

**Unterschiedliche Risikoprofile von Krampfadern
und chronisch venöser Insuffizienz
Ergebnisse der Bonner Venenstudie 1**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Anna-Lena Kraus, geb. Schröder

aus Kassel

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. em. Eberhard Rabe
2. Gutachter: Prof. Dr. Christian Oliver Vokuhl

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.02.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	4
1.	Deutsche Zusammenfassung.....	5
1.1	Einleitung.....	5
1.2	Material und Methoden	6
1.3	Ergebnisse.....	10
1.4	Diskussion	18
1.5	Zusammenfassung	23
1.6	Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung	24
2.	Veröffentlichung	28
	Introduction.....	28
	Patients and methods.....	29
	Statistical analysis	29
	Results.....	30
	Discussion	33
	Limitations	35
	Conclusions.....	36
	References	36
3.	Danksagung	38

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
BP	Blood Pressure (Blutdruck)
BVS 1	Bonner Venenstudie 1
CEAP	CEAP-Klassifikation C = klinisch, E = ätiologisch, A = anatomisch, P = pathophysiologisch
CI	confidence interval
CVI	Chronische venöse Insuffizienz
KI	Konfidenzintervall
PR	Prävalenzverhältnis
VV	Varikose

1. Deutsche Zusammenfassung

1.1 Einleitung

Varikose und chronisch-venöse Insuffizienz (CVI) zählen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen beim erwachsenen Menschen. In der Vergangenheit wurden mehrere epidemiologische Studien zu diesem Thema durchgeführt, die Prävalenzen und Risikofaktoren untersucht haben (Evans et al., 1999; Rabe et al., 2003, 2012; Beebe-Dimmer et al., 2005). Zu den beschriebenen Risikofaktoren für chronische Venenkrankheiten gehören höheres Alter, Fettleibigkeit, weibliches Geschlecht und die Anzahl der Schwangerschaften (Brand et al., 1988; Chiesa et al., 2005; Jawien et al., 2003; Chriqui et al., 2003). Allerdings wurden in älteren Studien oft unterschiedliche Klassifikationen und Definitionen verwendet, was teilweise zu schlecht vergleichbaren Ergebnissen führte, wie von Beebe-Dimmer et al. (2005) und Evans et al. (1999) gezeigt wurde. Einige ältere Studien verwendeten beispielsweise keine CEAP-Klassifikation oder wählten die Teilnehmer nicht zufällig aus. Manchmal wurde die Definition von CVI erweitert, um auch symptomatische Teilnehmer ohne Ödeme oder Hautveränderungen einzubeziehen, wie von Rabe und Carpentier beschrieben (Rabe et al., 2003, Carpentier et al., 2004). In den meisten Publikationen wurden die Risikofaktoren allgemein für chronische Venenkrankheiten angegeben (Beebe-Dimmer et al., 2005; Evans et al., 1999). Dies berücksichtigt nicht, dass beispielsweise Patienten mit einer unkomplizierten Varikose ein anderes Risikoprofil aufweisen könnten als Patienten mit venösen Ödemen oder Hautveränderungen bis hin zum Ulcus cruris. Zur Differenzierung der chronischen Venenkrankheiten wird heute üblicherweise die CEAP-Klassifikation verwendet (Lurie et al., 2020) und somit zur Einteilung der Patienten herangezogen.

In der dieser Arbeit zugrunde liegenden Bonner Venenstudie 1 (BVS 1) wurde die ursprüngliche CEAP-Klassifikation nach Kistner et al. aus dem Jahre 1996 zur Definition von Varikose und CVI sowie zur Einteilung der Befunde und Patienten verwendet (Rabe et al. 2003, Kistner et al., 1996). Die Teilnehmer bei der BVS 1 wurden zufällig aus einer Bevölkerungsstichprobe ausgewählt. Das Ziel der Bonner Venenstudie 1 bestand darin, Prävalenz und Risikofaktoren von chronischen Venenerkrankungen in der deutschen Bevölkerung zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit (Kraus et al., 2024) wurden im Kollektiv der BVS 1 mögliche Risikofaktoren differenziert bei Probanden mit Varikose, venösen Ödemen und ausgeprägter CVI untersucht. Dabei sollten sowohl gemeinsame Risikofaktoren als auch Unterschiede bei den verschiedenen Manifestationen der chronischen Venenkrankheiten herausgearbeitet werden.

1.2 Material und Methoden

In der Bonner Venenstudie, welche zwischen den Jahren 2000 und 2002 stattfand, wurden 3072 Teilnehmer*Innen (1359 Männer und 1722 Frauen) untersucht. Dies erfolgte aus einer einfachen Zufallsstichprobe der Allgemeinbevölkerung der Stadt Bonn und zweier ländlicher Regionen mit Probanden im Alter von 18 bis 79 Jahren. Der Rücklaufanteil lag bei 59 %. Es wurde ein standardisierter Fragebogen von den Teilnehmern ausgefüllt, welcher die Angaben zu sozioökonomischen Daten, Lebensstil, körperlicher Aktivität, Krankengeschichte und Lebensqualität beinhaltete. Die Venenuntersuchungen erfolgte durch vier geschulte Untersucher und durch eine standardisierte Duplexuntersuchung. Die Einteilung erfolgte nach der CEAP-Klassifikation (C = klinisch, E = ätiologisch, A = anatomisch und P = pathophysiologisch) (Kistner et al., 1996).

In der klinischen Klassifikation (C) wurden sechs Klassen unterschieden:

- C0: keine sicht- oder tastbaren Zeichen einer Venenerkrankung
- C1: Besenreiser oder retikuläre Venen
- C2: Krampfadern
- C3: Ödeme
- C4: Hautveränderungen
 - C4a: Pigmentierung oder Ekzeme
 - C4b: Lipodermatosklerose oder Atrophie blanche
- C5: abgeheiltes venöses Ulkus
- C6: aktives venöses Ulkus

Die Varikose wird definiert als subkutane, dauerhaft erweiterte Venen, die in aufrechter Position einen Durchmesser von 3 mm oder mehr aufweisen (Kistner et al., 1996). Laut der Auflistung von Kistner et al. aus dem Jahr 1996 kann die Varikose die Venen der Saphena,

der Saphena-Zuflüsse oder auch oberflächliche Beinvenen ohne die Vena Saphena betreffen. Die Varikose ist im Durchschnitt gewunden, aber auch tubuläre Venen der Saphena mit nachgewiesenem Reflux wurden als Varikose eingeordnet (Eklöf et al., 2004).

Grundsätzlich ist hervorzuheben, dass in der vorliegenden Publikation die CEAP-Klassifikation nach Kistner et al. aus dem Jahr 1996 verwendet wurde (Kraus et al. 2024). Inzwischen gibt es eine aktuellere CEAP-Klassifikation aus dem Jahre 2020 (Lurie et al. 2020). Dort ergaben sich Änderungen in der Einteilung. Es wurde zum Beispiel die Corona phlebectatica als klinische Subklasse C4c aufgenommen, ebenso das Ersetzen numerischer Beschreibungen der Venensegmente durch Ihre gemeinsamen Abkürzungen. Des Weiteren wurde der Modifikator „r“ für rezidivierende Varizen und rezidivierende venöse Ulzera eingeführt. In der Konsequenz würden sich in der Bonner Venenstudie bei Verwendung der aktuellen CEAP-Klassifikation Änderungen in den Prävalenzen ergeben.

In dieser Arbeit wurde die Varikose (VV) definiert als C2–C6 (CEAP-Klassifikation), primäre Ätiologie (Ep), suprafasziale Anatomie (As) und Reflux als Pathophysiologie (Pr). Die Teilnehmer mit einer Varikose wurden mit einer Kontrollgruppe von Teilnehmern der Einteilung C0–C1 (CEAP-Klassifikation) und einer maximalen anatomischen Klassifikation von Teleangiektasien oder retikulären Venen verglichen (siehe Tabelle 1). Die chronische venöse Insuffizienz (CVI) wurde als C3–C6 (CEAP-Klassifikation) definiert (Ödeme mit oder ohne Hautveränderungen bis zur Entwicklung aktiver venöser Ulzera) (Kistner et al., 1996). Ein vorwiegend abends, im Stehen oder im Sitzen zunehmendes Beinödem bei Patienten mit chronischen Venenleiden wird als venöses Ödem definiert (C3). Das venöse Ödem ist Teil der Definition der chronisch-venösen Insuffizienz. Die schwere CVI wurde definiert als C4–C6 (Hautveränderungen mit oder ohne Ödem und abgeheilte oder aktive venöse Ulcera).

Unterschenkelödeme können, außer durch Venen- und Lymphgefäßerkrankungen, beispielsweise durch eine Herz- oder Niereninsuffizienz sowie anti-hypertensive medikamentöse Therapie verursacht werden. Dies kann mit oder ohne eine zusätzlich bestehende venöse Erkrankung der Fall sein. Dadurch kann die eindeutige Zuordnung des venösen Ursprungs des Beinödems als Teil der CVI beeinflusst werden. Deshalb wurde in der hier vorliegenden Arbeit in der Risikofaktoranalyse für die CVI zwischen C3 und C4–C6-Gruppen unterschieden. Es wurde dabei C3 und C4–C6 mit einer Kontrollgruppe verglichen,

welche Teilnehmer mit C0–C1 umfasste (siehe Tabelle 1). Die Definitionen der Diagnose- und Kontrollgruppen sind in Tabelle 1 dargestellt. Es konnten 3014 vollständige Datensätze in die Berechnung einbezogen werden. Die Tabelle 2 weist die Verteilung von Alter und Geschlecht in der Studienpopulation auf.

Tab. 1: Verteilung von Alter und Geschlecht in der Studienpopulation (N = 3014) (VV = Varikose, C = klinische Klasse (CEAP), N = Anzahl, % = % der Diagnosegruppe) (modifiziert nach Kraus et al., 2024)

	Kontrollgruppe VV		VV		Kontrollgruppe C3 und C4–C6		C3		C4–C6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	1802	100.0	690	100.0	2108	100.0	412	100.0	110	100.0
Alter										
18–29	338	18.7	22	3.2	392	18.6	9	2.2	2	1.8
30–49	830	46.1	171	24.8	974	46.2	116	28.1	9	8.2
50–69	531	29.5	351	50.9	615	29.2	203	49.3	62	56.4
70+	103	5.7	146	21.1	127	6.0	84	20.4	37	33.6
Geschlecht										
Frauen	985	54,7	435	63.0	1135	53.8	256	62.1	58	52.7
Männer	817	45,3	255	37.0	973	46.2	156	37.9	52	47.3

Tab. 2: Definition der Studiengruppen (VV = Varizen, C = klinische Klasse (CEAP)) (modifiziert nach Kraus et al., 2024)

Diagnose	Definition
Kontrollgruppe für VV	C0–C1 und maximale anatomische Klassifikation: Teleangiektasien oder retikuläre Venen, Ätiologie: nicht definiert
Varikose (VV)	C2–C6 und nur die oberflächlichen Venen sind betroffen, Ätiologie: primär
Kontrollgruppe für C3 und C4–C6	C0–C1 und alle ätiologischen, anatomischen oder pathophysiologischen Befunde
C3	Mäßiges oder schweres Ödem nach Stratifikation, Ätiologie: primär oder sekundär
C4–C6	Hautveränderungen und/oder venöse Ulzera, Ätiologie: primär oder sekundär

Die Verteilung der Häufigkeiten, sowohl absolut als auch prozentual, sowie die Analyse fehlender Werte für die verschiedenen Endpunkte (VV, C3 und C4–C6) wurden abgebildet. Darüber hinaus wurden weitere Analysen durchgeführt, um die Prävalenz der primären Endpunkte, also der Venenerkrankungen, basierend auf objektiven Befunden (CEAP), Duplexuntersuchungen sowie anamnestischen Krankheits- und Beschwerdedaten zu ermitteln. Es wurden auch Analysen zur Verteilung der primären Endpunkte, der Risikofaktoren und Störfaktoren (entweder roh oder nach Alter, Geschlecht, Region, sozialer Schicht gemäß Einteilung nach Winkler (Winkler et al., 1998), Rauchen, familiärer Vorbelastung, BMI, Blutdruck, Schwangerschaft, Hormoneinnahme sowie sitzender oder stehender beruflicher Tätigkeit) durchgeführt. Zur Schätzung der relativen Risiken in Bezug auf den Zusammenhang zwischen potenziellen Risikofaktoren und der Prävalenz der Venenerkrankungen (VV, C3 oder C4–C6) kamen rohe und mehrfach angepasste log-binomiale Regressionsmodelle zum Einsatz.

Aufgrund fehlender Informationen oder anderer dokumentierter Befunde, die nicht als Varikose definiert wurden, mussten 580 Probanden von den Berechnungen in der Varikose-Untergruppe ausgeschlossen werden. Sie konnten wegen nachfolgend aufgeführten Befunden nicht als gesunde Vergleichsgruppe in die Untersuchung eingeschlossen werden. Wenn die log-binomiale Fallregression nicht umsetzbar war, wurden robuste Poisson-Regressionsmodelle zur Schätzung der relativen Risiken benutzt. Für jeden Risikofaktor

wurde mithilfe der Software DAGGITY ein minimaler Anpassungssatz aus Kausaldiagrammen abgeleitet.

Zur Abschätzung der relativen Risiken im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen potenziellen Risikofaktoren und der Häufigkeit von Venenerkrankungen VV, C3 oder C4–C6 kamen sowohl einfache als auch mehrfach angepasste log-binomiale Regressionsmodelle zum Einsatz.

1.3 Ergebnisse

In der Studie zeigt sich in der Auswertung der multivariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen Varikose und zunehmendem Alter, weiblichem Geschlecht, Varikose in der Familie und hohem Body-Mass-Index (siehe Tabelle 1). Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen Varikose und arteriellem Blutdruck, sozialer Schicht gemäß Einteilung nach Winkler (Winkler et al., 1998), Rauchen, Wohnregion und sitzender Tätigkeit nachweisen. Der Zusammenhang zwischen Varikose und Body-Mass-Index blieb auch nach der Anpassung an Alter, Geschlecht, Rauchen, Schwangerschaften, oraler Kontrazeption und sozialer Schicht bestehen. Der arterielle Bluthochdruck zeigte eine bestehende Assoziation zur Varikose, welcher sich nach der Anpassung an Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen und sozialer Schicht nicht bestätigen ließ. In einer getrennten Berechnung in der weiblichen Bevölkerung konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Schwangerschaften und Varikose nachgewiesen werden.

Des Weiteren zeigt die Studie in der multivariaten Analyse einen Zusammenhang zwischen einem bestehenden venösen Ödem (C3) und höherem Alter, weiblichem Geschlecht, familiärer Vorgeschichte für Varikose, höherem BMI, arteriellem Bluthochdruck, städtischem Wohnen und sitzender Tätigkeit (siehe Tabelle 4). Bei isolierter Untersuchung von erwerbstätigen Personen mit überwiegend sitzender Tätigkeit zeigt sich ein noch deutlicherer Zusammenhang zum venösen Beinödem (C3). Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen sozialer Schicht und Rauchen mit C3 nachweisen. In der isolierten Analyse der weiblichen Bevölkerung konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Schwangerschaften und dem venösen Ödem erkannt werden. In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang bei bestehendem diastolischem arteriellem Blutdruck von mehr als 105mmHg und venösem Ödem.

Tab. 3: Multivariate Schätzung des Prävalenzverhältnisses (PR) für Varikose (VV) und Alter, Geschlecht, Familienanamnese für VV, BMI, Blutdruck, soziale Klasse gemäß Einteilung nach Winkler, Rauchen, Wohnregion und sitzende Tätigkeit (modifiziert nach Kraus et al., 2024)

Risikofaktoren	Kontrollgruppe 1		VV		Grobschätzung		Angepasste Schätzung	
	N 1802	% 100	N 690	% 100	PR1	95 % CI	PR2	95 % CI
Alter								
18–29 (Ref.)	338	18.75	22	3.12	1			
30–49	830	46.06	171	24.78	2.80	1.82–4.29		
50–69	531	29.47	351	51	6.51	4.31–9.84		
70+	103	5.72	146	21.12	9.59	6.32–14.58		
Pro 10 Jahre					1.46	1.41–1.52		
Geschlecht								
Frau	985	54.66	435	63.04	1.29	1.13–1.47		
Mann	817	45.34	255	36.96	1			
Familienbedingte Varikose								
Positive Familienanamnese	870	48.28	454	65.78	2.22	1.83–2.68		
Keine positive Familienanamnese	574	31.85	105	15.23	1			
Nicht angegeben	358	19.87	131	18.99				
BMI (Body-Mass-Index)								
<24.9 (Ref.)	1005	55.77	253	36.67	1			
25.0–29.9	601	33.35	266	38.55	1.53	1.31–1.77	1.13	0.97–1.32
30+	190	10.54	171	24.78	2.36	2.02–2.75	1.57	1.33–1.85
BMI pro 5 Einheiten					1.34	1.30–1.39	1.22	1.14–1.31
Nicht angegeben	6	0.33	0	0				
Blutdruck (BP) (mmHg)								
<140/<90 (Ref.)	902	50.06	244	35.36	1			
140–159/90–99	578	32.07	228	33.04	1.33	1.14–1.55	1.01*	0.86–1.18
≥ 160/≥100	254	14.09	172	24.93	1.90	1.62–2.23	1.03*	0.86–1.22

Risikofaktoren	Kontrollgruppe 1		VV		Grobschätzung		Angepasste Schätzung	
	N 1802	% 100	N 690	% 100	PR1	95 % CI	PR2	95 % CI
Nicht angegeben	68	3.77	46	6.67				
BP (mmHg) systolisch pro 10 mmHg					1.12	1.09–1.15	1.00*	0.97–1.03
BP (mmhg) diastolisch pro 10 mmhg					1.19	1.12–1.26	1.04*	0.98–1.11
Sozialschicht								
Niedrige Sozialschicht	233	12.93	95	13.77	1.03	0.84–1.25	1.03	0.88–1.20
Mittlere Sozialschicht	793	44.01	277	40.14	0.92	0.80–1.06	0.97	0.86–1.09
Hohe Sozialschicht	716	39.74	282	40.87	1			
Nicht angegeben	60	3.33	36	5.22				
Raucher								
Nie	775	43.01	348	50.43	1			
Ehemaliger Raucher	402	22.31	165	23.91	0.94	0.80–1.10	0.94	0.81–1.09
Immer	607	33.68	149	21.59	0.64	0.54–0.75	0.88	0.75–1.04
Nicht angegeben	18	0.10	28	4.06				
Wohnregion								
Stadtleben	1103	61.21	432	62.61	1.04	0.92–1.19	1.04	0.91–1.19
Landleben	699	38.79	258	37.39	1			
Vorwiegend sitzende Tätigkeit	603	33.46	138	20	0.84	0.68–1.04	0.78	0.63–0.97
Keine sitzende Tätigkeit	480	26.64	136	19.71				
Nicht angegeben	719	39.90	416	60.29				
Vorwiegend sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	571	31.69	135	19.56	0.91	0.73–1.13	0.85	0.68–1.06
Keine sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	453	25.14	121	17.54	1			
Nicht angegeben	120	6.66	30	4.35				

* = nicht konvergiertes Log-Binomial-Modell; alternativ wurden die robusten Poisson-Modelle verwendet

Tab. 4: Multivariate Schätzung des Prävalenzverhältnisses (PR) für venöses Ödem (C3) und Alter, Geschlecht, Familienanamnese für VV, BMI, Blutdruck, soziale Klasse gemäß Einteilung nach Winkler, Rauchen, Wohnregion und sitzende Tätigkeit (modifiziert nach Kraus et al., 2024)

Risikofaktoren	Kontrolle- gruppe 2		C3		Grobschätzung		Angepasste Schätzung	
	N 2108	% 100	N 412	% 100	PR1	95%CI	PR	95%CI
Alter								
18-29 (reference)	392	18.59	9	2.2	1			
30-49	974	46.20	116	10.6	4.74	2.43-9.25		
50-69	615	29.17	203	24.8	11.06	5.73-21.33		
70+	127	6.02	84	39.8	17.74	9.10-34.56		
Pro 10 Jahre					1.55	1.47-1.64		
Geschlecht								
Frau	1135	53.84	256	18.4	1.33	1.11-1.60		
Mann	973	46.16	156	13.8	1			
Familienbedingte Varikose								
Positive Familienanamnese	1034	49.05	225	17.9	1.47	1.17-1.85		
Keine positive Familienanamnese	659	31.26	91	12.1	1			
Nicht angegeben	415	19.69	96					
BMI (Body-Mass-Index)								
<25.0 (Ref.)	1164	55.22	92	7.3	1			
25.0-29.9	713	33.82	180	20.2	2.75	2.17-3.48	2.06	1.62-2.63
30+	225	10.67	139	38.2	5.21	4.12-6.60	3.47	2.68-4.48
BMI pro 5 Einheiten					1.77	1.65-1.90	1.58	1.45-1.73
Nicht angegeben	6	0.28	1					
Blutdruck (BP) (mmhg)								
<140/<90 (Ref.)	1047	49.67	104	9.0	1			
140-159/90-99	670	31.78	160	19.3	2.13	1.69-2.69	1.43*	1.13-1.81
>=160/>=100	313	14.85	119	28.88	3.05	2.40-3.87	1.44*	1.12-1.86
Nicht angegeben	78	3.70	29	7.04				

Risikofaktoren	Kontrolle- gruppe 2		C3		Grobschätzung		Angepasste Schätzung	
	N 2108	% 100	N 412	% 100	PR1	95%CI	PR	95%CI
BP (mmHg) systolisch pro 10mmhg					1.19	1.15-1.23	1.04*	1.00-1.09
BP (mmHg) diastolisch pro 10mmHg					1.30*	1.21-1.39	1.07*	0.99-1.16
Sozialschicht								
Niedrige Sozialschicht	269	12.76	60	14.56	1.13	0.86-1.48	1.11	0.87-1.42
Mittlere Sozialschicht	930	44.12	170	41.26	0.96	0.79-1.17	1.00	0.83-1.20
Hohe Sozialschicht	842	39.94	162	39.32	1			
Nicht angegeben	67	3.18	20	4.85				
Raucher								
Nie	927	43.97	210	50.97	1			
Ehemalige Raucher	457	21.68	110	26.70	1.05	0.85-1.29	1.01	0.82-1.24
Nie	698	33.11	77	18.69	0.54	0.42- 0.69	0.71	0.55- 0.90
Nicht angegeben	26	1.23	15	3.64				
Wohnregion								
Stadtleben	1305	61.91	297	72.09	1.48	1.21-1.81	1.52	1.24-1.87
Landleben	803	38.09	115	27.91	1			
Sitzende Tätigkeit								
Überwiegend sitzende Tätigkeit	699	33.16	113	27.42	1.33	1.00-1.77	1.22	0.92-1.62
Keine sitzende Tätigkeit	566	26.85	66	16.02	1			
Nicht angegeben	843	39.99	233	56.55				
Überwiegend sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	1327	62.95	186	45.14				
Überwiegend sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	655	31.07	111	26.94	1.48	1.10-2.00	1.35	1.00-1.83
Keine sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	533	25.28	57	13.83	1			
Nicht angegeben	139	6.59	18	4.37				

* = nicht konvergiertes Log-Binomial-Modell; alternativ wurden die robusten Poisson-Modelle verwendet

Tab. 5: Multivariate Schätzung des Prävalenzverhältnisses (PR) für schwere CVI (C4–C6) und Alter, Familienanamnese für VV, BMI, arterielle Hypertonie, soziale Klasse gemäß Einteilung nach Winkler, Rauchen, Wohnregion und sitzende Tätigkeit (modifiziert nach Kraus et al., 2024)

Risikofaktoren	Kontrollgruppe 2		C4–C6		Grob schätzung		Angepasste Schätzung	
	N 2108	% 100	N 110	% 100	PR1	95 %CI	PR2	95 %CI
Alter								
18–29 (Referenz)	392	18.60	2	1.82	1			
30–49	974	46.20	9	8.18	1.80	0.39–8.31		
50–69	615	29.17	62	56.36	18.04	4.44–73.35		
70+	127	6.02	37	33.63	44.45	10.84–182.26		
Pro 10 Jahre					2.40*	2.09–2.76		
Geschlecht								
Frau	1135	53.84	52	4.9	0.96	0.67–1.38		
Mann	973	46.16	60	5.1	1			
Familiärbedingte Varikose								
Positive Familienanamnese	1034	49.05	60	54.54	2.46	1.41–4.30		
Keine pos. Familienanamnese	659	31.26	15	13.63	1			
Nicht angegeben	415	19.69	35	31.82				
BMI								
<25.0 (Referenz)	1164	55.22	29	26.36	1			
25.0–29.9	713	33.82	40	36.36	2.19	1.37–3.49	1.14*	0.69–1.88
30+	225	10.67	41	37.27	6.34	4.02–10.01	2.86*	1.74–4.69
BMI pro 5 Einheiten (Inkrement)					2.00*	1.75–2.30	1.53*	1.26–1.86
BMI nicht spezifisch	6	0.28	0	0				
Bluthochdruck (mmHg)								
<140/<90 (Ref.)	1047	49.67	28	25.45	1			
140–159/90–99	670	31.78	36	32.72	1.96	1.21–3.18	1.01*	0.60–1.69

Risikofaktoren	Kontroll- gruppe 2		C4–C6		Grob schätzung		Angepasste Schätzung	
	N 2108	% 100	N 110	% 100	PR1	95 %CI	PR2	95 %CI
≥ 160/≥ 100	313	14.85	42	38.18	4.54	2.86–7.22	1.28*	0.76–2.16
Nicht angegeben	78	3.70	4	3.63				
BP (mmHg) systolisch pro 10 mmHg					1.29*	1.20–1.39	1.01*	0.92–1.10
BP (mmHg) diastolisch pro 10 mmHg					1.28*	1.09–1.49	0.99*	0.82–1.20
Sozialschicht								
Niedrige Sozialschicht	269	12.76	27	24.54	2.49	1.52–4.09	2.31*	1.42–3.74
Mittlere Sozialschicht	930	44.11	40	36.36	1.13	0.71–1.78	1.16*	0.75–1.80
Hohe Sozialschicht	842	39.94	32	29.09	1			
Nicht angegeben	67	3.18	11	10				
Wohnregion								
Stadtleben	1305	61.91	81	73.63	1.68	1.11–2.54	1.62	1.05–2.50
Landleben	803	38.09	29	26.36	1			
Raucher								
Nie	927	43.98	56	50.91	1		1	
Ehemaliger Raucher	457	21.68	33	23.8	1.18	0.78–1.79	1.15*	0.74–1.78
Immer	698	33.11	20	12.2	0.49	0.30–0.81	0.75*	0.45–1.25
Nicht angegeben	26	1.23	1	0.91				
Sitzende Tätigkeit								
Überwiegend sitzende Tätigkeit	699	33.16	14	12.73	1.03	0.47–2.25	0.94*	0.43–2.06
Keine sitzende Tätigkeit	566	26.85	11	10	1			
Nicht angegeben	843	39.99	85	77.27				
Überwiegend sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	1327	62.95						

Risikofaktoren	Kontrollgruppe 2		C4–C6		Grob schätzung		Angepasste Schätzung	
	N 2108	% 100	N 110	% 100	PR1	95 %CI	PR2	95 %CI
Überwiegend sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	655	31.07	26	23.64	0.95	0.43–2.10	0.91*	0.41–2.04
Keine sitzende Tätigkeit (nur Erwerbstätige)	533	25.28	11	10	1			
Nicht angegeben	139	6.59	2	1.82				

* = nicht konvergiertes Log-Binomial-Modell; alternativ wurden die robusten Poisson-Modelle verwendet

In der multivariaten Analyse zeigte sich in der Arbeit von Kraus et al. (2024) ein Zusammenhang zwischen einer bestehenden schweren CVI (C4–C6) und höherem Alter, familiärer Vorgeschichte für Varikose, höherem BMI, erhöhten Blutdruckwerten, niedriger sozialer Schicht und städtischem Wohnen. Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen Rauchen und CVI nachweisen. Auch in der isolierten Analyse der weiblichen Bevölkerung konnte ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Schwangerschaften und CVI aufgezeigt werden. In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich ein Zusammenhang bei bestehendem diastolischem arteriellem Blutdruck von mehr als 105mmHg und CVI (siehe Tabelle 5).

Tab. 6: Zusammenfassung der assoziierten Risikofaktoren für Krampfadern (VV), venöse Ödeme (C3) und schwere chronische venöse Insuffizienz (C4–C6) (modifiziert nach Kraus et al., 2024)

Risikofaktoren	VV	C3	C4–C6
Hohes Alter	+	+	+
Weibliches Geschlecht	+	+	-
- Schwangerschaften	+	+	+
- Hormoneinnahme	-	-	-
Positive Familienanamnese für VV	+	+	+
Hoher BMI	+	+	+
Bluthochdruck	-	+	+
Niedrige Sozialschicht (gemäß Einteilung nach Winkler)	-	-	+
Stadtleben	-	+	-
Rauchen	-	-	-
Längeres Sitzen	-	+	-

1.4 Diskussion

Die bisherigen älteren Studien haben das weibliche Geschlecht, Alter, Übergewicht und Schwangerschaften als Risikofaktoren für Venenerkrankungen herausgearbeitet (Brand et al., 1988; Chiesa et al., 2005; Jawien et al., 2003; Eklöf et al., 2004). Diese Risikofaktoren wurden oft allgemeinen chronischen Venenerkrankungen zugeordnet, ohne eine klare Unterscheidung zwischen Varikose und CVI zu treffen. In der vorliegenden Arbeit wurden Ähnlichkeiten sowie Unterschiede bei den Risikofaktoren für Varikose, venösem Ödem und schwere CVI festgestellt (Kraus et al., 2024).

Auch in einer aktuellen Studie von Raben et al. (2020) wurden die chronischen Venenkrankheiten nach der CEAP-Klassifikation eingeteilt (von C0 bis C6). Es wurde in acht verschiedenen Ländern weltweit aufgezeigt, dass ebenfalls familiäre Disposition, Alter, weibliches Geschlecht, Übergewicht und Schwangerschaften die Risikofaktoren für ein chronisches Venenleiden darstellen (Rabe et al., 2020).

Ein zunehmendes Alter wurde in der vorliegenden Arbeit als Risikofaktor für Varikose, venöses Ödem und CVI identifiziert. Dies wurde auch in anderen epidemiologischen Studien beobachtet (Chiesa et al., 2005; Chriqui et al., 2003; Maurins et al., 2008). Die Framingham-Studie (Brand et al., 1988) zeigte eine konstante Inzidenz pro Altersgruppe, jedoch stieg die Prävalenz mit zunehmendem Alter an. In einer aktuelleren Studie von Rabe et al. (2020) zeigen 22 % der allgemeinen Bevölkerung von acht ausgewählten Ländern Zeichen und Symptome einer chronischen Venenerkrankung. Auch hier zeigte sich, dass die Patienten mit chronischem Venenleiden grundsätzlich älter waren (Rabe et al., 2020).

Weiterhin zeigt die vorliegende Arbeit, dass das weibliche Geschlecht mit Varikose und C3 assoziiert ist. Diese Ergebnisse stimmen mit der San Diego Population Study überein (Criqui et al., 2007), die eine höhere Prävalenz von Besenreisern und Varikose bei Frauen festgestellt hat. Interessanterweise zeigte die Studie, dass trophische Veränderungen im Zusammenhang mit CVI (C4–C6) bei Männern stärker ausgeprägt waren. Dies korreliert mit den Befunden der BVS 1-Studie, die eine höhere Prävalenz von C4 bei Männern (3,1 %) im Vergleich zu Frauen (2,7 %) zeigte, während venöse Ulzera ähnlich häufig bei beiden Geschlechtern auftraten (Rabe et al., 2003). Das weibliche Geschlecht wurde auch in anderen Studien wie der italienischen Studie von Chiesa et al. (2005) und der polnischen Studie von Jawien et al. (2003) als signifikanter Risikofaktor für Varikose, CVI und Besenreiser identifiziert. In der Framingham-Studie betrug die 2-Jahres-Inzidenz für Varikose bei Männern 3,9 % und bei Frauen 5,2 % (Brand et al., 1988). Eine weitere Studie von Carpentier et al. (2004) ergab eine höhere Prävalenz von Varikose bei Frauen im Vergleich zu Männern. Obwohl trophische Hautveränderungen aufgrund von CVI in der männlichen Bevölkerung häufiger waren (5,4 % gegenüber 2,8 % bei Frauen), wurde keine signifikante Differenz festgestellt (Carpentier et al., 2004).

Die steigende Anzahl von Schwangerschaften wurde in älteren Studien von Chiesa et al. (2005), Criqui et al. (2003), Carpentier et al. (2004) und Ruckley et al. (2002) als Risikofaktor für Varikose und CVI identifiziert. In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls ein erhöhtes prädiktives Risiko für das Auftreten von Varikose, venösen Ödemen und schwerer CVI mit zunehmender Anzahl von Schwangerschaften nachgewiesen werden (Kraus et al., 2024). In der Edinburgh Venenstudie von Ruckley et al. (2002) wurde festgestellt, dass mindestens eine Schwangerschaft das Risiko für Teleangiektasien erhöhte, jedoch

nicht für Varikose. Eine Subgruppenanalyse der BVS 1-Studie durch Broman et al. (2004) zeigte, dass die höhere Prävalenz von Varikose und CVI bei Frauen abnahm, wenn nur Frauen ohne vorherige Schwangerschaften berücksichtigt wurden. In der Studie von Rabe et al. (2020) zeigte sich ebenfalls der Anteil der Frauen mit CVI, die bereits schwanger waren, höher als in der Allgemeinbevölkerung.

In der vorliegenden Studie ergab sich keine signifikante positive Korrelation zwischen der vorherigen Einnahme von Verhütungspillen oder Hormonersatztherapie und Varikose oder CVI. Eine kleine Studie von Berard aus dem Jahr 2001 deutete allerdings darauf hin, dass die Hormonersatztherapie einen protektiven Effekt auf venöse Ulzera haben könnte (Berard et al., 2001). Die Einnahme von Verhütungsmitteln oder Hormonersatztherapien wurde in der Edinburgh Venenstudie mit einer geringeren Prävalenz von Stammvarizen in Verbindung gebracht (Evans et al., 1999; Ruckley et al., 2002).

Wir fanden einen Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese für Varikose, venöse Ödeme und schwere CVI, mit einem Prävalenzverhältnis (PR) von 2,22. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien wie der italienischen Populationsstudie beobachtet, die eine positive Familienanamnese von Venenerkrankungen als Risikofaktor für Varikose und CVI identifizierten (Chiesa et al., 2005). Auch in polnischen, französischen und in der Edinburgh Venenstudie wurden in der Vergangenheit ähnliche Ergebnisse veröffentlicht (Evans et al., 1999; Carpentier et al., 2004; Jawien et al., 2003; Ruckley et al., 2002).

Die Framingham-Studie von Brand et al. (1988) zeigte eine höhere 2-Jahres-Inzidenz von Varikose bei adipösen Frauen, aber nicht bei adipösen Männern. In Ihrer Studie wurde eine signifikante Korrelation zwischen Adipositas und Varikose sowie C3 festgestellt, wobei bei C4–C6 eine noch höhere Signifikanz vorlag. Die San Diego Population Study von Criqui et al. (2003, 2007) zeigte ein höheres Risiko für moderate Venenkrankheiten (C2–C3) bei adipösen Frauen, aber nicht bei Männern. Ein höherer Taillenumfang war mit einem erhöhten Risiko für schwere CVI (C4–C6) assoziiert, sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Fowkes et al., 2001; Jukkola et al., 2006), was auch ein höheres Risiko für Varikose bei adipösen Frauen aufzeigte.

In einer im Jahr 2014 veröffentlichten 13-Jahres-Inzidenzstudie des venösen Refluxes in der Edinburgh Venenstudie wurde das Risiko für die Entwicklung eines Refluxes mit Übergewicht in Verbindung gebracht (Robertson et al., 2014). Auch in der aktuellen Studie von Meulendijks et al. (2020) präsentiert sich ebenfalls, dass Übergewicht das Risiko für ein Venenleiden erhöht. Dort zeigt sich, dass bei Patienten mit Adipositas und eingeschränkter Mobilität allein die veränderte Mikrozirkulation zu Hautveränderungen und schließlich zu einem venösen Ulcus führen kann (Meulendijks et al., 2020).

In der BVS 1 wurde die städtische Bevölkerung in der Stadt Bonn mit einer ländlichen Bevölkerung in zwei Dörfern verglichen. Es konnten keine Unterschiede in der Prävalenz für Varikose in den unterschiedlichen Lebensregionen festgestellt werden. Im Gegenteil, das Leben in der Stadt war im Vergleich zur Landbevölkerung mit einem höheren Anteil an venösen Ödemen und schwerer CVI assoziiert. In einer separaten Analyse (Daten nicht gezeigt) konnten wir darstellen, dass der Anteil der überwiegend sitzenden Berufe in der Stadt im Vergleich zur Landbevölkerung signifikant höher war. In einer polnischen Studie konnte Jawien et al. (2003) den signifikanten Einfluss im städtischen Gebiet auf die Prävalenz von CVI nachweisen, nicht aber auf die Prävalenz von Varikose. In dieser Studie wurde die CVI jedoch als die klinischen Klassen C1–C6 CEAP definiert, im Vergleich zur Bonner Venenstudie, in der die CVI gemäß der aktualisierten CEAP-Klassifikation als C3–C6 definiert wurde (Rabe et al., 2012).

Bei der Analyse des Risikofaktors arterieller Hypertonus konnte in unserer Auswertung eine positive Assoziation der arteriellen Hypertonie mit einem systolischen Druck von mehr als 140 mm HG und einem diastolischen Druck von mehr als 90 mmHg mit Ödemen (C3) nachgewiesen werden (PR adj. est. 1.43; 95 % CI 1.13–1.81). In einer Sensitivitätsanalyse für den mittleren arteriellen Blutdruck konnte dieser Zusammenhang für einen diastolischen Druck über 105 mmHg bestätigt werden (PR adj. est. 1,23; 95 % CI 1,02–1,48). Positive PR (Prävalenzverhältnis) in der Rohschätzung für VV und C4–C6 konnten nach Adjustierung nicht bestätigt werden. Ödembildung in den Unterschenkeln ist eine bekannte Nebenwirkung verschiedener blutdrucksenkender Medikamente und möglicherweise ein Grund für die Befunde (Pedrinelli et al., 2000). In der San Diego Population Study zeigte die arterielle Hypertonie keine Korrelation mit einer moderaten Venenerkran-

kung und der diastolische Druck zeigte keine Korrelation mit einer schweren Venenerkrankung (Criqui et al., 2007). Neuere Ergebnisse zeigten sich in einer aktuellen Studie von Prochaska et al. (2021). Dort zeigten sich kardiovaskuläre Ereignisse in Zusammenhang mit chronischem Venenleiden. Diese präsentieren sich nicht in den niedrigen Stadien der CVI, sondern erst in den höheren C-Stadien (ab C3, C4–C6). Eine weitere aktuelle Studie von Singh et al. (2021) ergab, dass Individuen mit einem schweren chronischen Venenleiden ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Individuen mit leichtem chronischen Venenleiden haben, unabhängig von traditionellen Risikofaktoren (Singh et al., 2021).

Wir konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der unteren Sozialschicht (Einteilung nach Winkler et al., 1998) und einer schweren CVI (C4–C6) (PR adj. est. 2,31; 95 % CI 1,42–3,74) nachgewiesen werden. Dieser konnte aber nicht bei einer Varikose oder einem venösen Ödem nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit der Edinburgh Venenstudie (Evans et al., 1999), die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den sozialen Schichten und der Prävalenz von Varikose nachweisen konnte. Die möglichen Gründe sind nur spekulativ. Ein verspäteter Beginn der Behandlung bei niedrigerer sozialer Schicht könnte einer der Gründe sein. Das Ulcus cruris venosum verursacht in Deutschland Gesamtkosten von fast 10.000 € pro Jahr. Fast 10 % der Kosten werden von den Patienten selbst getragen (Purwins et al., 2010).

Der Risikofaktor Rauchen zeigte in unserer Studie keine Assoziation mit dem Auftreten einer Varikose oder CVI. In der San Diego Population Study ergab sich, dass Rauchen das Risiko für schwere Venenerkrankungen bei Männern leicht erhöht (Criqui et al., 2003 und 2007). In der aktuellen Studie von Ngatchou et al. (2024) scheint Rauchen einen protektiven Schutzfaktor für chronisches Venenleiden zu haben (aOR: 0,18; 95 %CI: 0,10–0,30; $p < .001$).

Es ist wichtig zu beachten, dass Prävalenzstudien wie die BVS 1-Studie zwar einen aktuellen Überblick über das Vorkommen von Varikose und CVI bieten können, aber möglicherweise nicht alle Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankungen vollständig erfassen.

Die Ergebnisse aus der longitudinalen BVS 2-Studie könnten genauere Informationen über die Risikosituation liefern, da sie im Laufe der Zeit Veränderungen und Entwicklungen bei den Teilnehmern verfolgt. Es ist möglich, dass zusätzliche Risikofaktoren oder Einflussfaktoren in der BVS 2-Studie identifiziert werden können, die in der BVS 1-Studie nicht berücksichtigt wurden.

Zusätzlich ist anzumerken, dass venöse Ödeme in der C3-Klasse nach CEAP nicht ausschließlich auf venöse Pathologien zurückzuführen sind. Andere Gründe wie medikamentöse Behandlungen von arteriellem Hypertonus oder chronische Herz- oder Nierenerkrankungen können ebenfalls zur Ödembildung beitragen. Diese Faktoren könnten die Prävalenz von C3 beeinflussen und die Assoziation mit anderen Risikofaktoren verkomplizieren.

Es wäre sinnvoll, in zukünftigen Studien auch andere potenzielle Risikofaktoren für CVI zu berücksichtigen, die im Venensystem selbst liegen, wie frühere tiefe Venenthrombosen oder refluxierende tiefe Venen. Eine umfassende Analyse aller relevanten Faktoren könnte ein besseres Verständnis der Entstehung und Entwicklung von Varikose und CVI ermöglichen.

1.5 Zusammenfassung

Die gemeinsamen Risikofaktoren für das Auftreten von Varikose, venösem Ödem und schwerer CVI sind höheres Alter, weibliches Geschlecht, Anzahl der Schwangerschaften, positive Familienanamnese für Varikose und Fettleibigkeit. Bluthochdruck und das Stadtleben spielen nur im Zusammenhang mit dem Auftreten eines venösen Ödems und einer CVI eine Rolle. Langes Sitzen ist ausschließlich mit dem Auftreten von venösen Ödemen verbunden. Eine niedrigere Sozialschicht ist ein Risikofaktor für eine schwere CVI (C4–C6). In der Behandlung und Prävention von chronischen Venenerkrankungen sollten die Unterschiede in den Risikofaktoren für Varikose, venösem Ödem und schwerer chronischer venöser Insuffizienz berücksichtigt werden.

1.6 Literaturverzeichnis der deutschen Zusammenfassung

Allegra C, Antignani P-L, Bergan JJ, Carpentier PH, Coleridge-Smith P, Cornu-Thénard A, Eklof B, Partsch H, Rabe E, Uhl J-F, Widmer M-T. The „C“ of CEAP: Suggested definitions and refinements: An International Union of Phlebology conference of experts J Vasc Surg 2003; 37: 129-131

Beebe-Dimmer JL, Pfeifer J, Engle JS, Schottenfeld D. The Epidemiology of Chronic venous insufficiency and Varicose veins Ann Epidemiol. 2005; 15: 175-184

Berard A, Kahn SR, Abenham L. Is hormone replacement therapy protective for venous ulcer of the lower limbs? Adv Pharmacoevidemiol Drug Saf. 2001; 10: 245-251

Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study Am J Prev Med 1988; 4: 96-101

Bromen K, Pannier-Fischer F, Stang A, Rabe E, Bock E, Jöckel KH. Lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei Venenerkrankungen durch Schwangerschaften und Hormoneinnahme erklären Gesundheitswesen 2004; 66: 170-174

Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Poncot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France J Vasc Surg 2004; 40: 650-680

Chiesa R, Marone EM, Linmoni C, Volonté M, Schaefer E, Petrini O. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: The 24-cities cohort Study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30: 674-680

Chiesa R, Marone EM, Linmoni C, Volonté M, Schaefer E, Petrini O. Chronic venous insufficiency in Italy: The 24-cities cohort Study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2005; 30: 422-429

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr JT, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure- Complete Report Hypertension 2003; 42: 1206

Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Langer RD, Fronck A. Risk factors for chronic venous disease: The San Diego Population Study J Vasc Surg 2007; 46: 331-337

Criqui MH, Jamosmos JM, Fronek AT, Denenberg JO, Langer RD, Bergan J, Golomb BA. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: The San Diego Population Study Am J Epidemiol 2003; 158: 448-456

Eklof B, Perrin M, Konstantinos T D, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: The vein-Term transatlantic interdisciplinary consensus document, J Vasc Surg 2009; Volume 49; Number 2

Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, Meissner MH, Moneta GL, Myers K, Padberg FT, Perin M, Ruckley CV, Coleridge Smith P, Wakefield TW. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement J Vasc Surg 2004; 40: 1248-1252

Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study J Epidemiol Community Health 1999; 53: 149-153

Fowkes FGR, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency Angiology; 2001; 52: S5-S15

Hirai M, Naiki K, Nakayama R. Prevalence and risk factors of varicose veins in Japanese Women Angiology 1990; 41: 228-232

Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40095 patients Phlebology 2003; 18: 110-122

Jukkola T.M, Mäkivaara LA, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka J. The effects of parity, oral contraceptive use and hormone replacement therapy on the incidence of varicose veins J Gynaecol Obstet 2006; 26: 448-451

Kistner RL, Eklof B, Masuda EM. Diagnosis of chronic venous disease of the lower extremities: the "CEAP" classification Mayo Clin Proc 1996; 71(4):338-345

Kraus A-L, Rabe E, Kowall B, Schuldt K, Bock E, Stang A, Jöckel K-H , Pannier F. Differences in risk profile associated with varicose veins and chronic venous insufficiency VASA 2024; Jahrgang 53, Heft 2

Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, Bush RL, Blebea J, Carpentier PH, De Maeseneer M, Gasparis A, Labropoulos N, Marston MA, Rafetto J, Santiago F, Shortel C, Uhl JF, Urbanek T, van Rij A, Eklof B, Gloviczki P, Kistner R, Lawrence P, Moneta G, Padberg F, Perrin M, Wakefield T. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020; 8(3): 342-352

Maurins U, Hoffmann BH, Löscher C, Jöckel KH, Rabe E, Pannier F. 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*. 2008; 48: 680-687

Meulendijks AM, Franssen WMA, Schoonhoven L, Neumann HAM. A scoping review on Chronic Venous Disease and the development of a Venous Leg Ulcer: The role of obesity and mobility *J Tissue Viability* 2020; 29: 190-196

Ngatchou W, Barche B, Temgoua M, Metougouena SE, Jutcha I, Mvondo CM, Kamdem F, Dzudie A, Ndjoh S, John M, Metogo J, Ndom MS, Sango J, Ngo Yon C, Moulum S, Lade V, Kuaté LM, Menanga AP, Sobngwi E, Njock R, Blazquez SB, Ngowe Ngowe M. Prevalence, clinical presentation, and risk factors of chronic venous disease in Cameroon: A general population-based study. *Phlebology*. 2024; 39(4): 259-266

Pedrinelli R, Dell'Omo G, Melillo E, Mariani M. Amlodipine, enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 621-625

Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, Moll S, Panova-Noeva M, Jünger C, Eggebrecht L, Pfeiffer N, Beutel M, Binder H, Grabbe S, Lackner KJ, Ten Cate-Hoek A, Espinola-Klein C, Münzel T, Wild PS. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J*. 2021;42(40): 4157-4165

Purwins S, Herberger K, Debus ES, Rustenbach SJ, Pelzer P, Rabe E, Schäfer E, Stadler R, Augustin M. Cost-of-illness of chronic leg ulcers in Germany. *Int Wound J*. 2010; 7(2): 97-102

Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F, VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*. 2012; 31: 105-115

Rabe E, Pannier-Fischer F, Broman K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, Wittenhorst M, Bock E, Weber S, Jöckel KH. 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* 2003; 32: 1-14

Rabe E, Régnier C, Goron F, Salmat G, Pannier F. The prevalence, disease: characteristics and treatment of chronic venous disease: an international web- based survey. *J Comp Eff Res* 2020; 9(17):1205-1218

Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FGR. Incidence and Risk Factors for Venous Reflux in the General Population: Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014; 48 (2): 208-214

Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG: Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg* 2002; 36 (3): 520-525

Singh TP, Velu RB, Quigley F, Golledge J. Association of chronic venous disease with major adverse cardiovascular events. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2022; 10(3): 683-688

Winkler J. Die Messung des sozialen Status mit Hilfe eines Index in den Gesundheitssurveys der DHP. In: Ahrens W, Bellach BM, Jöckel K-H, Hrsg. Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie (RKI Schriften, 98,1). München: MMV Medizin Verlag, 1998: S. 69-74

2. Veröffentlichung

145

Original communication



Differences in risk profile associated with varicose veins and chronic venous insufficiency – results from the Bonn Vein Study 1

Anna-Lena Kraus¹, Eberhard Rabe¹, Bernd Kowall², Katrin Schuldt², Eva Bock², Andreas Stang², Karl-Heinz Jöckel², and Felizitas Pannier^{3,4}

¹ Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Germany

² Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen, Germany

³ Private Practice Phlebology & Dermatology, Bonn, Germany

⁴ Klinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln, Cologne, Germany

Summary: *Background:* The aim of this publication is to demonstrate similarities and differences in the association of risk factors with the prevalence of different manifestations of chronic venous disease (CVD), like varicose veins (VV), venous oedema (C3) and severe chronic venous insufficiency (CVI) in the population-based cross-sectional Bonn Vein Study 1 (BVS). *Patients and methods:* In the BVS 1 between 13.11.2000 and 15.3.2002, 3,072 participants, 1350 men and 1722 women, from a simple random sample of the general population of the city of Bonn and two rural townships aged 18–79 years were included. The overall response proportion was 59%. All participants answered a standardized questionnaire including information about socio-economic data, lifestyle, physical activity, medical history, and quality of life. Venous investigations were performed clinically and by a standardized duplex examination by trained investigators. The CEAP classification in the version of 1996 was used to classify the findings. Logistic regression models were performed for the association of possible risk factors with VV, venous edema (C3) and severe CVI (C4–C6). The predictive risk (PR) describes the association of the diseases and the possible influencing factors. *Results:* VV, venous oedema (C3) and severe CVI (C4–C6) have common risk factors like higher age, number of pregnancies, family history of VV and overweight or obesity. Female gender is significantly associated with VV and C3 but not with severe CVI (C4–C6). High blood pressure and urban living are only associated with C3 and C4–C6 disease whereas prolonged sitting is associated with C3 and lower social class with C4–C6 exclusively. *Discussion:* In many epidemiological studies risk factors were associated with chronic venous disorders in general. Our data show that VV, venous edema and severe CVI may have different risk profiles. Venous edema is more often associated with arterial hypertension and sedentary lifestyle whereas lower social class seems to be a risk factor for severe CVI including venous ulcers. *Conclusions:* The differences in the association of risk factors to VV, venous edema and severe CVI should be considered if prevention and treatment of chronic venous diseases are planned. As examples, compression stockings could be proposed in sitting profession to prevent oedema, VV patients with risk factors like obesity might benefit from early treatment for VV and obesity. More longitudinal evaluation of risk factors is necessary to evaluate the true risk profile of CVD.

Keywords: Varicose veins, chronic venous insufficiency, risk factors, chronic venous disorders, Bonn Vein Study

Introduction

Varicose veins (VV) and chronic venous insufficiency (CVI) are different manifestations of chronic venous disease (CVD) and belong to the most frequent diseases in the adult population worldwide [1, 2, 3, 4]. In previous epidemiologic studies, a wide variety of influencing factors have been associated to the risk for the development of chronic venous disorders. Among these are higher age, high body-mass-index, female gender, and pregnancies [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. However, previous studies used different

classification systems and definitions and the results are not always comparable [1, 2]. In older studies the CEAP classification was not available and in several studies the participants were not randomly selected from the general population, or the definition of chronic venous insufficiency (CVI) was extended to symptomatic participants with VV but without skin changes or edema [1, 2, 6, 11]. Most of the epidemiologic studies are transversal studies not primarily designed for risk factor analysis [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12] and only few are longitudinal studies, like the Edinburgh Vein Study [2]. In the transversal,

population-based cross-sectional Bonn Vein Study 1 (BVS), the CEAP-Classification in the version of 1996 was used to classify the findings and to define VV and CVI [3, 6]. The aim of the Bonn Vein Study 1 was to evaluate the prevalence and the association of risk factors of chronic venous diseases (CVD) in the adult population in Germany. In this paper we focus on similarities and differences in the association of possible risk factors with the prevalence of different manifestations of CVD. The results of the longitudinal Bonn Vein Study 2 are not part of this paper.

Patients and methods

The study design of the BVS1 was described previously in detail [3, 13]. The study included 3.072 participants aged 18–79 years from a simple random sample of the general population of the city of Bonn and two rural townships. The study was approved by the ethics committee of the University of Bonn. The response proportion was 59%. All participants answered a standardized questionnaire including information about socio-economic data, lifestyle, physical activity, medical history, and quality of life. Venous investigations were performed clinically and by a standardized duplex examination by 4 trained investigators [3]. The CEAP classification consists of a clinical (C), etiological (E), anatomic (A) and pathophysiologic part [14]. In the clinical classification 6 clinical classes are differentiated: C0: no visible or palpable signs of venous disease, C1: telangiectasies or reticular veins, C2: varicose veins, C3: edema, C4a: pigmentation or eczema, C4b: lipodermatosclerosis or atrophie blanche, C5: healed venous ulcer, C6: active venous ulcer [14]. VV are defined as subcutaneous permanently dilated veins, equal to or more than 3 mm in diameter in the upright position [14]. According to Eklof, VV may involve saphenous veins, saphenous tributaries, or non-saphenous superficial leg veins. VV are usually tortuous, but tubular saphenous veins with demonstrated reflux have been classified as VV too [14]. In this study VV were represented in the C of CEAP as C2–C6, in the etiological classification as primary (EP), in the anatomical classification as superficial (AS) and in the pathophysiologic classification as reflux (PR). We compared VV with a control group including participants with C0–C1 and a maximum anatomical classification of telangiectasies or reticular veins (Table I). CVI was defined as clinical classes C3–C6 (edema with or without skin changes up to the development of active venous ulcers) [14, 15]. Pitting edema in the lower legs, predominantly increasing in the evening and during standing or sitting, in patients with chronic venous disorders is defined as venous edema (C3). Edema of the lower legs may have various reasons. In addition to venous diseases (C3), congestive heart diseases, arterial hypertension, and its medication may also cause lower leg edema. Venous edema is part of the definition of CVI. Severe CVI was defined as C4–C6 (skin changes with or without edema and healed or active venous

leg ulcers). Co-morbidities like cardiac or renal insufficiency and antihypertensive drug treatment may also cause lower leg edema with or without additional venous pathology. This may influence the clear assignment of the venous origin of leg edema as part of CVI. Therefore, we differentiated between C3 and C4–C6 groups in the risk factor analysis for CVI. Table I shows the distribution of age and gender in the study population. We compared C3 and C4–C6 with a control group including participants with C0–C1. The definitions of the diagnosis and control groups are demonstrated in Table II. 3014 complete data sets could be included in the calculation.

The following possible influencing factors were included in the analysis: age, region of living (urban versus rural), family history of varicose veins (in parents or siblings), arterial hypertension according to the recommendations of the Joint National Committee classification JNC-6 [16, 24], smoking (smokers and previous smokers in comparison to never-smokers), gender, social status according to the classification of Winkler [17], Body-Mass-Index (BMI), hormone medication (previous or recent use of oestrogens or gestagens/oral contraceptives), pregnancies (1, 2, 3, 4 or more pregnancies), predominantly sedentary work (partial movement within the workplace), sedentary work (complete daily activity in a seated position).

Statistical analysis

The distribution of the frequencies (absolute/percentage) and missing values for the respective endpoints (VV, C3 and C4–C6) were displayed. Further analyses were carried out to calculate the prevalence (raw, age-specific) of the primary endpoints, i.e. venous diseases according to the objectively collected findings (CEAP), duplex findings as well as anamnestic disease and complaint data. More analyses were also carried out on the distribution of primary endpoints, risk factors and confounders (raw or stratified by age, gender, region, social class according to Winkler, smoking, family stress, BMI, blood pressure, pregnancy, hormone intake and seated/standing occupational activity). Crude and multiple adjusted log-binominal regression models were fitted to estimate relative risks for the associations between potential risk factors of the respective venous disease and the prevalence of the venous disease (i.e. VV, C3 and C4–C6, respectively). 580 subjects were excluded from the calculations in the VV subset due to missing information or otherwise documented findings which in their combination do not meet the varicose definition and can nevertheless not be evaluated as a healthy comparison group. If case log-binominal regression did not convert, robust Poisson regression models were used to estimate relative risks. For each risk factor, a minimal adjustment set was derived from causal diagrams by using the software DAGGITY. A sensitivity analysis was carried out to check, what do affect the exclusion of certain observations (C3) from analyzes or individual influencing

Table I. Distribution of age and gender in the study population (N=3014)

	Control group for VV		VV		Control group for C3 and C4–C6		C3		C4–C6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	1802	100.0	690	100.0	2108	100.0	412	100.0	110	100.0
Age										
18–29	338	18.7	22	3.2	392	18.6	9	2.2	2	1.8
30–49	830	46.1	171	24.8	974	46.2	116	28.1	9	8.2
50–69	531	29.5	351	50.9	615	29.2	203	49.3	62	56.4
70+	103	5.7	146	21.1	127	6.0	84	20.4	37	33.6
Gender										
Women	985	54.7	435	63.0	1135	53.8	256	62.1	58	52.7
Men	817	45.3	255	37.0	973	46.2	156	37.9	52	47.3

Notes. C: clinical class (CEAP); N: number; VV: varicose veins; %: % of the diagnosis group.

Table II. Definition of the study groups

Diagnosis	Definition
Control group for VV	C0–C1 and maximum anatomical classification: telangiectases or reticular veins, etiology: not defined
Varicose veins (VV)	C2–C6 and only the superficial veins are affected, etiology: primary
Control group for C3 and C4–C6	C0–C1 and any etiological, anatomical, or pathophysiological findings
C3	Moderate or severe edema as stratified, etiology: primary or secondary
C4–C6	Skin changes and/or venous ulcers, etiology: primary or secondary

Notes. C: clinical class (CEAP); VV: varicose veins.

variables from the model. The data analysis was carried out with the statistical analysis software SAS Version 9.4.

Results

Varicose veins

In the multivariate estimation of the predictive risk (PR) a positive association between VV and increasing age (PR per 10 life years 1.46 [95% CI 1.41–1.52]), female gender (PR women 1.29 [95% CI 1.13–1.47]), family history of VV (PR 2.22 [95% CI 1.83–2.68]) and high BMI (PR BMI per 5 units 1.34 [95% CI 1.30–1.39]) could be demonstrated (Table III). There is no association of VV and blood pressure, social class according to Winkler, smoking, region of living and sedentary activity. The association of VV and BMI stayed positive after adjustment for age, gender, smoking, pregnancies, oral contraceptives, and social class. High blood pressure showed a positive association with VV in the raw but not in the estimation adjusted for age, gender, BMI, smoking, and social class.

In a separate calculation in the female population, an association between number of pregnancies and VV as well in the raw as in the adjusted calculation could be demonstrated (PR raw, any pregnancy 1.13; 95% CI 1.11–1.15) (electronic supplementary material [ESM] 1, Table E1). There is no association of VV and any use of oral contraceptives or number of contraceptive pill years in the female

population and of VV and hormone replacement therapy (HRT) in the female population older than 50 years. In a sensitivity analysis no association of the mean arterial blood pressure (MABP) with VV could be demonstrated.

Venous leg edema (C3)

In the multivariate estimation of the predictive risk (PR) higher age (PR per 10 life years 1.55 [95% CI 1.47–1.64]), female gender (PR women 1.33 [95% CI 1.11–1.60]), familial history for VV (PR 1.47 [95% CI 1.17–1.85]), high BMI (PR raw, BMI per 5 units 1.77 [95% CI 1.65–1.90]), high blood pressure (BP) values (PR raw, BP per 1 mmHg systolic 1.19 [95% CI 1.15–1.23]), urban living (PR raw 1.48 [95% CI 1.21–1.81]) and sedentary activity (PR raw, 1.33 [95% CI 1.00–1.77]) were associated with C3 (Table IV). If only actively employed individuals with predominantly sedentary activity were counted after adjustment for gender, social status, BMI, and urban living the association of C3 and sedentary activity became more pronounced (PR 1.35; 95% CI 1.00–1.83) (Table IV).

Social class according to Winkler and smoking showed no association with C3 in the multivariate analysis.

In a separate calculation in the female population, an association between number of pregnancies and venous edema as well in the raw as in the adjusted calculation could be demonstrated (PR raw any pregnancy 1.20 [95% CI 1.14–1.26]) (ESM 1, Table E2). The recent or past use of oral contraceptives showed a negative association in

Table III. Multivariate estimation of the prevalence ratio (PR) for varicose veins (VV) and age, gender, family history for VV, BMI, blood pressure, social class according to Winkler, smoking, region of living and sedentary activity with VV

Risk factor	Control group 1		VV		Raw estimate		Adjust. estimate	
	N	%	N	%	PR1	95%CI	PR2	95%CI
Age								
18–29 (Ref.)	338	18.75	22	3.12	1			
30–49	830	46.06	171	24.78	2.80	1.82–4.29		
50–69	531	29.47	351	51	6.51	4.31–9.84		
70+	103	5.72	146	21.12	9.59	6.32–14.58		
Age per 10 life years					1.46	1.41–1.52		
Gender								
Women	985	54.66	435	63.04	1.29	1.13–1.47		
Men	817	45.34	255	36.96	1			
Family history for VV								
Family history	870	48.28	454	65.78	2.22	1.83–2.68		
No family history	574	31.85	105	15.23	1			
Not specified	358	19.87	131	18.99				
BMI (Body-Mass-Index)								
<24.9 (Ref.)	1005	55.77	253	36.67	1			
25.0–29.9	601	33.35	266	38.55	1.53	1.31–1.77	1.13	0.97–1.32
30+	190	10.54	171	24.78	2.36	2.02–2.75	1.57	1.33–1.85
BMI per 5 units					1.34	1.30–1.39	1.22	1.14–1.31
Not specified	6	0.33	0	0				
Blood pressure (BP) (mmHg)								
<140/<90 (Ref.)	902	50.06	244	35.36	1			
140–159/90–99	578	32.07	228	33.04	1.33	1.14–1.55	1.01*	0.86–1.18
	254	14.09	172	24.93	1.90	1.62–2.23	1.03*	0.86–1.22
	68	3.77	46	6.67				
BP (mmhg) systolic pro 10 mmhg					1.12	1.09–1.15	1.00*	0.97–1.03
BP (mmhg) diastolic pro 10 mmhg					1.19	1.12–1.26	1.04*	0.98–1.11
Social class according to Winkler								
Lower class	233	12.93	95	13.77	1.03	0.84–1.25	1.03	0.88–1.20
Middle class	793	44.01	277	40.14	0.92	0.80–1.06	0.97	0.86–1.09
Higher class	716	39.74	282	40.87	1			
Not specified	60	3.33	36	5.22				
Smoker								
Never	775	43.01	348	50.43	1			
Smoking in the past	402	22.31	165	23.91	0.94	0.80–1.10	0.94	0.81–1.09
Ever	607	33.68	149	21.59	0.64	0.54–0.75	0.88	0.75–1.04
Not specified	18	0.10	28	4.06				
Region of living								
Urban living	1103	61.21	432	62.61	1.04	0.92–1.19	1.04	0.91–1.19
Rural living	699	38.79	258	37.39	1			
Sedentary activity								
Predominantly sedentary activity	603	33.46	138	20	0.84	0.68–1.04	0.78	0.63–0.97
No sedentary activity	480	26.64	136	19.71				
Not specified	719	39.90	416	60.29				
Sedentary activity (only employed persons)	571	31.69	135	19.56	0.91	0.73–1.13	0.85	0.68–1.06
No sedentary activity (only employed persons)	453	25.14	121	17.54	1			
Not specified (only employed persons)	120	6.66	30	4.35				

Notes. *Log-binomial model did not converge; alternatively, the robust poisson models were used. Values in bold demonstrate a significant difference of the prevalence ratio compared to the control group.

Table IV. Multivariate estimation of the prevalence ratio (PR) for venous edema (C3) and age, gender, family history for VV, BMI, arterial hypertension, blood pressure, social status according to Winkler and region of living

Risk factor	Control group 2		C3		Raw estimate		Adjust. estimate	
	N	%	N	%	PR1	95%CI	PR2	95%CI
Age								
18–29 (reference)	392	18.59	9	2.2	1			
30–49	974	46.20	116	10.6	4.74	2.43–9.25		
50–69	615	29.17	203	24.8	11.06	5.73–21.33		
70+	127	6.02	84	39.8	17.74	9.10–34.56		
Per 10 years of age					1.55	1.47–1.64		
Gender								
Women	1135	53.84	256	18.4	1.33	1.11–1.60		
Men	973	46.16	156	13.8	1			
Family history for VV								
Family history	1034	49.05	225	17.9	1.47	1.17–1.85		
No family history	659	31.26	91	12.1	1			
No Information about family history	415	19.69	96					
BMI								
<25.0 (reference)	1164	55.22	92	7.3	1			
25.0–29.9	713	33.82	180	20.2	2.75	2.17–3.48	2.06	1.62–2.63
30+	225	10.67	139	38.2	5.21	4.12–6.60	3.47	2.68–4.48
BMI per 5 units					1.77	1.65–1.90	1.58	1.45–1.73
BMI not specified	6	0.28	1					
Arterial hypertension(mmHg)								
<140/<90 (Ref.)	1047	49.67	104	9.0	1			
140–159/90–99	670	31.78	160	19.3	2.13	1.69–2.69	1.43*	1.13–1.81
	313	14.85	119	28.88	3.05	2.40–3.87	1.44*	1.12–1.86
	78	3.70	29	7.04				
Blood pressure								
Per 1 mmHg systolic					1.19	1.15–1.23	1.04*	1.00–1.09
Per 10 mmHg diastolic					1.30*	1.21–1.39	1.07*	0.99–1.16
Region of living								
Urban	1305	61.91	297	72.09	1.48	1.21–1.81	1.52	1.24–1.87
Rural	803	38.09	115	27.91	1			
Sedentary activity								
Predominantly sedentary activity	699	33.16	113	27.42	1.33	1.00–1.77	1.22	0.92–1.62
No sedentary activity	566	26.85	66	16.02	1			
Not specified	843	39.99	233	56.55				
Sedentary activity (active employment)								
Predominantly sedentary activity	655	31.07	111	26.94	1.48	1.10–2.00	1.35	1.00–1.83
No sedentary activity	533	25.28	57	13.83	1			
Not specified	139	6.59	18	4.37				
Social class according to Winkler								
Lower class	269	12.76	60	14.56	1.13	0.86–1.48	1.11	0.87–1.42
Middle Class	930	44.12	170	41.26	0.96	0.79–1.17	1.00	0.83–1.20
Higher class	842	39.94	162	39.32	1			
Not specified	67	3.18	20	4.85				
Smoker								
Never	927	43.97	210	50.97	1			
Smoker in the past	457	21.68	110	26.70	1.05	0.85–1.29	1.01	0.82–1.24
Ever	698	33.11	77	18.69	0.54	0.42–0.69	0.71	0.55–0.90
Not specified	26	1.23	15	3.64				

Notes. *Log-binomial model did not converge; alternatively, the robust Poisson models were used. Values in bold demonstrate a significant difference of the prevalence ratio compared to the control group.

the raw estimate but no association after adjustment. Women over 50 years showed no association for the use of hormone replacement therapy. In a sensitivity analysis the mean arterial pressure of more than 105 mmHg was positively associated with venous edema in the raw and adjusted estimation.

Severe CVI (C4–C6)

In the multivariate estimation of the predictive risk (PR) higher age (PR per 10 years of age 2.40 [95% CI 2.09–2.76]), familial history for VV (PR 2.46 [95% CI 1.41–4.30]), increasing BMI (PR raw, BMI per 5 units 2.00 [95% CI 1.75–2.30]), high blood pressure values (PR raw, BP per 1 mmHg systolic 1.29 [95% CI 1.20–1.39]), lower social class according to Winkler (PR raw, lower class 2.49 [95% CI 1.52–4.09]) and urban living (PR raw 1.68 [95% CI 1.11–2.54]) were associated with severe CVI (C4–C6) (Table V). There is no association of female gender, smoking and (predominantly) sedentary activity with C4–C6. In a separate calculation in the female population, an association between number of pregnancies and severe CVI as well in the raw as in the adjusted calculation could be demonstrated (PR raw, any pregnancy 1.36 [95% CI 1.23–1.50]) (ESM 1, Table E3). The recent or past use of oral contraceptives and the use of hormone replacement therapy showed no association with C4–C6. There is also no association of severe CVI in women over 50 years.

In a sensitivity analysis, the mean arterial pressure of more than 105 mmHg was positively associated with venous edema in the raw and adjusted estimation.

Discussion

In several published studies risk factors were generally assigned to CVD and a clear differentiation between risk factors for VV and CVI was lacking. In this study we could confirm risk factors like age, obesity, and pregnancies for all chronic venous disorders, as previously published [5, 7, 8, 9, 10, 11, 14, 18]. But we found also significant differences in the risk factor profiles associated with VV, venous edema (C3) and severe CVI (C4–C6) (Table VI).

Age

The positive association of higher age and VV, venous edema (C3) and severe CVI (C4–C6) in the male and female population in our study is in accordance with all other epidemiologic studies [8, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 24]. Even with a constant incidence per age group as in the Framingham study the prevalence will rise with age [5]. For the chronic consequences of VV and postthrombotic changes the duration of their existence may increase the overall progression towards decompensation of the microcirculation and towards CVI.

Gender

The positive association of VV and C3 with female gender in BVS1 is in accordance with the San Diego Population Study which found a higher prevalence of spider veins and VV in the female population [18]. Trophic changes in CVI (C4–C6) were more prevalent in the male population in this study [18]. This correlates with the findings in BVS1 with a prevalence of C4 of 3.1% in the male and 2.7% in the female population whereas venous ulcers had a similar prevalence in both genders [3]. Female gender was also a significant risk factor for VV, CVI and spider veins in the Italian Study published by Chiesa⁷ and in the Polish Study by Jawien [11]. In the Framingham Study, the 2-year incidence for VV was 3.9% in men and 5.2% in women [5]. Carpentier found more VV in the female population compared to men⁶. In his study, trophic skin changes due to CVI were found more frequently in the male population with 5.4% compared to the female population with 2.8% without reaching significance [6].

Pregnancies and hormones

An increasing number of pregnancies has been published as risk factors for VV and CVI by Chiesa, Criqui, Carpentier and Ruckley [6, 7, 8, 12, 18, 19]. Accordingly, in our study an increasing predictive risk could be demonstrated for an increasing number of pregnancies and the association with VV, venous edema and severe CVI. In the Edinburgh Vein Study, at least one pregnancy increased the risk for telangiectases but not for saphenous VV [19]. In a subgroup analysis of BVS1, Broman could show that the higher prevalence of VV and CVI in the female population was diminished if only women without previous pregnancies were included in the investigation [20]. The previous use of contraceptive pills or hormone replacement treatment did not show a significant positive correlation with VV or CVI in our study. The results were limited because of small numbers in the subgroups and large 95% CIs. A negative association of hormone use with the presence of venous edema (PR 0.43; 95% CI 0.34–0.53) disappeared after adjustment. A small study by Berard in 2001 suggested that the hormone replacement therapy seems to have a protective effect for venous ulcers [22]. The use of contraceptive pills or hormone replacement treatment was associated with a lower prevalence of trunk varices in the Edinburgh Vein Study [2, 19].

Genetics

Positive family history for VV shows a positive association with VV (PR 2.22 [95% CI 1.83–2.68]), venous edema and severe CVI in our study. In the Italian and American Population Studies family history of venous diseases is a risk factor for VV and CVI [7]. Similar findings were published in the Polish, the French population studies and in the Edinburgh Vein Study [2, 6, 11, 19]. However, persons

Table V. Multivariate estimation of the prevalence ratio (PR) for severe CVI (C4–C6) and age, family history for VV, BMI, arterial hypertension, social class according to Winkler, smoking, region of living and sedentary activity

Risk factor	Control group 2		C4–C6		Raw estimate		Adjust. estimate	
	N	%	N	%	PR1	95%CI	PR2	95%CI
Age								
18–29 (reference)	392	18.60	2	1.82	1			
30–49	974	46.20	9	8.18	1.80	0.39–8.31		
50–69	615	29.17	62	56.36	18.04	4.44–73.35		
70+	127	6.02	37	33.63	44.45	10.84–182.26		
Per 10 years of age					2.40*	2.09–2.76		
Gender								
Women	1135	53.84	52	4.9	0.96	0.67–1.38		
Men	973	46.16	60	5.1	1			
Family history for VV								
Family history	1034	49.05	60	54.54	2.46	1.41–4.30		
No family history	659	31.26	15	13.63	1			
Not specified	415	19.69	35	31.82				
BMI								
<25.0 (Ref.)	1164	55.22	29	26.36	1			
25.0–29.9	713	33.82	40	36.36	2.19	1.37–3.49	1.14*	0.69–1.88
30+	225	10.67	41	37.27	6.34	4.02–10.01	2.86*	1.74–4.69
BMI per 5 units (increment)					2.00*	1.75–2.30	1.53*	1.26–1.86
BMI not specified	6	0.28	0	0				
Arterial hypertension (mmHg)								
<140/<90 (Ref.)	1047	49.67	28	25.45	1			
140–159/90–99	670	31.78	36	32.72	1.96	1.21–3.18	1.01*	0.60–1.69
	313	14.85	42	38.18	4.54	2.86–7.22	1.28*	0.76–2.16
	78	3.70	4	3.63				
Blood pressure								
Per 1 mmHg systolic					1.29*	1.20–1.39	1.01*	0.92–1.10
Per 10 mmHg diastolic					1.28*	1.09–1.49	0.99*	0.82–1.20
Social class								
Lower class	269	12.76	27	24.54	2.49	1.52–4.09	2.31*	1.42–3.74
Middle class	930	44.11	40	36.36	1.13	0.71–1.78	1.16*	0.75–1.80
Upper class	842	39.94	32	29.09	1			
Not specified	67	3.18	11	10				
Region of living								
Urban	1305	61.91	81	73.63	1.68	1.11–2.54	1.62	1.05–2.50
Rural	803	38.09	29	26.36	1			
Smoker								
Never	927	43.98	56	50.91	1		1	
Smoker in the past	457	21.68	33	23.8	1.18	0.78–1.79	1.15*	0.74–1.78
Ever	698	33.11	20	12.2	0.49	0.30–0.81	0.75*	0.45–1.25
Not specified	26	1.23	1	0.91				
Sedentary activity								
Predominantly sedentary activity	699	33.16	14	12.73	1.03	0.47–2.25	0.94*	0.43–2.06
No sedentary activity	566	26.85	11	10	1			
Not specified	843	39.99	85	77.27				
Predominantly sedentary activity (only employed persons)	1327	62.95						
Predominantly sedentary activity (only employed persons)	655	31.07	26	23.64	0.95	0.43–2.10	0.91*	0.41–2.04
No sedentary activity (only employed persons)	533	25.28	11	10	1			
Not specified (only employed persons)	139	6.59	2	1.82				

Notes. *Log-binomial model did not converge; alternatively, the robust poisson models were used. Values in bold demonstrate a significant difference of the prevalence ratio compared to the control group.

Table VI. Summary of associated risk factors to varicose veins (VV), venous edema (C3) and severe chronic venous insufficiency (C4–C6)

Risk factor	VV	C3	C4–C6
Higher age	+	+	+
Female gender	+	+	–
Pregnancies	+	+	+
Hormones	–	–	–
Family history of VV	+	+	+
High BMI	+	+	+
Arterial hypertension	–	+	+
Lower social class (Winkler)	–	–	+
Urban region of living	–	+	–
Smoking	–	–	–
Prolonged sitting	–	+	–

with VV veins may me more aware of VV in their family compared to those without VV.

Obesity

The Framingham Study demonstrated a higher 2-years incidence of VV for obese women but not for obese men [5]. Our results show a significant correlation of obesity with VV (BMI 30 and more: adjusted PR 1.57), C3 (BMI 30 and more: adjusted PR 3.47) and C4–C6 (BMI 30 and more: adjusted PR 2.86). In the San Diego Population Study, Criqui demonstrated a higher risk for moderate venous disease (C2–C3) in the obese female population (OR 1.32; 95% CI: 1.12–1.56) but not in the male population [12, 18]. Higher waist circumference was associated with a higher risk of severe CVI (C4–C6) with an OR of 1.37 (95% CI: 1.15–1.63) in men and 1.24 (95% CI 1.11–1.39) in women [9]. Jukkola could also demonstrate a higher risk for VV in obese women [21]. In a recent publication of the 13-year incidence of venous reflux in the Edinburgh Vein Study, the risk for developing reflux was associated with being overweight [24].

Region of living

In BVS1, we compared an urban population in the City of Bonn with a rural population in two villages. We could not find any differences in the association of region of living with the prevalence of VV. In contrary, urban living was associated with a higher rate of C3 (adjusted PR 1.52; 95% CI 1.24–1.87) and C4–C6 (adjusted PR 1.62; 95% CI 1.05–2.50) compared to the rural population. In a separate analysis (data not shown), we could demonstrate that the proportion of predominantly sitting professionals was significantly higher in the city compared to the rural population. In a Polish Study Jawien could demonstrate the significant influence of living in an urban area on the prevalence of CVI but not on the prevalence of VV [11]. However, in this study CVI was defined as CEAP clinical classes C1s–C6 compared to the Bonn Vein Study were CVI was defined as C3–C6 according to the updated CEAP-classification [3].

Arterial hypertension

We could demonstrate a positive association of arterial hypertension with a systolic pressure of more than 140 mm HG and a diastolic pressure of more than 90 mmHg with C3 disease in the raw and adjusted estimation (adjusted PR 1.43; 95% CI 1.13–1.81). In a sensitivity analysis for mean arterial blood pressure this correlation could be confirmed for a pressure above 105 mm Hg (adjusted PR 1.23; 95% CI 1.02–1.48). Positive PRs in the raw estimation for VV and C4–C6 could not be confirmed after adjustment. Edema formation in the lower legs is a known side effect of several antihypertensive drugs and maybe a reason for the findings [23]. In the San Diego Population Study, arterial hypertension showed no correlation to moderate venous disease and diastolic pressure did not show a correlation with severe venous disease [18].

Social class

We could demonstrate a significant correlation of lower social class according to Winkler with severe CVI (C4–C6) (adjusted PR 2.31; 95% CI 1.42–3.74) but not with VV or venous edema. The possible reasons are only speculative. Late access to venous treatment may be one of the reasons. Venous leg ulcers cause overall costs of almost 10.000 € per year in Germany. Almost 10% of the costs are payed by the patient's themselves [25]. In the Edinburgh Vein Study, no significant differences between social classes and the prevalence of VV could be demonstrated [2].

Smoking

Smoking showed no association with VV or CVI. In the San Diego Study cigarette, smoking slightly increased the risk for severe venous disease in men [12, 18].

Limitations

As the BVS1 is not a longitudinal study and not designed to identify risk factors. The results reflect the association of conditions significantly associated to different manifestations of CVD. Results from the longitudinal BVS2 may give more precise information of the true risk situation. However, these results are not available in this up to now. The BVS 1 was published in 2003. In the meantime, the data may no longer reflect exactly the current situation of risk factors for CVD. For classification the 1996 version of the CEAP classification was used. In the meantime, updated versions are available which might change the results. The clinical class C3 according to CEAP is defined as venous edema. However, in addition to venous pathology other reasons for edema formation like anti-hypertensive drug treatment, chronic heart or kidney disease may be present, mimicking venous edema. This may influence not only the prevalence of C3 but also the association to risk factors. Several possible risk factors for the development of

CVD, located in the venous system itself, like previous deep venous thrombosis or refluxing deep veins, were not included in the risk factor analysis.

Conclusions

The term chronic venous disease (CVD) is not a precise diagnosis but may represent VV, post thrombotic syndrome and other entities. It may be associated with VV, edema, skin changes or venous ulcers. Accordingly, the associated risk factors may differ. In our study we could confirm higher age, female gender, number of pregnancies, family history of VV and overweight or obesity as risk factors for VV, venous edema (C3) and severe CVI (C4-C6). High blood pressure and urban living are only associated to C3 and C4-C6 disease. Prolonged sitting is associated with C3 and lower social class with C4-C6 exclusively. These different risk profiles should be considered if preventive strategies for chronic venous diseases are planned. As an example, compression stockings could be proposed in sitting profession to prevent oedema. VV patients with risk factors like obesity might benefit from early treatment for VV and obesity.

Electronic supplementary material

The electronic supplementary material (ESM) is available with the online version of the article at <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a001115>.

ESM 1. Multivariate estimation of the prevalence ratio (Tables).

References

1. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer J, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *AEP*. 2005;15:175–84.
2. Evans CJ, Fowkes FGR, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population. *Edinburgh Vein Study*. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53:149–53.
3. Rabe E, Pannier-Fischer F, Broman K, Schuldt K, Stang A, Poncar C, et al. 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*. 2003;32:1–14.
4. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F, Coordinators VCP. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol*. 2012;31(2):105–15.
5. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham Study. *Am J Prev Med*. 1988;4:96–101.
6. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, Poncot-Makinen CO, Franco A. Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: A population-based study in France. *J Vasc Surg*. 2004;40:650–80.
7. Chiesa R, Marone EM, Linmoni C, Volonté M, Schaefer E, Petrini O. Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy. The 24-Cities Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:674–80.
8. Chiesa R, Marone EM, Linmoni C, Volonté M, Schaefer E, Petrini O. Chronic venous insufficiency in Italy: the 24-cities cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:422–9.
9. Fowkes FGR, Evans CJ, Lee AJ. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001;52:S5–S15.
10. Hirai M, Naiki K, Nakayama R. Prevalence and risk factors of varicose veins in Japanese Women. *Angiology*. 1990;41:228–32.
11. Jawien A, Grzela T, Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40095 patients. *Phlebology*. 2003;18:110–22.
12. Criqui MH, Jamosmos JM, Fronck AT, Denenberg JO, Langer RD, Bergan J, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population. The San Diego Population Study. *Am J Epidemiol*. 2003;158:448–56.
13. Maurins U, Hoffmann BH, Lösch C, Jöckel KH, Rabe E, Pannier F. 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*. 2008;48:680–7.
14. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004;40:1248–52.
15. Eklöf B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P, American Venous Forum, European Venous Forum, International Union of Phlebology, American College of Phlebology, International Union of Angiology. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg*. 2009;49(2):498–501.
16. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Complete report. *Hypertension*. 2003;42:1206.
17. Winkler J. Die Messung des sozialen Status mit Hilfe eines Index in den Gesundheitssurveys der DHP. In: Ahrens W, Bellach BM, Jöckel K-H. Messung soziodemographischer Merkmale in der Epidemiologie (RKI Schriften, 98,1), München: MMV Medizin Verlag; 1998. p. 6974.
18. Criqui MH, Denenberg JO, Bergan J, Langer RD, Fronck A. Risk factors for chronic venous disease: The San Diego Population Study. *J Vasc Surg*. 2007;46:331–7.
19. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg*. 2002;36(3):520–5.
20. Broman K, Pannier-Fischer F, Stang A, Rabe E, Bock E, Jöckel KH. Lassen sich geschlechtsspezifische Unterschiede bei Venenerkrankungen durch Schwangerschaften und Hormoneinnahme erklären? *Gesundheitswesen*. 2004;66:170–4.
21. Jukkola TM, Mäkiäara LA, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka J. The effects of parity, oral contraceptive use and hormone replacement therapy on the incidence of varicose veins. *J Obstet Gynaecol*. 2006;26:448–451.
22. Bérard A, Kahn SR, Abenhaim L. Is hormone replacement therapy protective for venous ulcer of the lower limbs? *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2001;10(3):245–51.
23. Pedrinelli R, Dell’Omo G, Melillo E, Mariani M. Amlodipine, enalapril, and dependent leg edema in essential hypertension. *Hypertension*. 2000;35:621–5.
24. Robertson LA, Evans CJ, Lee AJ, Allan PL, Ruckley CV, Fowkes FG. Incidence and risk factors for venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(2):208–14.
25. Purwins S, Herberger K, Debus ES, Rustenbach SJ, Pelzer P, Rabe E, et al. Cost-of-illness of chronic leg ulcers in Germany. *Int Wound J*. 2010;7(2):97–102.

History

Submitted: 10.08.2023

Accepted after revision: 05.02.2024

Published online: 01.03.2024

Conflicts of Interests

No conflicts of interest exist.

ORCID

Anna-Lena Kraus

 <https://orcid.org/0009-0008-2452-3240>

Eberhard Rabe

 <https://orcid.org/0000-0002-2436-7697>

Correspondence address

Anna-Lena Kraus

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Sigmund-Freud-Str. 25

53105 Bonn

Germany

annaschroeder@web.de

3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Eberhard Rabe für die große Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit sowie für die Begutachtung. Er hat während meiner Facharztausbildung das Interesse an der Phlebologie geweckt.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Ehemann Robert bedanken, er hat mich in den letzten Jahren sehr darin bestärkt, die Arbeit fertigzustellen.