,81

Bildung 1 =  $\leq 10$  Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3 = 14-17 Jahre; Bildung 4 = 18 Jahre  
633 von 775 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen.

Entsprechend der Auswertung des DAG für orale Kontrazeptiva wurde in der Hauptanalyse für Alter, Bildung und BMI adjustiert. In die Analyse für venösen Reflux sind 636 von 775 Frauen (82,1 %) ohne venösen Reflux zur Baseline eingegangen. Tabelle 36 zeigt die Ergebnisse nach der Adjustierung. Es fanden sich ähnliche Resultate wie bei der rohen Analyse. Weder Alter, noch Bildung oder BMI zeigten sich als Risikofaktoren.

**Tabelle 36 Ergebnisse der Regressionsanalyse orale Kontrazeptiva → Venöser Reflux**

OC → Venöser Reflux	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
OC ja vs. nein	0,87	0,52	1,45
Alter	1,00	0,98	1,01
Bildung 1 vs. 4	1,31	0,53	3,19
Bildung 2 vs. 4	1,61	0,86	3,03
Bildung 3 vs. 4	0,87	0,41	1,89
BMI	1,00	0,95	1,06

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3= 14-17 Jahre; Bildung 4= 18 Jahre  
636 von 775 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen.

In die Analyse für die Exposition HRT sind 251 von 313 Frauen (80,2 %), die im Jahr 2000 angaben in der Menopause zu sein, berücksichtigt worden. Tabelle 37 zeigt die Regressionsanalyse „HRT → Venöser Reflux“. Bei Adjustierung für Alter, Sozialstatus und BMI waren die Ergebnisse ähnlich zu denen der kruden Analysen: Bei HRT war das relative Risiko 3,34 [95 %-KI 1,48–7,54] für venösen Reflux.

**Tabelle 37 Ergebnisse der Regressionsanalyse Hormonersatztherapie → Venöser Reflux**

HRT → Venöser Reflux	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
HRT ja vs. nein	3,34	1,48	7,54
Alter	1,05	0,99	1,11
Bildung 1 vs. 4	2,69	0,47	15,30
Bildung 2 vs. 4	2,79	0,60	13,02
Bildung 3 vs. 4	2,02	0,30	13,59
BMI	1,05	0,95	1,15

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3= 14-17 Jahre; Bildung 4= 18 Jahre  
251 von 313 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen. Die Gesamtzahl bezieht sich auf Frauen, die angaben in der Post-Menopause zu sein.

### 3.4.2 Outcome Varikosis

Bei Varikosis wurden für die Exposition Entbindungen 679 von 822 Frauen (82,6 %) ohne Varikosis zur Baseline berücksichtigt. Die anderen Fälle wurden auf Grund von fehlenden Angaben ausgeschlossen. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse „Entbindungen → Varikosis“ sind in Tabelle 38 dargestellt. Bei Adjustierung für Alter und Bildungsjahre ist das Risiko für eine Varikosis bei vier und mehr Entbindungen erhöht (RR 3,29 [95 %-KI 1,23–8,78]).

**Tabelle 38 Ergebnisse der Regressionsanalyse Entbindungen → Varikosis**

Entbindungen → Varikosis	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Entbindung 1 vs. 0	1,23	0,64	2,35
Entbindung 2 vs. 0	1,01	0,54	1,88
Entbindung 3 vs. 0	1,03	0,44	2,42
Entbindung 4 vs. 0	3,29	1,23	8,78
Alter	1,01	1,00	1,03
Bildung 1 vs. 4	0,33	0,12	0,96
Bildung 2 vs. 4	1,07	0,61	1,88
Bildung 3 vs. 4	0,66	0,33	1,33

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3= 14-17 Jahre; Bildung 4= 18 Jahre  
679 von 822 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen.

Bei der Untersuchung der Exposition Einnahme oraler Kontrazeptiva gingen 692 von 822 Frauen (84,2 %) in die Regressionsanalysen ein. In Tabelle 39 sind die Ergebnisse der multivariaten Analyse für die Exposition OC und das Outcome Varikosis dargestellt. Die Ergebnisse weichen von denen der kruden Analyse teilweise ab. Tendenziell zeigte sich eine OC-Einnahme protektiv für Varikosis (RR = 0,64 [95 %-KI 0,39-1,05]).

**Tabelle 39 Ergebnisse der Regressionsanalyse orale Kontrazeptiva → Varikosis**

OC → Varikosis	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
OC ja vs. nein	0,64	0,39	1,05
Alter	1,02	1,00	1,03
Bildung 1 vs. 4	0,42	0,15	1,15
Bildung 2 vs. 4	1,03	0,57	1,85
Bildung 3 vs. 4	0,52	0,24	1,10
BMI	1,07	1,01	1,12

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3= 14-17 Jahre; Bildung 4= 18 Jahre  
692 von 822 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen.

Für die Exposition Durchführung einer Hormonersatztherapie wurden 267 von 320 Frauen (83,4 %) in die Regressionsanalyse einbezogen. Die Ergebnisse „HRT → Varikosis“ nach Adjustierung für Alter, Bildung und BMI wurden in Tabelle 40 dargestellt. Es war positiver Trend von HRT als Risikofaktor für Varikosis erkennbar: RR = 1,57 (95 %-KI 0,79–3,14).

**Tabelle 40 Ergebnisse der Regressionsanalyse Hormonersatztherapie → Varikosis**

HRT → Varikosis	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
HRT ja vs. nein	1,57	0,79	3,14
Alter	1,03	0,99	1,08
Bildung 1 vs. 4	0,79	0,18	3,51
Bildung 2 vs. 4	1,80	0,58	5,57
Bildung 3 vs. 4	0,99	0,23	4,37
BMI	1,07	0,99	1,16

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3= 14-17 Jahre; Bildung 4= 18 Jahre

267 von 320 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen. Die Gesamtzahl bezieht sich auf Frauen, die angaben in der Post-Menopause zu sein.

### 3.4.3 Outcome chronisch venöse Insuffizienz

In die Analysen für die Exposition Entbindungen gingen für das Outcome CVI 772 von 915 Frauen (84,4 %) ein. In Tabelle 41 werden die Ergebnisse der Regressionsanalyse „Entbindungen → CVI“ dargestellt. Da das zweite Polynom der Variable Alter nicht linear war, ersetzen das zweite und erste Polynom in der Analyse die Variable Alter. Die Ergebnisse sind ähnlich zur kruden Analyse. Bei Adjustierung für Alter und Bildungsjahre ist das Risiko für eine CVI bereits bei 2 und mehr Entbindungen leicht erhöht. Vier und mehr Entbindungen zeigen sich als Risikofaktor für eine CVI.

**Tabelle 41 Ergebnisse der Regressionsanalyse Entbindungen → CVI**

Entbindungen → CVI	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
Entbindung 1 vs. 0	1,54	0,71	3,34
Entbindung 2 vs. 0	2,06	0,99	4,28
Entbindung 3 vs. 0	2,22	0,94	5,21
Entbindung 4 vs. 0	5,69	2,13	15,19
Alter-MW	1,03	1,01	1,05
Alter-MW <sup>2</sup>	1,00	1,00	1,00
Bildung 1 vs. 4	0,76	0,34	1,69
Bildung 2 vs. 4	0,83	0,46	1,52
Bildung 3 vs. 4	0,93	0,46	1,88

Alter-MW = Alter minus Mittelwert; Alter-MW<sup>2</sup> = 2. Polynom der Variable Alter-MW

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3= 14-17 Jahre; Bildung 4= 18 Jahre

772 von 915 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen.

Bei der Exposition orale Kontrazeptiva wurden 780 von 915 Frauen (85,2 %) in die Analyse eingeschlossen. Die Ergebnisse der Regressionsanalyse „orale Kontrazeptiva → CVI“ sind in Tabelle 42 abgebildet. Hier wurden die Polynome von Alter und BMI berücksich-



tigt. Nach Adjustierung für Alter, Bildung und BMI ist der protektive Effekt von OC-Einnahme nicht zu sehen (RR = 0,76 [95 %-KI 0,46–1,26]).

**Tabelle 42 Ergebnisse der Regressionsanalyse orale Kontrazeptiva → CVI**

OC → CVI	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
OC ja vs. nein	0,76	0,46	1,26
Alter-MW	1,03	1,01	1,05
Alter-MW <sup>2</sup>	1,00	1,00	1,00
Bildung 1 vs. 4	0,58	0,25	1,36
Bildung 2 vs. 4	0,71	0,38	1,33
Bildung 3 vs. 4	0,87	0,42	1,79
BMI-MW	1,25	1,16	1,35
BMI-MW <sup>2</sup>	0,99	0,98	1,00

Alter-MW = Alter minus Mittelwert; Alter-MW<sup>2</sup> = 2. Polynom der Variable Alter-MW

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3 = 14-17 Jahre; Bildung 4 = 18 Jahre

BMI-MW = BMI minus Mittelwert; BMI-MW<sup>2</sup> = 2. Polynom der Variable BMI-MW

780 von 915 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen.

Bei der Analyse zur Exposition HRT wurden 323 von 382 Fällen (84,6 %) verwendet. Die anderen Fälle wurden auf Grund von fehlenden Angaben ausgeschlossen.

Tabelle 43 zeigt die Ergebnisse der multivariaten Analyse „HRT → CVI“. Eine HRT zeigt keinen Effekt auf eine CVI.

**Tabelle 43 Ergebnisse der Regressionsanalyse Hormonersatztherapie → CVI**

HRT → CVI	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
		Unterer Wert	Oberer Wert
HRT ja vs. nein	1,17	0,61	2,24
Alter-MW	1,01	0,89	1,16
Alter-MW <sup>2</sup>	1,00	1,00	1,01
Bildung 1 vs. 4	0,66	0,21	2,07
Bildung 2 vs. 4	0,66	0,25	1,72
Bildung 3 vs. 4	2,17	0,73	6,45
BMI-MW	1,34	1,18	1,53
BMI-MW <sup>2</sup>	0,98	0,97	1,00

Alter-MW = Alter minus Mittelwert; Alter-MW<sup>2</sup> = 2. Polynom der Variable Alter-MW

Bildung 1 = ≤10 Jahre; Bildung 2 = 11-13 Jahre; Bildung 3 = 14-17 Jahre; Bildung 4 = 18 Jahre

BMI-MW = BMI minus Mittelwert; BMI-MW<sup>2</sup> = 2. Polynom der Variable BMI-MW

323 von 382 Frauen wurden in der Berechnung berücksichtigt. Die anderen wurden auf Grund von fehlenden Daten ausgeschlossen. Die Gesamtzahl bezieht sich auf Frauen, die angaben in der Post-Menopause zu sein.

### 3.5 Sensitivitätsanalysen

#### Outcome venöser Reflux und Exposition Entbindungen

Die Sensitivitätsanalysen für das Outcome venöser Reflux und die Exposition Entbindungen zeigen insgesamt stabile Ergebnisse. Die Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 44 dargestellt.

**Tabelle 44 Sensitivitätsanalysen Entbindungen → venöser Reflux**

Entbindungen → venöser Reflux	N	Anzahl der Entbindungen/ Schwangerschaften							
		1 vs. 0		2 vs. 0		3 vs. 0		4 vs. 0	
Exposition	N	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]
Entbindungen 2000 <sup>1</sup>	633	0,59	[0,31 – 1,15]	0,82	[0,46 – 1,45]	1,05	[0,48 – 2,31]	1,43	[0,55 – 3,73]
Entbindungen 2000 <sup>2</sup>	640	0,61	[0,32 – 1,17]	0,81	[0,46 – 1,43]	1,11	[0,50 – 2,43]	1,53	[0,60 – 3,93]
Entbindungen 2007 <sup>3</sup>	642	0,56	[0,29 – 1,09]	0,76	[0,43 – 1,34]	0,95	[0,44 – 2,04]	1,33	[0,54 – 3,29]
Entbindungen 2000 <sup>4</sup>	563	0,58	[0,28 – 1,18]	0,76	[0,41 – 1,40]	1,04	[0,45 – 2,37]	1,53	[0,57 – 4,11]
Entbindungen 2000 <sup>5</sup>	633	0,59	[0,31 – 1,15]	0,81	[0,46 – 1,44]	1,06	[0,48 – 2,34]	1,48	[0,57 – 3,87]
Entbindungen 2000 <sup>6</sup>	606	0,26	[0,10 – 0,63]	0,66	[0,34 – 1,28]	0,88	[0,36 – 2,15]	1,67	[0,62 – 4,55]
Schwangerschaften 2000 <sup>7</sup>	642	0,85	[0,43 – 1,66]	1,02	[0,55 – 1,88]	0,97	[0,45 – 2,06]	1,05	[0,48 – 2,30]
Schwangerschaften 2007 <sup>8</sup>	651	0,78	[0,39 – 1,56]	0,92	[0,49 – 1,72]	0,97	[0,47 – 2,01]	0,97	[0,45 – 2,10]

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 775 Frauen ohne venösen Reflux im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Hauptanalyse adjustiert für Alter und Bildung

<sup>2</sup> nur für Alter adjustiert

<sup>3</sup> Exposition Entbindungen bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>4</sup> adjustiert für Alter, Bildung und BMI

<sup>5</sup> adjustiert für Alter und Bildung (+2 Jahre für Item „in der Ausbildung“)

<sup>6</sup> Analyse ohne Ausreißer, adjustiert für Alter und Bildung

<sup>7</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2000 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>8</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

#### Outcome venöser Reflux und Exposition orale Kontrazeptiva

Die Sensitivitätsanalysen für venösen Reflux und orale Kontrazeptiva sind insgesamt ähnlich zu den Ergebnissen aus der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 45).

**Tabelle 45 Sensitivitätsanalysen OC → venöser Reflux**

OC → Venöser Reflux	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
OC bis 2000 (Hauptanalyse)	636	0,87	0,52	1,45
OC bis 2007	639	0,84	0,50	1,41
Pillenjahren bis 2000 (stetig)	640	1,00	0,98	1,03
Pillenjahren bis 2007 (stetig)	640	1,01	0,98	1,03
OC bis 2000 (ohne Ausreißer)	606	0,86	0,46	1,60
OC bis 2000 (Bildung +2 Jahre bei „in der Ausbildung“)	636	0,85	0,51	1,43

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung und BMI.

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 775 Frauen ohne venösen Reflux im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

### **Outcome venöser Reflux und Exposition Hormonersatztherapie**

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind mit den Ergebnissen der Hauptanalyse vergleichbar (Tabelle 46).

**Tabelle 46 Sensitivitätsanalysen HRT → venöser Reflux**

HRT → Venöser Reflux	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
HRT bis 2000 (Hauptanalyse)	251	3,34	1,48	7,54
HRT bis 2007	222	1,44	0,63	3,29
HRT bis 2000 (Analyse ohne Ausreißer)	237	5,34E8	0,00	.
HRT bis 2000 (Bildung +2 Jahre bei „in der Ausbildung“)	251	3,34	1,48	7,54

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung, BMI.

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 313 Frauen ohne venösen Reflux im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

### **Outcome Varikosis und Exposition Entbindungen**

Bei den Sensitivitätsanalysen für das Outcome Varikosis und die Exposition Entbindungen bleiben ähnliche Trends sichtbar. Die Ergebnisse sind in Tabelle 47 abgebildet.

**Tabelle 47 Sensitivitätsanalysen Entbindungen → Varikosis**

Entbindungen → Varikosis	N	Anzahl der Entbindungen/ Schwangerschaften							
		1 vs. 0		2 vs. 0		3 vs. 0		4 vs. 0	
Exposition	N	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]
Entbindungen 2000 <sup>1</sup>	679	1,23	[0,64 – 2,35]	1,01	[0,54 – 1,88]	1,03	[0,44 – 2,42]	3,29	[1,23 – 8,78]
Entbindungen 2000 <sup>2</sup>	688	1,27	[0,67 – 2,42]	1,01	[0,54 – 1,88]	1,03	[0,44 – 2,41]	2,96	[1,15 – 7,66]
Entbindungen 2007 <sup>3</sup>	690	1,13	[0,58 – 2,22]	1,01	[0,54 – 1,90]	1,13	[0,50 – 2,56]	2,76	[1,06 – 7,19]
Entbindungen 2000 <sup>4</sup>	609	1,04	[0,52 – 2,11]	0,86	[0,44 – 1,67]	1,02	[0,42 – 2,47]	3,03	[1,08 – 8,49]
Entbindungen 2000 <sup>5</sup>	679	1,23	[0,64 – 2,35]	1,01	[0,54 – 1,88]	1,03	[0,44 – 2,42]	3,26	[1,22 – 8,71]
Entbindungen 2000 <sup>6</sup>	651	1,81	[0,81 – 4,07]	1,18	[0,53 – 2,65]	1,15	[0,40 – 3,32]	5,99	[1,91 – 18,75]
Schwangerschaften 2000 <sup>7</sup>	689	1,08	[0,54 – 2,17]	1,04	[0,54 – 1,98]	1,19	[0,56 – 2,51]	1,38	[0,62 – 3,03]
Schwangerschaften 2007 <sup>8</sup>	699	1,04	[0,50 – 2,17]	1,02	[0,52 – 2,00]	1,39	[0,67 – 2,90]	1,26	[0,57 – 2,82]

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 822 Frauen ohne Varikosis im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Hauptanalyse adjustiert für Alter und Bildung

<sup>2</sup> nur für Alter adjustiert

<sup>3</sup> Exposition Entbindungen bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>4</sup> adjustiert für Alter, Bildung und BMI

<sup>5</sup> adjustiert für Alter und Bildung (+2 Jahre für Item „in der Ausbildung“)

<sup>6</sup> Analyse ohne Ausreißer, adjustiert für Alter und Bildung

<sup>7</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2000 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>8</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

### Outcome Varikosis und Exposition orale Kontrazeptiva

Die Sensitivitätsanalysen für Varikosis und orale Kontrazeptiva sind insgesamt stabil (vgl. Tabelle 48).

**Tabelle 48 Sensitivitätsanalysen OC → Varikosis**

OC → Varikosis	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
OC bis 2000 (Hauptanalyse)	692	0,64	0,39	1,05
OC bis 2007	655	0,63	0,39	1,04
Pillenjahren bis 2000 (stetig)	696	0,98	0,95	1,01
Pillenjahren bis 2007 (stetig)	696	0,99	0,96	1,01
OC bis 2000 (Analyse ohne Ausreißer)	695	0,41	0,22	0,75
OC bis 2000 (Bildung +2 Jahre bei „in der Ausbildung“)	692	0,63	0,38	1,03

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung und BMI.

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 822 Frauen ohne Varikosis im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

### Outcome Varikosis und Exposition Hormonersatztherapie

Insgesamt sind die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu Varikosis und Hormonersatztherapie vergleichbar mit den Ergebnissen aus der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 49).

**Tabelle 49 Sensitivitätsanalysen HRT 2007 → Varikosis**

HRT → Varikosis	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
HRT bis 2000 (Hauptanalyse)	267	1,57	0,79	3,14
HRT bis 2007	233	1,27	0,61	2,65
HRT bis 2000 (Analyse ohne Ausreißer)	254	2,98	1,20	7,38
HRT bis 2000 (Bildung +2 Jahre bei „in der Ausbildung“)	267	1,57	0,79	3,14

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung, BMI.

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 320 Frauen ohne Varikosis im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

### Outcome CVI und Exposition Entbindungen

Die Sensitivitätsanalysen zum Outcome CVI und der Exposition Entbindungen zeigen vergleichbare Trends wie die Hauptanalyse (Tabelle 50).

**Tabelle 50 Sensitivitätsanalysen Entbindungen → CVI**

Entbindungen → CVI	N	Anzahl der Entbindungen/ Schwangerschaften							
		1 vs. 0		2 vs. 0		3 vs. 0		4 vs. 0	
Exposition		RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]
Entbindungen 2000 <sup>1</sup>	772	1,54	[0,71 – 3,34]	2,06	[0,99 – 4,28]	2,22	[0,94 – 5,21]	5,69	[2,13 – 15,19]
Entbindungen 2000 <sup>2</sup>	781	1,56	[0,72 – 3,37]	2,01	[0,97 – 4,18]	2,18	[0,93 – 5,09]	5,53	[2,09 – 14,61]
Entbindungen 2007 <sup>3</sup>	783	1,30	[0,61 – 2,79]	1,62	[0,80 – 3,30]	1,90	[0,84 – 4,33]	4,91	[1,92 – 12,53]
Entbindungen 2000 <sup>4</sup>	699	1,64	[0,71 – 3,76]	2,17	[1,00 – 4,73]	2,50	[1,00 – 6,25]	6,25	[2,19 – 17,88]
Entbindungen 2000 <sup>5</sup>	772	1,54	[0,71 – 3,36]	2,06	[0,99 – 4,29]	2,22	[0,94 – 5,22]	5,72	[2,14 – 15,30]
Entbindungen 2000 <sup>6</sup>	720	3,28	[0,62–17,51]	4,68	[0,91–24,16]	4,86	[0,87–26,98]	38,29	[6,16-237,86]
Schwangerschaft 2000 <sup>7</sup>	780	0,97	[0,42 – 2,24]	1,85	[0,87 – 3,96]	1,92	[0,85 – 4,36]	2,63	[1,13 – 6,10]
Schwangerschaft 2007 <sup>8</sup>	790	0,87	[0,38 – 2,00]	1,48	[0,69 – 3,15]	1,77	[0,80 – 3,91]	2,23	[0,98 – 5,07]

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 915 Frauen ohne CVI im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Hauptanalyse adjustiert für Alter und Bildung

<sup>2</sup> nur für Alter adjustiert

<sup>3</sup> Exposition Entbindung bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>4</sup> adjustiert für Alter, Bildung und BMI

<sup>5</sup> adjustiert für Alter und Bildung (+2 Jahre für Item „in der Ausbildung“)

<sup>6</sup> Analyse ohne Ausreißer, adjustiert für Alter und Bildung

<sup>7</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2000 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>8</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

## Outcome CVI und Exposition orale Kontrazeptiva

Die Sensitivitätsanalysen für CVI und orale Kontrazeptiva zeigen sich insgesamt ähnlich zu den Ergebnissen aus der Hauptanalyse (vgl. Tabelle 51).

**Tabelle 51 Sensitivitätsanalysen OC → CVI**

OC → CVI	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
OC bis 2000 (Hauptanalyse)	780	0,76	0,46	1,26
OC bis 2007	784	0,73	0,44	1,20
Pillenjahre bis 2000 (stetig)	784	1,00	0,96	1,03
Pillenjahre bis 2007 (stetig)	784	1,00	0,97	1,03
OC bis 2000 (Analyse ohne Ausreißer)	746	0,86	0,46	1,63
OC bis 2000 (Bildung +2 Jahre bei „in der Ausbildung“)	780	0,76	0,46	1,26

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung und BMI.

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingehen von 915 Frauen ohne CVI im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

## Outcome CVI und Exposition Hormonersatztherapie

Insgesamt zeigten sich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen stabil zur Hauptanalyse (vgl. Tabelle 52).

**Tabelle 52 Sensitivitätsanalysen HRT → CVI**

HRT → CVI	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
HRT bis 2000 (Hauptanalyse)	323	1,17	0,61	2,24
HRT bis 2007	287	1,06	0,53	2,15
HRT bis 2000 (Analyse ohne Ausreißer)	309	1,84	0,80	4,23
HRT bis 2000 (Bildung +2 Jahre bei „in der Ausbildung“)	323	1,17	0,61	2,24

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung, BMI-

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 382 Frauen ohne CVI im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

## Sensitivitätsanalyse mit dem Outcome schwere CVI (C4-C6)

Die Ergebnisse zur schweren CVI (C4-C6) sind in Tabelle 53 bis Tabelle 55 dargestellt.

**Tabelle 53 Sensitivitätsanalyse Entbindungen → schwere CVI**

Entbindungen → CVI	N	Anzahl der Entbindungen/ Schwangerschaften							
		1 vs. 0		2 vs. 0		3 vs. 0		4 vs. 0	
Exposition	N	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]	RR	[95%-KI]
Entbindungen 2000 <sup>1</sup> → schwere CVI	911	0,50	[0,12 - 2,08]	0,91	[0,27 - 3,06]	0,99	[0,25 - 3,92]	2,71	[0,67 - 10,89]
Entbindungen 2007 <sup>2</sup> → schwere CVI	922	0,48	[0,11 - 1,99]	0,77	[0,23 - 2,63]	1,13	[0,30 - 4,26]	2,54	[0,64 - 10,09]
Entbindungen 2000 <sup>3</sup> → schwere CVI	812	0,34	[0,07 - 1,62]	0,91	[0,27 - 3,06]	0,77	[0,18 - 3,33]	2,08	[0,48 - 8,91]
Entbindungen 2000 <sup>4</sup> → schwere CVI	911	0,50	[0,12 - 2,09]	0,91	[0,27 - 3,06]	0,99	[0,25 - 3,93]	2,71	[0,67 - 10,90]
Schwangerschaft 2000 <sup>5</sup> → schwere CVI	921	0,34	[0,07 - 1,61]	0,69	[0,20 - 2,43]	0,96	[0,26 - 3,51]	1,17	[0,32 - 4,32]
Schwangerschaft 2007 <sup>6</sup> → schwere CVI	931	0,33	[0,07 - 1,55]	0,58	[0,16 - 2,07]	1,05	[0,30 - 3,73]	1,09	[0,30 - 4,01]

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 1079 Frauen ohne schwere CVI im Jahr 2000

RR = Relative Risiken mit 95%-Konfidenzintervall

<sup>1</sup> schwere CVI (C4-C6) adjustiert für Alter und Bildung

<sup>2</sup> schwere CVI, Exposition Entbindungen bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>3</sup> adjustiert für Alter, Bildung plus BMI

<sup>4</sup> adjustiert für Alter und Bildung (+2 Jahre für Item „in der Ausbildung“)

<sup>5</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2000 adjustiert für Alter und Bildung

<sup>6</sup> Exposition Schwangerschaften bis 2007 adjustiert für Alter und Bildung

**Tabelle 54 Sensitivitätsanalyse OC → schwere CVI**

OC → Schwere CVI (C4-C6)	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
OC bis 2000	901	0,40	0,16	0,99
OC bis 2007	905	0,37	0,15	0,90
Pillenjahren bis 2000 (stetig)	906	0,92	0,85	1,00
Pillenjahren bis 2007 (stetig)	906	0,92	0,85	0,99

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung und BMI.

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 1079 Frauen ohne schwere CVI im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

**Tabelle 55 Sensitivitätsanalyse HRT → schwere CVI**

HRT → Schwere CVI (C4-C6)	N	RR	95 % Konfidenzintervall für RR	
			Unterer Wert	Oberer Wert
HRT bis 2000	400	1,59	0,53	4,76
HRT bis 2007	357	0,39	0,08	1,83

Alle Analysen adjustiert für Alter, Bildung und BMI.

N = Anzahl der Probanden, die in die Analyse eingegangen sind von 493 Frauen ohne schwere CVI im Jahr 2000.

RR = Relative Risiken

## 4 Diskussion

Im Rahmen der Bonner Venenstudie konnte eine hohe Prävalenz und Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen bestätigt werden. Bei Frauen wurde eine Inzidenz von 14,7 % für venösen Reflux über einen Zeitraum von 6,6 Jahren gemessen. Die Inzidenz für Varikosis lag bei 13,7 % und für chronisch venöse Insuffizienz bei 13,3 %.

Insgesamt ist ein Anstieg der Inzidenzen mit zunehmender Anzahl von Entbindungen erkennbar.

Orale Kontrazeptiva zeigten sich nach Adjustierung für Alter, Bildung und BMI in unserem Datensatz protektiv für die untersuchten chronisch venösen Erkrankungen. Die Durchführung einer Hormonersatztherapie zeigte sich dagegen als Risikofaktor für das Auftreten eines venösen Refluxes.

Diese Arbeit sollte Antworten auf folgende Fragen geben:

Frage 1: Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz von venösem Reflux, Varikosis und chronisch venöser Insuffizienz bei Frauen in der deutschen Allgemeinbevölkerung?

Frage 2: Haben Frauen mit einer höheren Anzahl von Entbindungen, bzw. von Schwangerschaften, eine höhere Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen als Frauen mit einer geringeren Anzahl von Entbindungen, bzw. als Frauen die niemals schwanger waren?

Frage 3: Wirkt die Einnahme von weiblichen Sexualhormonen protektiv auf die Entstehung von chronischen Venenerkrankungen?

### 4.1 Diskussion Frage 1

*Wie hoch sind Prävalenz und Inzidenz von venösem Reflux, Varikosis und chronisch venöser Insuffizienz bei Frauen in der deutschen Allgemeinbevölkerung?*

Die Bonner Venenstudie zeigte sowohl eine hohe Prävalenz als auch eine hohe Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen und deckte sich hier mit Daten aus anderen Studien. Die Prävalenz von venösem Reflux lag bei der Erstuntersuchung bei 30,0 % der untersuchten Frauen. Eine Varikosis wurde bei 25,9 % der Frauen gefunden und eine chronisch venöse Insuffizienz bei 17,6 %. Bei Stratifizierung nach Alter und BMI wurde eine Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter, bzw. steigendem BMI sichtbar. Die Inzidenzen wurden über 6,6 Jahre angegeben. Die rohe Inzidenz von venösem Reflux lag bei 14,7 %,



von Varikosis bei 13,7 % und von chronisch venöser Insuffizienz bei 13,3 %. Die Inzidenzen stratifiziert nach Alter zeigten bei allen drei untersuchten Outcomes eine Zunahme der neuauftretenden Fälle mit dem Alter. Das Alter wurde als Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen bestätigt.

Verglichen mit den Daten der Tübinger Studie von 1979 (Fischer H 1981) wurden fortgeschrittene Stadien der CVI bis hin zum Ulcus curis damals mit 12 % wesentlich häufiger gesehen als in der Bonner Venenstudie (Prävalenz im Jahr 2000 von C4-C6: 2,8 %). Dies deutet möglicherweise auf eine verbesserte Diagnostik und Therapie hin. Allerdings könnten auch Unterschiede in der Erhebungsart und Definition der Outcomes für die Differenzen verantwortlich sein: In der Tübinger Studie wurden phlebologische Befunde mit drei Dia-Aufnahmen und einem Fragebogen ermittelt, während bei der Bonner Studie zusätzlich zur Befragung eine ärztliche Untersuchung mit Sonographie durchgeführt wurde. Möglicherweise wurden bei der Tübinger Studie sichtbare Befunde anderer Ursache einer CVI zugeschrieben. In der Tübinger Studien wurden die Outcomes nach Widmer eingeteilt, während die Bonner Venenstudie die CEAP-Klassifikation verwendet. Die Einteilung nach Widmer hat nur drei Stadien, welche nur das klinische Bild der Erkrankung wiedergeben und ist somit ungenauer als die CEAP-Klassifikation (Jeanneret 2002). Die Tübinger Studie erfasste Probanden aus der damals noch durchgeführten Röntgen-Reihenuntersuchung und gibt somit einen Bevölkerungsdurchschnitt wieder. Ebenso ist auch die Bonner Venenstudie eine bevölkerungsbezogene Studie.

In der Bonner Venenstudie lag bei den untersuchten Frauen die mittlere 1-Jahres-Inzidenz für venösen Reflux bei 2,2 %, für Varikosis bei 2,1 % und für chronisch venöse Insuffizienz bei 2,0 %. Hierbei entfallen 1,6 % auf Ödeme (C3). Die schweren Ausprägungen einer CVI traten seltener in Erscheinung.

Für den Vergleich der Inzidenzen kann nur die Framingham Studie (Brand et al. 1988) hinzugezogen werden, da diese bis zur Bonner Venenstudie als einzige Studie Inzidenzdaten für chronische Venenerkrankungen zeigte. Die Framingham Studie war eine Langzeit-Bevölkerungsstudie, die ab 1948 in der Stadt Framingham in den USA durchgeführt wurde. Die Probanden sollten zunächst über 30 Jahre lang im Zwei-Jahres-Takt zu kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht werden. Zu Beginn wurden 5209 Probanden im Alter von 30-60 Jahre untersucht. Im Laufe der Studie wurden seit 1971 auch die Kinder von Probanden untersucht, so dass sich die Studie über zwei Generationen erstreckte. Da die

Framingham Studie ursprünglich für kardiovaskuläre Erkrankungen angelegt wurde, gibt es nur Daten zur Varikose, nicht zum venösen Reflux oder zur chronisch venösen Insuffizienz. Für den direkten Vergleich wurde näherungsweise die mittlere 1-Jahres-Inzidenz für beide Studien berechnet.

Die Framingham Studie zeigte eine 2-Jahres-Inzidenz für Varikosis von 5,2 % bei Frauen (Brand et al. 1988). Auf eine mittlere 1-Jahres-Inzidenz umgerechnet entspricht dies 2,6 %. Die Bonner Venenstudie zeigte eine mittlere 1-Jahres-Inzidenz von 2,1 % [95 %-KI 1,7 – 2,4]. Möglicherweise ist diese Differenz durch das unterschiedliche Alter der Probanden zu erklären. Die genannte Auswertung der Framingham Studie schloss Probanden im Alter von 30 bis 62 Jahren ein, in der Bonner Studie wurden Frauen zwischen 18 und 79 Jahren untersucht. Anders als in der Framingham Studie stiegen die Inzidenzen für Varikosis und auch für CVI in der Bonner Studie mit dem Alter an. Zunehmendes Alter zeigte sich in den Bonner Daten als wichtigster Risikofaktor für CVI und Varikosis. Nur beim venösen Reflux ist dieser Trend nicht eindeutig sichtbar. Dies setzt sich auch bei den multivariaten Analysen fort. Auswertungen der Erstuntersuchung zeigten, dass das Risiko eines oberflächlichen Refluxes mit steigendem Alter zunimmt, nicht jedoch das Risiko eines tiefen Refluxes (Maurins et al. 2008). Die Altersunabhängigkeit in dieser Arbeit ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass ein oberflächlicher und tiefer Reflux gemeinsam ausgewertet wurden.

Insgesamt zeigt die Bonner Venenstudie deutlich die hohe Relevanz von chronischen Venenerkrankungen, die auch in anderen internationalen Studien bestätigt wurde. Um chronische Venenerkrankungen noch besser zu verstehen und die Entstehung vorzubeugen sind weitere Studien bezüglich der Pathogenese und Risikofaktoren nötig.

## **4.2 Diskussion Frage 2**

*Haben Frauen mit einer höheren Anzahl von Entbindungen, bzw. von Schwangerschaften, eine höhere Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen als Frauen mit einer geringeren Anzahl von Entbindungen, bzw. als Frauen die niemals schwanger waren?*

Unsere Daten unterstützen die These, dass Schwangerschaften und Entbindungen ein Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen sind. Dies wurde auch in anderen Studien gezeigt.

Die Anzahl der Entbindungen korrelierte mit steigender Inzidenz für alle drei untersuchten Outcomes, wobei eindeutige Risikoerhöhungen nur bei Frauen mit mehr als 3 Entbindungen zu sehen waren. Dies konnte sowohl in den kruden als auch in den adjustierten Analysen gezeigt werden.

Eine mögliche Erklärung für den Zusammenhang von Entbindungen und chronischen Venenerkrankungen sind das vermehrte Blutvolumen während der Schwangerschaft und die Dilatation der Venen durch den veränderten Hormonstatus (Lass H et al. 2001). Das vermehrte Blutvolumen verteilt sich überwiegend auf die Venen und durch die aufrechte Haltung besonders auf die Venen der Beine. Zusätzlich wird mit zunehmender Schwangerschaft der Druck auf die Beckenvenen durch den größer werdenden Uterus erhöht. Dies kann zu einem Rückstau des venösen Blutes in die Beinvenen führen und eine Dysfunktion der Venenklappen mit chronischen Venenerkrankungen zur Folge haben.

Die Expositionen Entbindungen und Schwangerschaften wurden zunächst für das Jahr 2000 ausgewertet. Es handelt sich hierbei um Expositionen, die sich in den Jahren zwischen Baseline und Follow-Up Untersuchung unterschiedlich stark verändert haben. Es gibt Frauen, die bis 2007 noch weitere Schwangerschaften hatten. Da Schwangerschaften einen kurzfristigen Effekt auf eine Varikosis haben, wurden diese weiteren Schwangerschaften und Entbindungen in Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Bei CVI war eher mit langfristigen Veränderungen zu rechnen, die möglicherweise erst nach dem Beobachtungszeitraum von 6,6 Jahren auftraten. Die Änderungen der Expositionen während der Beobachtungszeit zeigten in den Sensitivitätsanalysen kaum Einfluss auf das Outcome.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Anzahl der Entbindungen und chronischen Venenerkrankungen muss auch das Alter berücksichtigt werden, da nicht auszuschließen ist, dass Viel-Gebährende ein höheres Alter haben im Vergleich zu Frauen mit nur wenigen Kindern. Nach Adjustierung für Alter und Bildung in der Regressionsanalyse stieg mit zunehmender Anzahl der Entbindungen auch das Risiko für venöse Erkrankungen. Das Alter kann als Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen gesehen werden, jedoch ist auch unter Adjustierung für diesen Risikofaktor eine Korrelation von steigender Anzahl der Entbindungen und Venenerkrankungen sichtbar. Somit scheint die Risikozu-

nahme bei höherer Anzahl von Entbindungen nicht nur auf das Alter zurückzuführen zu sein.

Bei venösem Reflux betrug die Inzidenz bei einer Entbindung 11,3 % über 6,6 Jahre. Sie stieg bei vier und mehr Entbindungen auf 24,2 % pro 6,6 Jahre. Anders als erwartet zeigten jedoch Frauen mit null Entbindungen eine höhere Inzidenz (18,4 %) als Frauen mit einer Entbindung. Sie waren nach den Frauen mit vier und mehr Entbindungen am zweithäufigsten von venösem Reflux betroffen. Bei der Stratifizierung nach Schwangerschaften statt nach Entbindungen war die Inzidenz bei Frauen die niemals schwanger waren sogar am höchsten. Auf Grund dieser Ergebnisse wurden Frauen ohne Entbindungen zusätzlich als Sondergruppe untersucht und die Inzidenzen noch einmal nur für diese Gruppe berechnet. Es wurden 163 Frauen, die null Entbindungen hatten, berücksichtigt. Die Inzidenz für venösen Reflux lag über 6,6 Jahre bei 18,4 %. Die Inzidenz aller untersuchten Frauen für venösen Reflux war mit 14,7 % geringer ausgeprägt. Diese Besonderheit zeigte sich jedoch nur bei venösem Reflux. Die Ergebnisse von Varikosis und chronisch venöser Insuffizienz zeigten für die Gruppe der Nullipara die geringste Anzahl an Neuerkrankungen. Diese Ergebnisse blieben auch in der Sensitivitätsanalyse mit Schwangerschaften stabil. Frauen ohne Entbindungen, bzw. ohne Schwangerschaften scheinen in der Bonner Venenstudie eine gesonderte Gruppe zu sein: Ein venöser Reflux tritt gehäuft auf, die anderen untersuchten Endpunkte jedoch vermindert. Worauf diese Selektion der kinderlosen Frauen zurückzuführen ist, muss noch geklärt werden. Möglicherweise sind geringere venöse Veränderungen wie ein venöser Reflux nicht vermeidbar, schwerwiegenderen Venenerkrankungen wird jedoch durch fehlende Schwangerschaften und Entbindungen vorgebeugt. Ob tatsächlich geringere Venenerkrankungen wie beispielsweise Teleangiectasien (C1) vermehrt auftreten und ob sich der Ursache-Wirkungs-Pfad faktisch in der beschriebenen Richtung verhält, muss in einer detaillierten Analyse und möglicherweise in weiteren Studien geprüft werden.

Für den Endpunkt Varikosis wird ein Zusammenhang mit Schwangerschaften auch in der Framingham Studie bestätigt (Brand et al. 1988): Hier wurde für Varikosis eine Ein-Jahres-Inzidenz von 2,3 % bei Frauen mit 0-1 Schwangerschaften, 2,7 % bei Frauen mit 2-3 Schwangerschaften und 3,0 % bei 4 und mehr Schwangerschaften gefunden. Die Bonner Daten wurden für den direkten Vergleich an diese Einteilung angepasst und sind wie folgt: Die mittlere Ein-Jahres-Inzidenz betrug 2,2 % [95 %-KI 1,6–2,8] bei 0-1 Entbindungen, 2,1 % [95 %-KI 1,6–2,7] bei 2-3 Entbindungen und 5,2 % [95 %-KI 2,6–7,8] bei vier und

mehr Entbindungen. Die Abweichungen bei vier und mehr Entbindungen sind möglicherweise auf die geringe Fallzahl der Bonner Venenstudie (N=29) zurückzuführen. Zu beachten ist, dass in der Framingham Studie Schwangerschaften als Exposition gewertet wurden, während bei der Bonner Venenstudie nur Geburten gezählt wurden. Jedoch wurden in Sensitivitätsanalysen für die Bonner Studie mit der Exposition „Anzahl der Schwangerschaften“ vergleichbare Ergebnisse gefunden. Bei der Framingham Studie wurde der Endpunkt Varikosis als sichtbare, gewundene und ausgedehnte Venen am stehenden Probanden definiert (Brand et al. 1988), während bei der Bonner Venenstudie die Endpunkte nach der CEAP-Klassifikation eingeteilt wurden und Varikosis als C2-C6 mit primärer Ätiologie und mindestens einer Veränderung an subkutanen Venen definiert wurde. Die Definition einer Varikosis mittels CEAP-Klassifikation entspricht der aktuellen Einteilung von Venenerkrankungen und ist auf Grund der zusätzlichen sonographischen Untersuchung genauer als die Einteilung nur nach sichtbaren Veränderungen der Haut.

Im Gegensatz zu den Daten der Bonner Venenstudie zeigte sich in der Edinburgh Venenstudie nach Adjustierung für Alter ein signifikanter Zusammenhang zwischen Schwangerschaften und geringfügigen venösen Veränderungen (retikulären Varizen, bzw. Teleangiectasien), nicht aber zwischen Schwangerschaften und Stammvarikose (Lee et al. 1999). Die Venenstudie in Edinburgh wurde von 1994 bis 1996 an 867 Frauen (und 699 Männern) durchgeführt, die aus Allgemeinarztpraxen der ganzen Stadt rekrutiert wurden. Die Studie zeigte nur Prävalenzdaten, während die Bonner Venenstudie auch Inzidenzdaten aufzeigt. Die Probanden waren zwischen 18 und 64 Jahre alt. Die Datenerhebung erfolgte wie in der Bonner Studie mittels Fragebogen, klinischer Untersuchung und Duplexsonographie. Allerdings wurde in der Edinburgh Venenstudie nicht die CEAP-Klassifikation verwendet, sondern die klinische Einteilung nach Widmer. Besonders die unterschiedliche Einteilung der Outcome kann für die Differenzen der Ergebnisse verantwortlich sein.

Möglicherweise ist eine Selbstselektion von Frauen, die bereits geboren haben und sich eines erhöhten Risikos für Venenerkrankungen bewusst sind, bei den Studienteilnehmerinnen aufgetreten. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch diese Selektion kann nicht ausgeschlossen werden. Um diesen Effekt sicher auszuschließen, müsste eine Studie zu gleichen Teilen kinderlose Frauen, sowie Frauen, die bereits geboren haben, einschließen. Auch ist die große Anzahl von fehlenden Angaben bei der Exposition Entbindungen möglicherweise Quelle für eine systematische Verzerrung. 143 Frauen machten keine Angaben

zu Entbindungen. Bei einer Analyse der Frauen mit Angaben zu Entbindungen im Vergleich zu Frauen ohne Angaben waren die Inzidenzen der Frauen mit Angaben bei allen drei untersuchten Outcomes größer als bei den Frauen, die keine Angaben zur Exposition Entbindungen gemacht hatten (vgl. Tabelle 56 bis Tabelle 58 im Anhang). Dies kann zum einen dadurch bedingt sein, dass Frauen, die keine Angaben machten, vermehrt keine Entbindungen hatten, oder zum anderen dadurch, dass die Frauen, die vermehrt an Venenerkrankungen litten, bereitwilliger Auskunft über die Exposition Entbindungen gaben.

Für die klinische Anwendung könnte sich als Konsequenz aus der Bonner Venenstudie ergeben, dass bei einer Schwangerschaft frühzeitig Bewegungstherapie oder Kompressionsstrümpfe verordnet werden, um dem Auftreten von chronischen Venenerkrankungen vorzubeugen.

Nichtsdestotrotz werden in ärmeren Ländern der Welt weniger venöse Erkrankungen gesehen, obwohl die Anzahl von Schwangerschaften und Geburten im Vergleich zur westlich geprägten Welt deutlich erhöht ist (Abramson et al. 1981), (Beaglehole et al. 1975). Scheinbar sind Entbindungen und Schwangerschaften nur ein Risikofaktor, der unter anderen Lebensbedingungen zur Ausprägung kommt.

Insgesamt zeigten in der Bonner Venenstudie Frauen mit einer höheren Anzahl von Entbindungen eine höhere Inzidenz von chronischen Venenerkrankungen (Varikosis und CVI) als Frauen mit einer geringeren Anzahl von Entbindungen. Dieser Trend ist besonders bei chronisch venöser Insuffizienz sichtbar; für den venösen Reflux dagegen trifft dies nur eingeschränkt zu.

### **4.3 Diskussion Frage 3**

*Wirkt die Einnahme von weiblichen Sexualhormonen protektiv auf die Entstehung von chronischen Venenerkrankungen?*

#### **4.3.1 Orale Kontrazeptiva**

Die rohen Daten der Bonner Venenstudie zeigten einen negativen Trend zwischen einer ehemaligen OC-Einnahme und den untersuchten Outcomes. Sowohl die rohen Inzidenzen als auch die rohen relativen Risiken waren für alle drei Outcomes bei Frauen geringer, die jemals orale Kontrazeptiva genommen hatten im Vergleich zu Frauen, die nie orale Kont-

razeptiva genommen hatten. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva schien nach diesen Ergebnissen protektiv für Venenerkrankungen zu sein.

Nach Altersstratifizierung war der protektive Effekt nicht mehr so deutlich: Beim Outcome Varikosis blieb nur in der Alterskategorie der 40–59 Jährigen ein protektiver Effekt für OC-Einnahme sichtbar (RR = 0,60 [95 %-KI 0,37–0,98]). Ebenso blieb für eine chronisch venöse Insuffizienz nur in der höchsten Altersgruppe (60–79 Jahre) ein protektiver Effekt für OC-Einnahme erkennbar (RR = 0,57 [95 %-KI 0,38–0,86]). Im multiplen Modell wurde für Alter, Bildung und BMI adjustiert. Hier reduzierte sich der protektive Effekt von OC-Einnahme weiter: Für venösen Reflux lag das relative Risiko bei 0,87 (95 %-KI 0,52–1,45), für Varikosis bei 0,64 (95 %-KI 0,39–1,05) und für CVI bei 0,76 (95 %-KI 0,46–1,26).

Die rohen Daten ließen die Frage aufkommen, ob der protektive Effekt von oralen Kontrazeptiva möglicherweise auf die Abwesenheit von Geburten zurückzuführen ist. Deshalb wurden Sensitivitätsanalysen mit Entbindungen und Einnahme oraler Kontrazeptiva in einem gemeinsamen Modell untersucht. Die Ergebnisse änderten sich dabei nicht wesentlich: Ein positiver Gradient zwischen zunehmender Anzahl von Entbindungen und Venenerkrankung blieb sichtbar, ebenso der protektive Effekt bei jemaliger OC-Einnahme.

Estrogene wirken auf mehreren Wegen direkt und indirekt vasodilatierend (Göretzlehner und Simon 1999). Diese Wirkung wird sowohl an Arterien als auch an Venen sichtbar. So wird beispielsweise die NO-Synthese und -Abgabe gesteigert, wodurch eine Weitstellung der Gefäße folgt und der Endothelin I Spiegel verringert wird. Endothelin I gilt als der stärkste Vasokonstriktor. Auch in die Regulation von Angiotensin II greift Estrogen ein, mit der Folge, dass die durch Angiotensin II bedingte Vasokonstriktion gehemmt wird. Gestagene wirken an Venen mit Estrogenen synergistisch: der Venentonus wird herabgesetzt. Dabei ist die Wirkung der Gestagene dosisabhängig. Hoch dosierte Gestagene können eine Konstriktion der Vene bewirken. Warum die Dilatation, als scheinbar negative Voraussetzung für Venen eine positive Wirkung auf chronische Venenerkrankungen hat, bleibt zu klären. Vor allem, da durch die beschriebenen Mechanismen ein erhöhtes Thromboserisiko für Frauen unter OC-Einnahme besteht.

Die 1. Generation der Pille war wesentlich höher dosiert, besonders Estrogen, dem thrombotisches Potenzial zugeschrieben wurde. Die Dosierung wurde seit der Einführung der

Pille in den 60er Jahren kontinuierlich reduziert. Mit dieser Studie kann nicht ausgeschlossen werden, dass jedoch gerade die höhere Dosierung der Pille für den protektiven Effekt für chronische Venenerkrankungen verantwortlich war. Heute werden hauptsächlich Mikropillen verschrieben, die eine Östrogenkonzentration zwischen 0,02-0,03 mg pro Tablette haben und möglicherweise nicht mehr diese protektiven Eigenschaften zeigen. Jedoch ist die geringere Hormondosis auf Grund des Thromboserisikos zu bevorzugen (Lidegaard et al. 1999). Ebenso werden durch eine niedrige Dosis andere unerwünschte Nebenwirkungen reduziert.

Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass Frauen mit chronischen Venenerkrankungen seltener orale Kontrazeptiva verschrieben werden, da der OC-Einnahme ein erhöhtes Thrombose-Risiko zugeschrieben wird. Ebenso können Varizen eine mögliche Ursache für Thrombosen sein können. Dies könnte auch zu dem gefundenen negativen Zusammenhang von OC-Einnahme und Outcome beitragen.

Insgesamt decken sich unsere Ergebnisse mit Ergebnissen aus anderen internationalen Studien:

Górski findet in einer Polnischen Venenstudie (1998 - 2000) an 2530 Frauen bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva für Varikosis ein OR von 0,30 (95 %-KI 0,22–0,42) und für eine CVI ein OR von 0,44 (95 %-KI 0,36–0,53) (Górski et al. 2003). Eine Einnahme der hormonellen Verhütung länger als fünf Jahre reduziert das Risiko einer chronischen Venenerkrankung in dieser Studie noch weiter. Zu beachten ist hierbei, dass Górski zwar auch die CEAP-Klassifikation verwendet, eine chronisch venöse Insuffizienz jedoch als C1 bis C6 definiert war und Varikosis als C2 definiert und mittels Dopplersonographie klinisch erfasst wurde. Im Gegensatz dazu ist bei der Bonner Venenstudie eine CVI erst ab C3 bis C6 definiert. Eine Varikosis wurde festgelegt als mindestens C2, mit primärer Ätiologie und mindestens einer Veränderung an subkutanen Venen. Möglicherweise sind diese Definitionsunterschiede der Endpunkte Grund für abweichende Ergebnisse. Beide Studien sind populationsbezogene Studien, in denen die Probanden über öffentliche Behörden zufällig ausgewählt und eingeladen wurden. Die untersuchten Frauen hatten in Polen ein Alter von 35 bis 75 Jahren. In unserer Studie wurden auch jüngere Frauen untersucht, die Altersspanne betrug 18 bis 79 Jahre. Dies könnte erklären, dass sich die Gesamtergebnisse unterscheiden. In den Bonner Daten wurde im mittleren und höheren Alter ein Effekt gefunden, jedoch nicht bei Frauen unter 40 Jahren. Die Studie in Polen dagegen sieht einen protektiven Effekt im Gesamtkollektiv, da hier die jüngere Generation nicht untersucht wurde.



In der Edinburgh Venenstudie wurde die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht als Risikofaktor für Stammvarizen gesehen (Altersadjustierte OR = 0,98 [95 %-KI 0.68–1.43]) (Lee et al. 2003). Die Altersanpassung erfolgte hier mittels GLIMMIX-Prozedur in SAS (Schabenberger 2005). Frauen mit jemaliger OC-Einnahme ab 35 Jahren zeigten eine geringere Prävalenz von Stammvarizen im Vergleich zu Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva nahmen (Lee et al. 1999). Lee führt weiter aus, dass möglicherweise der kausale Zusammenhang zwischen Varizen und Pilleneinnahme umgekehrt ist, das heißt dass Frauen, die bereits Varizen haben, auf Grund des erhöhten Thromboserisikos eher auf eine Pilleneinnahme verzichten als Frauen, die bisher keine Varikosis hatten. Diese Überlegungen sind auf unsere Ergebnisse nur zum Teil übertragbar, da die Exposition Pilleneinnahme im Jahr 2000 erhoben wurde, das Outcome jedoch zeitlich später bei der Zweituntersuchung im Jahr 2007 gefunden wurde. Durch die zeitliche Abfolge von Exposition und Outcome wurde in unserer Studie zumindest der umgekehrt kausale Zusammenhang von OC-Einnahme und Varizen ausgeschlossen.

Aus den Daten der Bonner Venenstudie kann nicht entnommen werden, welche oralen Kontrazeptiva von den Probandinnen genommen wurden. Es wurde lediglich erfragt, ob die „Pille“ eingenommen wurde, nicht welches Präparat. Somit kann nicht unterschieden werden, ob Kombinationspräparate oder Monophasenpräparate eingenommen wurden, d.h. ob nur Gestagene oder auch Estrogene eingenommen wurden. Bei den älteren Probandinnen kann davon ausgegangen werden, dass sie Kombinationspräparate einnahmen, da diese zeitlich eher eingeführt wurden. Ein möglicher protektiver Effekt der OC-Einnahme kann so nicht sicher einem der genannten Hormone zugeordnet werden. Des Weiteren wurde im Fragebogen der Studie nur die orale Zufuhr von Hormonen erfragt. Eine mögliche Beeinflussung der Ergebnisse durch eine andere Zuführung von weiblichen Sexualhormonen, beispielsweise dermal oder über hormonbeschichtete Intrauterinpressare, kann nicht ausgeschlossen werden. Um hier eine eindeutige Antwort geben zu können sind weitere Untersuchungen mit einer genaueren Erhebung des Präparats und der Einnahmep Praxis von hormonellen Verhütungsmitteln nötig. Dabei sollten auch andere Hormonzuführungen erfragt werden.

Auch wenn sich der protektive Effekt von oralen Kontrazeptiva für chronische Venenerkrankungen nach Adjustierung nicht vollständig bestätigte, so zeigten die Ergebnisse doch,

dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva kein risikoerhöhender Faktor für venösen Reflux, Varikosis und chronisch venöse Insuffizienz ist. Um eine Antwort auf die Frage nach der Wirkungsweise von weiblichen Sexualhormonen an Venen zu geben, müssten weitere Studien durchgeführt werden. Möglicherweise lässt sich dann auch eine eindeutigere Antwort finden, ob orale Kontrazeptiva tatsächlich protektiv für Venenerkrankungen sind oder ob das Thromboserisiko überwiegt und orale Kontrazeptiva somit eher als Venen schädigend eingestuft werden müssen.

#### **4.3.2 Hormonersatztherapie**

Die Daten der Bonner Venenstudie zeigten kein einheitliches Bild der Wirkung einer Hormonersatztherapie auf chronische Venenerkrankungen. Die rohen Daten zeigten dabei sowohl bei den Inzidenzen als auch bei der Risikoberechnung ähnliche Ergebnisse: Bei den Outcomes venöser Reflux und Varikosis scheint bei HRT-Durchführung ein erhöhtes Risiko zu bestehen. Das Risiko an einer CVI zu erkranken zeigte sich hierbei verringert. In der Altersstratifizierung wurden diese Ergebnisse nur zum Teil bestätigt: Das relative Risiko für einen venösen Reflux war in der Gruppe ab 60 Jahren (95 %-KI 1,02–3,80) erhöht bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Ersterhebung eine HRT durchgeführt hatten. Bei einer CVI zeigte sich eine HRT protektiv für die Altersgruppe der 60-79 Jährigen (RR = 0,60 [95 %-KI 0,38–0,97]). Auch die Sensitivitätsanalysen zeigten bei venösem Reflux und Varikosis einen positiven und bei CVI einen negativen Trend.

Möglicherweise ist der protektive Effekt der weiblichen Sexualhormone auf die chronisch venöse Insuffizienz auf eine entzündungshemmende Wirkung zurückzuführen (Miller und Duckles 2008). Es ist auch möglich, dass durch eine erhöhte Mortalität auf Grund von Multimorbidität eine positive Selektion in der Gruppe der älteren Frauen auftritt. Es könnte sein, dass dadurch ein scheinbar protektiver Effekt entsteht, da viele Frauen, die in höherem Alter Venenerkrankungen haben, darüber hinaus auch an weiteren Krankheiten leiden und somit eher versterben. Mögliche Confounder wurden im multiplen Modell untersucht, Multimorbidität konnte durch die Adjustierung jedoch nicht ausgeschlossen werden.

In der Regressionsanalyse wurde für Alter, Bildung und BMI adjustiert. Es bestätigte sich eine HRT als Risikofaktor für venösen Reflux: Bei Frauen, die eine HRT durchgeführt hatten, war das relative Risiko für einen venösen Reflux 3,34-mal (95 %-KI 1,48–7,54) so hoch wie in der Gruppe ohne HRT. Für Varikosis zeigte sich eine HRT nicht als Risikofak-

tor. Der protektive Effekt einer Hormonersatztherapie für chronisch venöse Insuffizienz war nach multipler Adjustierung nicht mehr sichtbar.

Eine Hormonersatztherapie wird als Estrogen, Gestagen oder als Kombinationspräparat verschrieben. Letztere werden in Deutschland am häufigsten verschrieben (Lemmer und Brune 2010, S. 184). Beide Hormone wirken auf Venen dilatierend und somit eher begünstigend für einen venösen Reflux und andere chronisch venöse Erkrankungen. Dies könnte erklären, dass eine HRT als Risikofaktor für venösen Reflux und Varikosis sichtbar wurde.

In den Analysen zur Hormonersatztherapie wurden nur Frauen berücksichtigt, die in der Menopause oder Postmenopause waren. Bedingt durch die Fragestellung wurde der Einfluss einer aktuellen Einnahme von HRT zum Zeitpunkt der Ersterhebung untersucht. Hier kann folglich nicht ausgeschlossen werden, dass Frauen, die angaben, keine HRT zu machen, in der Vergangenheit eine HRT durchgeführt hatten. Durch die Fragestellung zur Hormonersatztherapie ist eine Missklassifikation bezüglich der Outcomes nicht auszuschließen. Bei der gestellten Frage ist nicht zu differenzieren, welche Frauen tatsächlich „jemals“ eine HRT durchgeführt hatten. Langfristige Wirkungen auf chronisch venöse Erkrankungen bedingt durch die Hormoneinnahme konnten möglicherweise nicht eindeutig zugeordnet werden. Die Ergebnisse sind somit nur bedingt repräsentativ oder mit anderen Daten vergleichbar. Um der Frage nach der Wirkung von HRT auf Venen ausführlich nachzugehen, müsste in einer weiteren Studie die genaue Durchführungszeit einer Hormonersatztherapie, die Gründe dafür und eine weitere Einnahme von weiblichen Sexualhormonen erfragt werden.

Anders als in unseren Daten zeigte sich die Durchführung einer Hormonersatztherapie in anderen internationalen Studien eher protektiv für Venenerkrankungen: In der Edinburgh Venenstudie wurde die Durchführung einer Hormonersatztherapie bei 369 postmenopausalen Frauen untersucht. Das alteradjustierte OR zeigte bei Durchführung einer Hormonersatztherapie mit 0,61 (95 %-KI 0,39–0,94) einen protektiven Effekt für Stammvarikose (Lee et al. 2003). Auch die multivariate Analyse bestätigte dieses Ergebnis. In der Studie in Edinburgh wurde erfragt, ob jemals eine Therapie durchgeführt wurde. Die Daten der Bonner Studie beziehen sich zwar auf eine größere Anzahl Frauen (N=518), erfassen allerdings nur eine Einnahme zum Zeitpunkt der Untersuchung und geben damit nur eine

Momentaufnahme wieder. Die Dauer der Einnahme wurde in beiden Studien nicht berücksichtigt.

In Montreal, Kanada, wurde in einer Fall-Kontroll-Studie im Jahr 1997 gezeigt, dass eine HRT mit einem geringeren Risiko für venöse Ulzera an der unteren Extremität assoziiert ist (Bérard et al. 2001). Für die Untersuchung wurden 44 Fälle mit venösen Ulcera der unteren Extremität aus verschiedenen Krankenhäusern in Montreal und 80 passende Kontrollen rekrutiert. Die Kontrollen entsprachen Personen, die nur leicht erkrankt waren. Die Studie basierte auf einem Fragebogen. Nach Adjustierung für BMI, stattgehabter Varikosis und Lifestyle-Variablen, die mit einer gesünderen Lebensweise assoziiert sind (Bewegung, Bildung, Nicht-Rauchen) fand sich ein OR von 0,14 (95 %-KI 0,04–0,49). Auch nach Adjustierung für eine tiefe Venenthrombose, um ein Confounding durch Kontraindikation auszuschließen, wurde dieses Ergebnis bestätigt. Es wurde in dieser Studie „Jemals“ versus „Nie“ untersucht. Diese Ergebnisse würden eine protektive Wirkung von HRT auf CVI, wie sie die rohen Daten der Bonner Venenstudie zeigten, unterstützen. Allerdings handelt es sich bei der Studie in Kanada um eine Fall-Kontroll-Studie und somit um ein anderes Studiendesign als bei der bevölkerungsbasierten Bonner Venenstudie. Weitere bedeutende Unterschiede sind die Erhebungsart (Fragebogen vs. Klinische Untersuchung) und die Definition der Outcomes. Insbesondere die klinische Untersuchung sollte zu genaueren Ergebnissen führen als die alleinige Befragung.

Es gibt jedoch auch Daten, die eine HRT als Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen einstufen: In Finnland wurden von 1978 bis 1981 über 7000 Probanden (3895 Frauen) ab 30 Jahren mittels Fragebogen zu Varikosis untersucht (Sisto et al. 1995). Die Probanden wurden zufällig aus nationalen Bevölkerungsregistern aus 40 Gegenden ausgesucht. Sisto untersuchte 2139 Frauen ab 50 Jahren und fand eine höhere Prävalenz von Varikosis unter Hormonersatztherapie. Die Bonner Daten beziehen sich auf Frauen, die angaben in der (Post)Menopause zu sein. Hier gingen auch jüngere Frauen in die Analyse ein, 46 Frauen waren jünger als 50 Jahre. Es wurden insgesamt jedoch weniger post-menopausale Frauen untersucht (N=518). In der Studie aus Finnland wurden unter Umständen Frauen ausgeschlossen, die post-menopausal, jedoch jünger als 50 Jahre alt waren. Da das Alter ein Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen ist, kann der Ausschluss von jüngeren post-menopausalen Frauen möglicherweise zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Bei unseren Ergebnissen fällt auf, dass die Einnahme einer oralen Kontrazeption eher protektiv auf chronische Venenerkrankungen zu wirken scheint, eine HRT aber als Risikofaktor für venösen Reflux und Varikosis gesehen wird. Möglicherweise ist dieser Gegensatz darauf zurückzuführen, dass Frauen, die eine Hormonersatztherapie durchführen, zu Beginn der Therapie gesünder sind, als Frauen, die keine HRT durchführen (Bérard et al. 2001). Insgesamt verbleiben bei der Untersuchung der Wirkung einer Hormonersatztherapie auf chronische Venenerkrankungen noch viele offene Fragen, die in weiteren Studien detaillierter untersucht werden sollten.

#### **4.4 Weitere Stärken und Schwächen der Arbeit**

Bei der Bonner Venenstudie handelt es sich um eine prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie. Die Probanden wurden anhand von Einwohnermelderegistern zufällig aus der Bevölkerung ausgewählt. Es handelt sich bei der Studie nicht um eine Erhebung in Praxen und/ oder Kliniken, wodurch eine Selektion auf bereits betroffene Patienten reduziert wurde. Die Expositionen wurden direkt in einem Fragebogen erfragt und entsprechen somit persönlichen Angaben der Probanden. Die Studie ist die erste prospektive Venenstudie im deutschsprachigen Raum. Es wurden nicht nur Eigenangaben der Probanden mittels Selbstausfüller erfragt, sondern die Teilnehmer wurden ärztlich untersucht und die Outcomes fotografisch und duplexsonographisch (venöser Reflux) festgehalten. Durch die duplexsonographische Untersuchung konnten Hautveränderungen, die nicht venöser Ursache waren ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch das Loss to follow-up ist nicht auszuschließen. Der daraus entstehende Fehler kann grob in drei Kategorien geteilt werden: Die Non-Responder waren erstens überwiegend venengesunde Probanden, zweitens vermehrt venenkrank Probanden oder drittens mit einer annähernd gleichen Verteilung von venengesunden und venenkranken Probanden. Wobei sich venengesund und venenkrank in diesem Fall auf die untersuchten Outcomes bezieht. Sollte ein Großteil der Non-Responder, also Probanden, die nicht am Follow-Up teilgenommen haben, venengesund sein, wäre der Anteil der kranken Fälle zu hoch geschätzt. In diesem Fall wäre die Inzidenz zu hoch. Sollten dagegen überwiegend venenkrank Probanden nicht zur Zweituntersuchung gekommen sein, wären der Anteil der kranken Fälle und die Inzidenz zu niedrig geschätzt. Nur wenn die Non-Responder ungefähr die gleiche Verteilung an krank und

gesund aufweisen wie die Responder der Zweituntersuchung, kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse die tatsächliche Verteilung in der Bevölkerung widerspiegeln.

Die Daten zur Anamnese und zum persönlichen Leben wurden sowohl bei der Erst-, als auch bei der Zweiterhebung mittels eines Selbstausfüller-Fragebogens erhoben. Ein Vorteil dieser Erhebungsart ist, dass Effekte durch einen Interviewer reduziert werden. Dem Befragten werden keine Worte in den Mund gelegt, er kann frei zwischen den Antwortmöglichkeiten wählen, bzw. freie Antworten geben. Nachteil der schriftlichen Befragung sind zum Teil fehlende oder fehlerhafte Angaben. Dies kann auch durch Multiple-Choice Fragen ausgelöst werden, da möglicherweise Probanden keine der Antwortmöglichkeiten als zutreffend ansehen. Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass Probanden im Sinne von vermuteter sozialer Erwünschtheit antworten. Da jedoch die Anonymität bei der Auswertung zugesichert wurde, kann davon ausgegangen werden, dass die Fragen gewissenhaft und ehrlich beantwortet wurden. Durch das Ausfüllen der Fragebögen im Studienzentrum wurde sichergestellt, dass die Probanden die Fragebögen persönlich ausfüllten. So konnte auch gewährleistet werden, dass bei Verständnisfragen ein Ansprechpartner anwesend war. Trotz aller Maßnahmen zur Vermeidung von fehlenden Angaben (beispielsweise direkte Kontrolle der Vollständigkeit) waren fehlende Angaben nicht vermeidbar, sei es aus Unwissen oder bewusster Entscheidung eine Angabe zu verweigern. Letzteres war gehäuft bei Angaben zum Einkommen zu beobachten. Durch einen Plausibilitätsabgleich wurde versucht fehlerhafte Angaben zu ermitteln und diese gegebenenfalls auszugleichen. Durch die fehlenden Angaben kann die Datenanalyse beeinflusst werden. In dieser Arbeit wurden jeweils die Fälle mit fehlenden Daten ausgeschlossen. Das bedeutet, dass sich die Grundgesamtheit von Analyse zu Analyse variierte. Dadurch waren die stratifizierten Inzidenzen nach Alter und nach OC-Einnahme nicht miteinander vergleichbar. Eine andere Möglichkeit der Analyse wäre, Fälle mit fehlenden Items aus allen Analysen auszuschließen. Dies hätte jedoch zur Folge, dass die Grundgesamtheit sehr gering gewesen wäre.

Der sozioökonomische Status wurde in dieser Arbeit mit der Bildung dargestellt. Diese wurde mit dem ISCED 97 abgebildet und ist somit international vergleichbar. Die Einteilung ließ sich jedoch nicht auf Personen, die eine Ausbildung abgebrochen hatten oder auf Studienabbrecher anwenden. Lernzeit, die nicht zu einem Abschluss geführt hatte, wurde nicht berücksichtigt. Hier kann sich eine mögliche Fehlerquelle verbergen. Jedoch zeigte die Sensitivitätsanalyse mit variiertem Bildungsvariable stabile Ergebnisse. Die Bildung

bleibt im Laufe des Lebens relativ konstant. Im Vergleich zum Einkommen bestand bei der Bildung eine größere Bereitschaft, über den Bildungsstand auszusagen. Die Bildung allein kann den sozioökonomischen Status jedoch nicht vollständig wiedergeben: Auch Probanden mit einer geringen Bildung können ein hohes Einkommen haben, ebenso können Hochschulabsolventen nur ein geringes Einkommen beziehen. Da hier durch die vielen fehlenden Angaben eine große Anzahl von Probanden hätte ausgeschlossen werden müssen, wurde nur die Bildung als Parameter für den sozioökonomischen Status herangezogen.

Ein DAG spiegelt die kausalen Beziehungen zwischen Exposition, Outcome und mögliche Confounder wieder. Mit Hilfe des DAG können Intermediate erkannt werden und auf diese Weise wird nur für echte Confounder adjustiert. Ein weiterer Vorteil ist, dass mittels DAG ein kleines Confounder-Set gefunden werden kann, das einem kleinsten gemeinsamen Nenner aller Confounder-Pfade entspricht. Der DAG wurde in dieser Arbeit nur zur Orientierung eingesetzt. Zusätzlich wurde eine Reihe von DAG-unabhängigen Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **4.5 Ausblick und Schlussfolgerungen**

Sowohl eine steigende Anzahl von Entbindungen, als auch von Schwangerschaften (Entbindungen plus Abbrüche und Fehlgeburten) zeigten sich in den Daten der Bonner Venenstudie als Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen. Besonders deutlich wurde dieser Effekt bei der chronisch venösen Insuffizienz. Der Mechanismus dieser Risikoerhöhung ist nicht geklärt; vor allem unter Berücksichtigung, dass dieser Effekt der Gravidität scheinbar nur in westlichen Ländern auftritt. Möglicherweise sind die Geburten bzw. Schwangerschaften nur ein Faktor von vielen, die zur Erkrankung führen.

Die rohen Daten der Bonner Venenstudie zeigten einen negativen Zusammenhang zwischen oraler Kontrazeption und den untersuchten chronischen Venenerkrankungen. Dieser Effekt reduzierte sich jedoch nach Altersadjustierung und in der Regressionsanalyse. Trotzdem kann festgehalten werden, dass sich OC-Einnahme nicht als Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen gezeigt hat. Die Frage, über welchen Mechanismus orale Kontrazeptiva protektiv auf Venen wirken, kann mit dieser Arbeit nicht beantwortet werden. Dazu sind weitere Untersuchungen nötig.

Die Wirkung der post-menopausalen Hormonersatztherapie auf chronische Venenerkrankungen sollte in weiteren Studien detaillierter untersucht werden. Die Ergebnisse der Bonner Venenstudie decken sich hier nicht mit anderen Ergebnissen (Lee et al. 2003), (Bérard et al. 2001). Möglicherweise sind die Unterschiede auf die Fragestellung im Fragebogen („zurzeit“ versus „jemals“) zurückzuführen. Auch sollte in einer weiteren Studie geklärt werden, welche Präparate die befragten Frauen tatsächlich nehmen. Dies sollte sowohl bei der Hormonersatztherapie als auch bei der hormonellen Verhütung erfragt werden. Dann könnten möglicherweise die beschriebenen Wirkungen einer Hormongruppe (Estrogene oder Gestagene) zugeordnet werden. Hierbei besteht jedoch die Schwierigkeit, dass viele Frauen ihr Präparat nicht genau kennen.

Trotz weiterer offener Fragen und weiterem Studien- und Forschungsbedarf ist die Bonner Venenstudie ein Schritt hin zum besseren Verständnis von chronischen Venenerkrankungen.



## **5 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

In der westlichen Welt gehören chronische Venenleiden zu den häufigsten Erkrankungen. In dieser Arbeit wurde die Wirkung von Entbindungen und der Einnahme weiblicher Sexualhormone auf die Inzidenz chronischer Venenerkrankungen untersucht.

### **Material und Methoden**

Es wurden Daten von 1110 Frauen (18–79 Jahre) der prospektiven bevölkerungsbasierten Bonner Venenstudie (2000–2008) verwendet. Inzidente Venenerkrankungen wurden während der Nachbeobachtung von durchschnittlich 6,6 Jahre nach der CEAP-Klassifikation eingeteilt. Als Outcome wurden venöser Reflux, Varikosis und chronisch venöse Insuffizienz betrachtet. Als mögliche Risikofaktoren wurde die Anzahl der Entbindungen und die Einnahme weiblicher Sexualhormone (orale Kontrazeptiva (OC) und post-menopausale Hormonersatztherapie (HRT)) untersucht. Es wurden crude und adjustierte Analysen durchgeführt. Die Adjustierungsvariablen wurden mit Hilfe von directed acyclic graphs (DAG) identifiziert.

### **Ergebnisse**

Zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung hatten 775 Frauen keinen Reflux, 822 Frauen keine Varikosis und 915 Frauen keine chronisch venöse Insuffizienz (CVI). Die Response für die Zweiterhebung betrug 84,6 %. Nach Adjustierung für Alter und Bildung zeigte sich für Anzahl Entbindungen und CVI ein positiver Gradient: 1 Entbindung RR = 1,54 (95 %-KI 0,71–3,34), 2 Entbindungen RR = 2,06 (95 %-KI 0,99–4,28), 3 Entbindungen RR = 2,22 (95 %-KI 0,94–5,21), 4+ Entbindungen RR = 5,69 (95 %-KI 2,13–15,19). Ähnliche Trends fanden sich für die Endpunkte venöser Reflux und Varikosis. Nach Adjustierung für Alter, Bildung und BMI zeigte die Einnahme von OC einen Trend hin zu protektiven Effekten für alle Endpunkte: schwere CVI: RR = 0,40 (95 %-KI 0,16–0,99), CVI insgesamt: RR = 0,76 (95 %-KI 0,46–1,26), Varikosis RR = 0,64 (95 %-KI 0,39–1,05), und venöser Reflux RR 0,87 (95 %-KI 0,52–1,45). Die Durchführung einer HRT war mit einem erhöhten Risiko für venösen Reflux assoziiert (RR = 3,34 [95 %-KI 1,48–7,54]).

### **Diskussion**

Eine hohe Anzahl von Entbindungen zeigte sich als Risikofaktor für chronische Venenerkrankungen. Möglicherweise haben OC eine protektive Wirkung auf die Inzidenz von Venenerkrankungen. Eine HRT dagegen erwies sich als Risikofaktor für venösen Reflux.

## I. Literaturverzeichnis

1. Abramson, J. H., Hopp, C., Epstein, L. M. (1981): The epidemiology of varicose veins. A survey in western Jerusalem. *J Epidemiol.* 35(3), S. 213–217.
2. Allegra, C., Antignani, P. L., Bergan, J. J., Carpentier, P. H., Coleridge-Smith, P., Cornu-Thenard, A. et al. (2003): The "C" of CEAP: suggested definitions and refinements: an International Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg* 37(1), S. 129–131.
3. Altenkämper, H. (2001): *Phlebologie für die Praxis*. 2. Auflage. Berlin: de Gruyter.
4. Ba-Ssalamah, A., Lechner, G. (2003): *Lehrbuch der radiologisch-klinischen Diagnostik*. Wien: Maudrich.
5. Bamigboye, A., Hofmeyr, G. (2006): Interventions for leg edema and varicosities in pregnancy: What evidence? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 129(1), S. 3–8.
6. Beaglehole, R., Prior, I. A. M., Salmond, C. E., Davidson, F. (1975): Varicose Veins in the South Pacific. *Int J Epidemiol* 4(4), S. 295–299.
7. Beebe-Dimmer, J. L., Pfeifer, JR, Engle, J. S., Schottenfeld, D. (2005): The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol* 15(3), S. 175–184.
8. Bérard, A., Kahn, S. R., Abenhaim, L. (2001): Is hormone replacement therapy protective for venous ulcer of the lower limbs? *Pharmacoepidem. Drug Safe* 10(3), S. 245–251.
9. Brand, F. N., Dannenberg, A. L., Abbott, R. D., Kannel, W. B. (1988): The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med* 4(2), S. 96–101.
10. Bromen, K., Pannier-Fischer, F., Stang, A., Rabe, E., Bock, E., Joeckel, K. (2004): Lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei Venenerkrankungen durch Schwangerschaften und Hormoneinnahme erklären? *Gesundheitswesen* 66(3), S. 170–174.
11. Carpentier, P. H., Maricq, H. R., Biro, C., Ponçot-Makinen, C. O., Franco, A. (2004): Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *J Vasc Surg.* 40(4), S. 650–659.
12. Carr, S. C. (2006): Current management of varicose veins. *Clin Obstet Gynecol* 49(2), S. 414–426.

13. Chiesa, R., Marone, E., Limoni, C., Volonte, M., Schaefer, E., Petrini, O. (2005): Chronic Venous Insufficiency in Italy: The 24-cities Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 30(4), S. 422–429.
14. Dindelli, M., Parazzini, F., Basellini, A., Rabaiotti, E., Corsi, G., Ferrari, A. (1993): Risk factors for varicose disease before and during pregnancy. *Angiology* 44(5), S. 361–367.
15. Eklöf, B., Rutherford, R. B., Bergan, J. J., Carpentier, P. H., Gloviczki, P., Kistner, R. L. et al. (2004): Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 40(6), S. 1248–1252.
16. Evans, C. J., Allan, P. L., Lee, A. J., Bradbury, A. W., Ruckley, C. V., Fowkes, F. G. (1998): Prevalence of venous reflux in the general population on duplex scanning: the Edinburgh vein study. *J Vasc Surg* 28(5), S. 767–776.
17. Evans, C. J., Fowkes, F. G., Ruckley, C. V., Lee, A. J. (1999): Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 53 (3), S. 149–153.
18. Fischer H (Hg.) (1981): *Venenleiden - Eine repräsentative Untersuchung in der Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie)*. München: Urban und Schwarzenberg.
19. Fowkes, F. G., Lee, A. J., Evans, C. J., Allan, P. L., Bradbury, A. W., Ruckley, C. V. (2001a): Lifestyle risk factors for lower limb venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Int J Epidemiol* 30(4), S. 846–852.
20. Fowkes, F., Evans, C., Lee, A. (2001b): Prevalence and Risk Factors of Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 52 (1 suppl), S. S5.
21. Göretzlehner, G., Simon, E. (1999): Auswirkung der Sexualsteroiden auf die Gefäßwand. *Phlebologie* 28(2), S. 40–69.
22. Górski, G., Kielar, M., Porzycki, P., Noszczyk, W. (2003): Oral contraceptives intake may be inversely correlated with varicose veins and chronic venous insufficiency. *Phlebologie* 32 (4), S. 90–95.
23. Greenland, S. (2002): An overview of relations among causal modelling methods. *Int J Epidemiol.* 31(5), S. 1030–1037.

24. Greenland, S., Pearl, J., Robins, J. M. (1999): Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 10(1), S. 37–48.
25. Jeanneret, C. (2002): Varikose, venöser Reflux und Valsalva: Alte - neue Abklärungsmöglichkeiten. *Schweiz Med Forum* (28), S. 679–686.
26. Jukkola, T. M., La Makivaara, Luukkaala, T., Hakama, M., Laurikka, J. (2006): The effects of parity, oral contraceptive use and hormone replacement therapy on the incidence of varicose veins. *J Obstet Gynaecol* 26(5), S. 448–451.
27. Kluess, H. G., Noppeney, T., Gerlach, H., Braunbeck, W., Ehresmann, U., Fischer, R. et al. (2004): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Krampfaderleidens. Deutsche Gesellschaft für Phlebologie. Online-Publikation; <http://www.angiologie-bs.de/Leitline-Krampfadertherapie.pdf>.
28. Knüppel, S. (2010): DAG program. Version v0.20 (Nov 11, 2010). Online-Publikation; <http://epi.dife.de/dag/>.
29. Lass H, Bonderman D, Huber JC, Lang IM (2001): Der Einfluss der Sexualhormone auf die Gefäßbiologie der Venen. *Phlebologie* 30(4), S. 81–87.
30. Lee, A. J., Evans, C. J., Allan, P. L., Ruckley, C. V., Fowkes, F. G. (2003): Lifestyle factors and the risk of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *J Clin Epidemiol* 56(2), S. 171–179.
31. Lee, A. J., Evans, C. J., Hau, C. M. (1999): Pregnancy, oral contraception, hormone replacement therapy and the occurrence of varicose veins: Edinburgh Vein Study. *Phlebology* 14, S. 111–117.
32. Lemmer, B., Brune, K. (2010): *Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie*. 14. Auflage. Heidelberg: Springer.
33. Lidegaard, O., Bygdeman, M., Milsom, I., Nesheim, B.-I., Skjeldestad, F. E., Toivonen, J. (1999): Oral contraceptives and thrombosis, From risk estimates to health impact. *Acta Obstet Gynecol Scand* 78(2), S. 142–149.
34. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. (2003): *Pharmakologie und Toxikologie*. 15. Auflage. Stuttgart: Thieme.

35. Maurins, U., Hoffmann, B., Losch, C., Jöckel, K., Rabe, E., Pannier, F. (2008): Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population – results from the Bonn Vein Study, Germany. *J Vasc Surg.* 48(3), S. 680–687.
36. Miller, V. M., Duckles, S. P. (2008): Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol. Rev* 60(2), S. 210–241.
37. Noppeney, T., Nüllen, H. (2010): Diagnostik und Therapie der Varikose. Berlin, Heidelberg: Springer.
38. Rabe, E. (1999): Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Venenkrankheiten. Stuttgart, New York: Schattauer.
39. Rabe, E. (2009): Venenerkrankungen der Beine. Berlin: Robert-Koch-Institut.
40. Rabe, E., Gallenkemper, G. (2000): Grundlagen der Phlebologie. 2. Auflage. Köln: Viavital-Verl.
41. Rabe, E., Pannier-Fischer, F., Bromen, K., Schuldt, K., Stang, A., Poncar, C. et al. (2003): Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen Venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie* 32(1), S. 1–14.
42. Schabenberger, O. (2005): Introducing the GLIMMIX Procedure for Generalized Linear Mixed Models. Online-Publikation; <http://www2.sas.com/proceedings/sugi30/196-30.pdf>.
43. Schiebler, T. H., Arnold, G. (2003): Anatomie. 8. Auflage. Berlin: Springer.
- Siegenthaler, W., Blum, H. (2006): Klinische Pathophysiologie. 9. Auflage. Stuttgart: Thieme.
44. Sisto, T., Reunanen, A., Laurikka, J., Impivaara, O., Heliovaara, M., Knekt, P., Aromaa, A. (1995): Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities: mini-Finland health survey. *Eur J Surg* 161(6), S. 405–414.
45. Stansby, G. (2000): Women, pregnancy, and varicose veins. *Lancet* 355(9210), S. 1117–1118.

46. UNESCO (Hg.) (2006): International Standard Classification of Education. ISCED 1997. Online-Publikation;  
[http://www.uis.unesco.org/TEMPLATE/pdf/isced/ISCED\\_A.pdf](http://www.uis.unesco.org/TEMPLATE/pdf/isced/ISCED_A.pdf).

## II. Anhang

Analysen zur Inzidenz der Outcome bei Frauen mit Angaben und ohne Angaben zur Exposition Entbindung (Tabelle 56 bis Tabelle 58).

**Tabelle 56 Inzidenz für venösen Reflux bei Frauen mit und ohne Angaben zu Entbindungen**

<b>Venöser Reflux</b>								
Angabe zu Entbindungen	k. A. zu Reflux		Reflux		kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	8	7,1	11	9,8	93	83,0	112	100
Ja	23	3,5	103	15,5	537	81,0	663	100
Gesamt	31	4,0	114	14,7	630	81,3	775	100

**Tabelle 57 Inzidenz für Varikosis bei Frauen mit und ohne Angaben zu Entbindungen**

<b>Varikosis</b>								
Angabe zu Entbindungen	k. A. zu Reflux		Reflux		kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	8	6,5	9	7,3	106	86,2	123	100
Ja	11	1,6	104	14,9	584	83,5	699	100
Gesamt	19	2,3	113	13,7	690	84,0	822	100

**Tabelle 58 Inzidenz für CVI bei Frauen mit und ohne Angaben zu Entbindungen**

<b>CVI</b>								
Angabe zu Entbindungen	k. A. zu Reflux		Reflux		kein Reflux		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	8	6,6	7	5,8	106	87,6	121	100
Ja	13	1,6	115	14,5	666	83,9	794	100
Gesamt	21	2,3	122	13,3	772	84,4	915	100

### **III. Abkürzungsverzeichnis**

CVI = Chronisch venöse Insuffizienz

HRT = Hormone Replacement Therapy, Hormonersatztherapie

KI = Konfidenzintervall

ms = Millisekunde

OC = Orale Kontrazeptiva

OR = Odds Ratio

RR = Relative Risiken

vs. = versus

z.B. = Zum Beispiel

### **IV. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Anatomie des Venensystems am Bein (Ba- Ssalamah und Lechner 2003) .....	8
Abbildung 2 Darstellung der Muskelpumpe nach Siegenthaler und Blum 2006, S. 721 .....	9
Abbildung 3 Untersuchungsablauf Bonner Venenstudie (Rabe et al. 2003).....	20
Abbildung 4 Confounder .....	28
Abbildung 5 Intermediate .....	29
Abbildung 6 DAG: Exposition Entbindungen → Outcome Venenerkrankungen.....	30
Abbildung 7 DAG: Exposition orale Kontrazeptiva → Outcome Venenerkrankungen .....	31
Abbildung 8 DAG: Exposition Hormonersatztherapie → Outcome Venenerkrankungen	32
Abbildung 9 Flussdiagramm Studienkollektiv .....	34
Abbildung 10 Flussdiagramm zum Studienkollektiv für das Outcome venöser Reflux .....	35
Abbildung 11 Flussdiagramm zum Studienkollektiv für das Outcome Varikosis .....	35
Abbildung 12 Flussdiagramm zum Studienkollektiv für das Outcome CVI .....	35
Abbildung 13 Altersverteilung zur Baseline (2000).....	38



## V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der Bildung.....	25
Tabelle 2 Beschreibung der Studienpopulation.....	36
Tabelle 3 Prävalenz von venösem Reflux im Jahr 2000 nach Alter.....	40
Tabelle 4 Prävalenz von venösem Reflux im Jahr 2000 nach BMI.....	40
Tabelle 5 Prävalenz von Varikosis im Jahr 2000 nach Alter.....	40
Tabelle 6 Prävalenz von Varikosis im Jahr 2000 nach BMI.....	40
Tabelle 7 Prävalenz von CVI im Jahr 2000 nach Alter.....	41
Tabelle 8 Prävalenz von CVI im Jahr 2000 nach BMI.....	41
Tabelle 9 Inzidenzen der Outcomes (gesamt).....	41
Tabelle 10 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter.....	42
Tabelle 11 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Entbindungen.....	42
Tabelle 12 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter und Entbindungen.....	43
Tabelle 13 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach OC-Einnahme.....	43
Tabelle 14 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter und OC-Einnahme.....	44
Tabelle 15 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach HRT.....	44
Tabelle 16 Inzidenz für venösen Reflux stratifiziert nach Alter und HRT.....	44
Tabelle 17 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter.....	45
Tabelle 18 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Entbindungen.....	45
Tabelle 19 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter und Entbindungen.....	46
Tabelle 20 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach OC-Einnahme.....	46
Tabelle 21 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter und OC-Einnahme.....	47
Tabelle 22 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach HRT.....	47
Tabelle 23 Inzidenz für Varikosis stratifiziert nach Alter und HRT.....	47
Tabelle 24 Inzidenz für Chronisch venöse Insuffizienz stratifiziert nach Alter.....	48
Tabelle 25 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Entbindungen.....	48
Tabelle 26 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Alter und Entbindungen.....	49
Tabelle 27 Inzidenz für CVI stratifiziert nach OC-Einnahme.....	49
Tabelle 28 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Alter und OC-Einnahme.....	50
Tabelle 29 Inzidenz für CVI stratifiziert nach HRT.....	50
Tabelle 30 Inzidenz für CVI stratifiziert nach Alter und HRT.....	50
Tabelle 31 Rohe relative Risiken.....	51
Tabelle 32 Relative Risiken für venösen Reflux stratifiziert nach Alter.....	51
Tabelle 33 Relative Risiken für Varikosis stratifiziert nach Alter.....	52
Tabelle 34 Relative Risiken für CVI stratifiziert nach Alter.....	52
Tabelle 35 Ergebnisse der Regressionsanalyse Entbindungen → Venöser Reflux.....	53
Tabelle 36 Ergebnisse der Regressionsanalyse orale Kontrazeptiva → Venöser Reflux ...	54
Tabelle 37 Ergebnisse der Regressionsanalyse Hormonersatztherapie → Venöser Reflux	54
Tabelle 38 Ergebnisse der Regressionsanalyse Entbindungen → Varikosis.....	54
Tabelle 39 Ergebnisse der Regressionsanalyse orale Kontrazeptiva → Varikosis.....	55
Tabelle 40 Ergebnisse der Regressionsanalyse Hormonersatztherapie → Varikosis.....	55
Tabelle 41 Ergebnisse der Regressionsanalyse Entbindungen → CVI.....	56
Tabelle 42 Ergebnisse der Regressionsanalyse orale Kontrazeptiva → CVI.....	57
Tabelle 43 Ergebnisse der Regressionsanalyse Hormonersatztherapie → CVI.....	57
Tabelle 44 Sensitivitätsanalysen Entbindungen → venöser Reflux.....	58
Tabelle 45 Sensitivitätsanalysen OC → venöser Reflux.....	59
Tabelle 46 Sensitivitätsanalysen HRT → venöser Reflux.....	59
Tabelle 47 Sensitivitätsanalysen Entbindungen → Varikosis.....	60

Tabelle 48 Sensitivitätsanalysen OC → Varikosis.....	60
Tabelle 49 Sensitivitätsanalysen HRT 2007 → Varikosis .....	61
Tabelle 50 Sensitivitätsanalysen Entbindungen → CVI .....	61
Tabelle 51 Sensitivitätsanalysen OC → CVI .....	62
Tabelle 52 Sensitivitätsanalysen HRT → CVI.....	62
Tabelle 53 Sensitivitätsanalyse Entbindungen → schwere CVI .....	63
Tabelle 54 Sensitivitätsanalyse OC → schwere CVI .....	63
Tabelle 55 Sensitivitätsanalyse HRT → schwere CVI.....	63
Tabelle 56 Inzidenz für venösen Reflux bei Frauen mit und ohne Angaben zu Entbindungen.....	87
Tabelle 57 Inzidenz für Varikosis bei Frauen mit und ohne Angaben zu Entbindungen....	87
Tabelle 58 Inzidenz für CVI bei Frauen mit und ohne Angaben zu Entbindungen .....	87

## **VI. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Barbara Hoffmann für die Überlassung des Themas und die stets gute Betreuung bedanken.

Herrn Prof. Dr. Jöckel danke ich für die Möglichkeit an seinem Institut meine Promotionsarbeit fertigen zu dürfen.

Prof. Dr. Rabe und seinem Team danke ich für die Erhebung und die Bereitstellung der Daten.

Den Mitarbeitern des IMIBE der Universität Duisburg Essen ein Dankeschön für die Hilfestellungen bei der statistischen Datenauswertung.

Ebenso danke ich Dr. Johann Wiebe für die Durchsicht dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinem Mann für das Korrekturlesen, die Computerbetreuung, die ausdauernde und vielseitige Unterstützung.

Ganz besonders danke ich auch meinen Eltern für die Unterstützung während meines Studiums und meiner Promotion.

## **VII. Lebenslauf**

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.