

Magisterarbeit

zur Erlangung des Titels Magistra Public Health (MPH)

im Ergänzungsstudiengang Bevölkerungsmedizin
und Gesundheitswesen (Public Health)
an der Medizinischen Hochschule Hannover

Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei 14- bis 17-jährigen Mädchen in Deutschland

aus dem Studienschwerpunkt
Epidemiologie

1. Gutachterin: Dr.med. Christa Scheidt-Nave, MPH
2. Gutachter: Prof. Dr. Siegfried Geyer

vorgelegt von
Dr. rer. nat. Bettina Rosner

Hannover, 21. Juli 2008

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1 Problemstellung.....	1
1.2 Ziel der Arbeit	2
2. Theoretischer Hintergrund	3
2.1 Orale hormonale Kontrazeptiva	3
2.2 Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	5
2.2.1 Venöse Thromboembolien	6
2.2.2 Hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle	7
2.2.3 Myokardinfarkte	8
2.3 Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Risikofaktoren	8
2.3.1 Blutdruck	9
2.3.2 Cholesterin	9
2.3.3 Serum-Triglyzeride	10
2.3.4 C-reaktives Protein.....	10
2.4 Nutzen von oralen Kontrazeptiva	12
3. Methoden.....	13
3.1 Studiendesign und Stichprobe	13
3.2 Erhebungsinstrumente	15
3.2.1 Schriftliche Befragung	15
3.2.2 Körperliche Untersuchungen und Tests.....	15
3.2.3 Computergestütztes ärztliches Interview (CAPI)	15
3.2.4 Labordiagnostische Untersuchungen.....	15
3.3 Operationalisierung der Variablen.....	16
3.3.1 Soziodemografische Merkmale	16
3.3.2 Anthropometrische Daten	16
3.3.3 Angaben zu verhaltensbedingten Risikofaktoren.....	17
3.3.4 Angaben zur Anwendung von oralen Kontrazeptiva.....	18
3.4 Bestimmung der Zielgrößen	19
3.4.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck.....	19
3.4.2 Cholesterin im Serum (Gesamtcholesterin, HDL-, Non-HDL- und LDL-Cholesterin).....	20
3.4.3 C-reaktives Protein im Serum	20
3.5 Verwendung von Referenzwerten.....	20
3.6 Statistische Auswertungen	21
3.6.1 Univariate Verfahren	22
3.6.2 Bivariate und multivariable Verfahren	22
4. Ergebnisse	25
4.1 Studienpopulation.....	25
4.2 Indikation und Anwendungsdauer bei oralen Kontrazeptiva.....	27
4.3 Zusammensetzung und Östrogengehalt der verwendeten oralen Kontrazeptiva	27
4.4 Prävalenz der Anwendung von oralen Kontrazeptiva	29
4.5 Verhaltensbedingte Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen	32

4.6	Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen hinsichtlich klinisch-chemischer Messparameter	35
4.7	Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, stratifiziert nach Rauchstatus	37
4.8	Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen hinsichtlich klinisch-chemischer Messparameter, stratifiziert nach Rauchstatus	41
4.9	Prävalenz von erhöhten Werten für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus	47
4.10	Bivariate Regressionsanalysen	49
4.10.1	Systolischer Blutdruck	49
4.10.2	Diastolischer Blutdruck	49
4.10.3	Gesamtcholesterin	52
4.10.4	Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin	52
4.10.5	HDL-Cholesterin	52
4.10.6	C-reaktives Protein im Serum	57
4.11	Allgemeines lineares Modell (General linear model, GLM)	60
4.11.1	Systolischer Blutdruck	60
4.11.2	Diastolischer Blutdruck	62
4.11.3	Gesamtcholesterin	64
4.11.4	Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin	64
4.11.5	HDL-Cholesterin	64
4.11.6	C-reaktives Protein	69
4.11.7	Zusammenfassung: Allgemeines lineares Modell	72
4.12	Multiple lineare Regressionsanalysen	72
4.12.1	Systolischer Blutdruck	72
4.12.2	Diastolischer Blutdruck	73
4.12.3	Gesamtcholesterin	76
4.12.4	Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin	76
4.12.5	HDL-Cholesterin	76
4.12.6	C-reaktives Protein	81
4.12.7	Zusammenfassung: Multiple lineare Regressionsanalysen	84
5.	Diskussion	85
5.1	Vergleich mit publizierten Studienergebnissen	85
5.1.1	Prävalenz der Anwendung oraler Kontrazeptiva	85
5.1.2	Anwendung oraler Kontrazeptiva und klinisch-chemische Zielgrößen	88
5.1.3	Effekt von Tabakkonsum auf den Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und klinisch-chemischen Zielgrößen	90
5.2	Methodische Stärken und Limitationen	92
5.3	Public-Health-Relevanz	93
5.4	Ausblick	96
6.	Zusammenfassung	98
	Literaturverzeichnis	99
	Anhang	111
A.1	Allgemeines lineares Modell	111
A.2	Multiple lineare Regressionsanalysen	119

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.	Beschreibung der Studienpopulation.....	26
Tabelle 2.	Indikation bei Anwendung oraler Kontrazeptiva und Anwendungsdauer.....	27
Tabelle 3.	Zusammensetzung und Östrogengehalt der verwendeten oralen Kontrazeptiva.....	28
Tabelle 4.	Prävalenz der Anwendung oraler Kontrazeptiva nach soziodemografischen Merkmalen.....	30
Tabelle 5.	Verhaltensbedingte Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen.....	33
Tabelle 6.	Mittelwerte für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen.....	36
Tabelle 7.	Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, stratifiziert nach Rauchstatus.....	39
Tabelle 8a.	Mittelwerte für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus (Aktuelles Rauchen ja/nein).....	43
Tabelle 8b.	Mittelwerte für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus (Tägliches Rauchen bzw. Nichtraucher).....	45
Tabelle 9.	Prävalenz von erhöhten klinisch-chemischen Messparametern bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus.....	48
Tabelle 10a.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable systolischer Blutdruck.....	50
Tabelle 10b.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable diastolischer Blutdruck.....	51
Tabelle 10c.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable Gesamtcholesterin.....	53
Tabelle 10d.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin.....	54
Tabelle 10e.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable LDL-Cholesterin.....	55
Tabelle 10f.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable HDL-Cholesterin.....	56
Tabelle 10g.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP).....	58
Tabelle 10h.	Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP) (ohne CRP>10mg/l).....	59
Tabelle 11a.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable systolischer Blutdruck.....	61
Tabelle 11b.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable diastolischer Blutdruck.....	63
Tabelle 11c.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable Gesamtcholesterin.....	65
Tabelle 11d.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin.....	66
Tabelle 11e.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable LDL-Cholesterin.....	67
Tabelle 11f.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable HDL-Cholesterin.....	68
Tabelle 11g.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP).....	70

Tabelle 11h.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP) (ohne CRP>10mg/l).....	71
Tabelle 12a.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable systolischer Blutdruck.....	74
Tabelle 12b.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable diastolischer Blutdruck.....	75
Tabelle 12c.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Gesamtcholesterin.....	77
Tabelle 12d.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin.	78
Tabelle 12e.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable LDL-Cholesterin.....	79
Tabelle 12f.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable HDL-Cholesterin	80
Tabelle 12g.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)	82
Tabelle 12h.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP) (ohne CRP>10mg/l).....	83
Anhang		
Tabelle 11a.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable systolischer Blutdruck (Modell 3).....	111
Tabelle 11b.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable diastolischer Blutdruck (Modell 3).....	112
Tabelle 11c.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable Gesamtcholesterin (Modell 3).....	113
Tabelle 11d.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin (Modell 3)	114
Tabelle 11e.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable LDL-Cholesterin (Modell 3).....	115
Tabelle 11f.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable HDL-Cholesterin (Modell 3)	116
Tabelle 11 g.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP) (Modell 3).....	117
Tabelle 11 h.	Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP) (ohne CRP>10mg/l).....	118
Tabelle 12a.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable systolischer Blutdruck (Modell 3).....	119
Tabelle 12b.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable diastolischer Blutdruck (Modell 3).....	120
Tabelle 12c.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Gesamtcholesterin (Modell 3).....	121
Tabelle 12d.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin (Modell 3)	122
Tabelle 12e.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable LDL-Cholesterin (Modell 3).....	123
Tabelle 12f.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable HDL-Cholesterin (Modell 3)	124
Tabelle 12g.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable CRP (In-CRP) (Modell 3)	125
Tabelle 12h.	Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable CRP (In-CRP) (ohne CRP>10mg/l) (Modell 3).....	126

Abkürzungsverzeichnis

AHA	American Heart Association
ANOVA	Analysis of Variance
ATC-Index	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMFSFJ	Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRP	C-reaktives Protein
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
EE	Ethinylestradiol
EOS	Erweiterte Oberschule
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GLM	General Linear Model
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	High Density Lipoprotein
ICD	International Classification of Diseases
KI	Konfidenzintervall
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
M-W-U-Test	Mann-Whitney-U-Test
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
P90	90. Perzentile
P97	97. Perzentile
POS	Polytechnische Oberschule
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
USDHHS	US Department of Health and Human Services
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1 Problemstellung

Orale hormonale Kontrazeptiva, umgangssprachlich auch mit dem Begriff „die Pille“ bezeichnet, werden seit ihrer Einführung in den 1960er Jahren weltweit zur Empfängnisverhütung verwendet. Auch in Deutschland sind orale Kontrazeptiva ein beliebtes Mittel zur Verhütung ungewollter Schwangerschaften. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) gab 2004 an, dass in Deutschland von den insgesamt 17,2 Millionen Frauen im reproduktionsfähigen Alter zwischen 14 und 44 Jahren 38,5 Prozent, also 6,6 Millionen, orale Kontrazeptiva verwenden. Von den 2,8 Millionen Frauen im Alter von 14 bis 19 Jahren verwenden 55 Prozent (1,5 Millionen) orale Kontrazeptiva (DGGG 2004). In Studien der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) zum Verhütungsverhalten Erwachsener im Alter zwischen 20 und 44 Jahren gaben 48,8 bzw. 54 Prozent der befragten Frauen an, die Pille einzunehmen (Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (BMFSFJ) 2001, BZgA 2007). Die Prävalenz der Pillenanwendung war bei jüngeren Frauen (20- bis 29-Jährige) mit 72 Prozent deutlich höher als bei älteren Frauen (30- bis 44-Jährige), von denen 44 Prozent angaben, mit der Pille zu verhüten (BZgA 2007).

Besonders für Jugendliche werden hormonale Kontrazeptiva als Verhütungsmaßnahme empfohlen, weil sie im Vergleich zu anderen Methoden als sehr zuverlässig gelten. Zusätzlich wirkt sich die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva bei Jugendlichen oft günstig auf Menstruationsbeschwerden wie Dysmenorrhoe oder unregelmäßige Menstruationszyklen, Akne und andere Beschwerden aus. Die Anwendung oraler Kontrazeptiva hat aber auch gesundheitliche Risiken. In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte bei erwachsenen Frauen ein Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen wie venösen Thromboembolien, ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfällen oder Myokardinfarkten aufgezeigt werden (Croft & Hannaford 1989; WHO 1995A, 1995B; Bloemenkamp et al. 1995; WHO 1996A; WHO 1996B; Petitti et al. 1996; WHO 1997). Das Erkrankungsrisiko ist bei Frauen, die andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, z.B. Übergewicht, Bluthochdruck und vor allem Tabakkonsum aufweisen, zusätzlich erhöht (WHO 1998; Farley et al. 1998; Chasan-Taber & Stampfer 1998; Tanis et al. 2001; Pomp et al. 2007).

Bestimmte klinisch-chemische Messparameter wie Blutdruck, Serum-Cholesterin und C-reaktives Protein (CRP) im Serum sind etablierte und gut untersuchte Risikofaktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. Die Anwendung oraler Kontrazeptiva geht bei erwachsenen Frauen häufig mit Veränderungen dieser Parameter einher, wodurch sich das kardiovaskuläre Risiko erhöhen könnte (Fuchs

et al. 1995; Kuhl & Taubert 1996; Cardoso et al. 1997; Dreon et al. 2003; Raitakari et al. 2005).

Aufgrund der bisherigen Ergebnisse aus Studien bei Erwachsenen kann vermutet werden, dass orale Kontrazeptiva bei Jugendlichen ebenfalls einen eher ungünstigen Effekt auf Blutdruck, Serum-Lipide, C-reaktives Protein und andere Parameter haben und so möglicherweise längerfristig das Risiko für das Auftreten einer Herz-Kreislaufkrankung erhöhen. Weiterhin besteht auch bei Jugendlichen ein positiver Zusammenhang zwischen der Anwendung von oralen Kontrazeptiva und Tabakkonsum (Webber et al. 1982; Raitakari et al. 1994; Paulus et al. 2000; Nawrot et al. 2003). Dies könnte sich zusätzlich negativ auf das kardiovaskuläre Risiko auswirken, da Tabakkonsum ebenfalls einen ungünstigen Einfluss auf das Serum-Lipidprofil und Serum-CRP-Konzentrationen hat. Es gibt bisher wenige Untersuchungen, die die Zusammenhänge zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva, Tabakkonsum und klinisch-chemischen kardiovaskulären Risikofaktoren bei Jugendlichen analysiert haben.

1.2 Ziel der Arbeit

Anhand von Daten aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) in Deutschland wurde die Fragestellung untersucht, ob bei 14- bis 17-jährigen Mädchen ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von oralen hormonalen Kontrazeptiva und Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen besteht. Als Zielgrößen wurden klinisch-chemische Messparameter betrachtet, von denen aus der Literatur bekannt war, dass sie durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva beeinflusst werden können (Blutdruck, Serum-Gesamtcholesterin, HDL-, Non-HDL- bzw. LDL-Cholesterin und C-reaktives Protein). Zusätzlich wurde der Effekt von Tabakkonsum auf den Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren analysiert. Andere Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen, speziell Übergewicht, Alkoholkonsum, körperliche Inaktivität sowie soziodemografische Rahmenbedingungen, wurden bei der Untersuchung berücksichtigt.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Orale hormonale Kontrazeptiva

Als hormonale Kontrazeptiva werden Präparate zur Empfängnisverhütung bezeichnet, die eine Kombination aus den Steroidhormonen Östrogen und Gestagen oder nur Gestagene („Minipille“) enthalten. Diese Präparate werden im anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Index mit dem Code G03A „Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung“ klassifiziert. Je nach Darreichungsform können orale, parenterale, transdermale, subkutane und vaginale hormonale Kontrazeptiva unterschieden werden. Am häufigsten werden derzeit orale Kombinationspräparate verwendet (die klassische „Pille“). Diese Medikamente müssen täglich eingenommen werden. Dadurch können Einnahmefehler entstehen, die unter Umständen zu einer unerwünschten Schwangerschaft führen können. Es wurden daher auch Präparate auf den Markt gebracht, die die tägliche Einnahme einer Tablette unnötig machen, zum Beispiel die Dreimonatsspritze (Depotgestagene), Verhütungspflaster (z.B. Evra®), Verhütungsstäbchen (subkutanes Gestagenimplantat, z.B. Implanon®) und vaginale Verhütungsringe (z.B. Nuva-Ring®). Nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder bei Verdacht auf Einnahmefehler besteht die Möglichkeit, ein Interzeptionspräparat („Pille danach“, Notfallkontrazeption) einzunehmen, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich ausschließlich auf orale Kontrazeptiva, also auf die Präparate, die umgangssprachlich als „die Pille“ bezeichnet werden. Das erste orale Kontrazeptivum wurde 1960 in den USA zugelassen und kam unter dem Namen Enovid® auf den Markt. In Europa wurde das erste orale Kontrazeptivum (Anovlar®) von der Firma Schering vertrieben und war in Deutschland seit 1961 erhältlich.

Kombinationspräparate, die Östrogene und Gestagene enthalten (ATC Code G03AA und G03AB), werden derzeit am häufigsten verordnet. Ihr Marktanteil beträgt in Deutschland etwa 60 bis 70 Prozent (Keck 2003). Anstelle der natürlichen Östrogene wie Östradiol, Östron oder Östriol wird in hormonalen Kontrazeptiva fast ausschließlich das synthetische Steroid Ethinylestradiol eingesetzt, da dieses nach der Resorption im Dünndarm weniger schnell enzymatisch inaktiviert wird. Die Wirkung von Ethinylestradiol unterscheidet sich nicht von der des Östradiols (Keck 2003). Die in den Kombinationspräparaten verwendeten Gestagene lassen sich in drei Gruppen einteilen: Pregnane leiten sich vom 17α -Hydroxyprogesteron (Beispiel: Chlormadinonacetat) ab, Gonane vom 19-Nortestosteron (Beispiele: Desogestrel, Levonorgestrel, Dienogest). Drospirenon ist ein Derivat vom 17α -Spironolacton. Basierend auf der Reihenfolge ihrer Zulassung werden die Gonane als Gestagene

der ersten (z.B. Norethisteron), zweiten (z.B. Levonorgestrel) oder dritten Generation (z.B. Desogestrel) bezeichnet (Schmidt-Matthiesen & Wallwiener 2005).

Die ersten Kombinationspräparate enthielten vergleichsweise hohe Östrogendosen (150 µg Mestranol bzw. Ethinylestradiol (EE)). Später wurden orale Kontrazeptiva entwickelt, die 50 µg EE oder weniger enthielten. Niedrigdosierte Kombinationspräparate, sogenannte Mikropillen, enthalten 35, 30 oder 20 µg EE. Je nachdem, ob bei den Kombinationspräparaten die Östrogen- und Gestagendosen im Verlauf des monatlichen Einnahmezyklus konstant bleiben oder verändert werden, unterscheidet man Einphasen- und Stufenpräparate (zwei- oder dreistufig). Bei Einphasenpräparaten bleibt die Dosierung der Östrogene und Gestagene über den Einnahmezyklus gleich (ATC-Code G03AA: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen). Zwei- oder dreistufige Kombinationspräparate enthalten Östrogene und Gestagene in zwei bzw. drei verschiedenen Dosen. Als Sequenzpräparate werden dagegen solche Präparate bezeichnet, die in der ersten Phase nur Östrogen und in der zweiten Phase Östrogene und Gestagene enthalten. Im ATC-Index werden die Sequenzpräparate, aber auch die Stufenpräparate unter dem Code G03AB (Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate) zusammengefasst. Die so genannten Minipillen gehören nicht zu den Kombinationspräparaten, denn sie enthalten ausschließlich Gestagene (ATC Code G03AC).

Die verschiedenen Pillenpräparate werden in bestimmten Einnahmezyklen eingenommen. Neuverordnete Kombinationspräparate werden beginnend mit dem ersten Tag des neuen Zyklus, also dem ersten Tag der Menstruationsblutung, über 21 Tage in 24-Stunden-Intervallen eingenommen. Nach einer siebentägigen Einnahmepause beginnt der nächste Zyklus. Bei bestimmten Indikationen können Kombinationspräparate aber auch im Langzyklus eingenommen werden. Hierbei wird das Präparat über mehrere Zyklen hintereinander eingenommen, bevor eine siebentätige Pause eingelegt wird. Bei einer Langzeiteinnahme wird das Präparat über Jahre ohne Pause eingenommen.

Die Zuverlässigkeit oraler Kontrazeptiva ist vergleichsweise hoch. Sie wird durch den Pearl-Index angegeben. Dieser misst bei den verschiedenen Verhütungsmethoden die Anzahl der ungewollten Schwangerschaften pro 100 Frauenjahre, also das Versagen der jeweiligen Methode. Der Pearl-Index beträgt für monophasische Kombinationspräparate und Stufenpräparate 0,1 bis 1,0, für Sequenzpräparate 0,2 bis 1,4 und für Minipillen 0,5 bis 3,0 (Schmidt-Matthiesen & Wallwiener 2005).

Hormonale Kontrazeptiva greifen über vielfältige Mechanismen in die physiologischen Abläufe von Eizellreifung und Ovulation ein, die über den neuroendokrinen Regelkreis von Hypothalamus, Hypophyse und Ovar gesteuert werden. Kom-

binationspräparate stören die Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) aus dem Hypothalamus und vermindern die Sekretion von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) aus dem Hypophysenvorderlappen. Außerdem beeinträchtigen sie direkt die Steroidsynthese und die Follikelreifung im Ovar. Durch die additive Wirkung von Ethinylestradiol und einem Gestagen kommt es zum Ausbleiben des mitzyklischen LH-Peaks und zur Hemmung der Ovulation (Kuhl & Taubert 1996; Schmidt-Matthiesen & Wallwiener 2005). Kombinationspräparate werden daher häufig auch als Ovulationshemmer bezeichnet. Grundsätzlich kann die Ovulation durch Ethinylestradiol gehemmt werden. Dafür wären aber tägliche Dosen von mehr als 50 µg nötig. Für die ovulationshemmende Wirkung moderner Pillen mit niedrigerer Ethinylestradioldosierung ist daher vor allem das Gestagen verantwortlich. Die Östrogenkomponente spielt bei der Zykluskontrolle, also der Verhinderung von Zwischenblutungen, eine Rolle. Hormonale Kontrazeptiva haben eine Reihe empfangnisverhütender peripherer Wirkungen, für die wiederum hauptsächlich die Gestagenkomponente verantwortlich ist. Sie bewirken eine Reduktion der Produktion des Zervixschleims und erhöhen dessen Viskosität, so dass die Penetration der Spermien erschwert wird. Am Endometrium hemmen sie die östrogeninduzierte Proliferation und verursachen eine verfrüht einsetzende sekretorische Transformation. Hierdurch würde die Implantation des Embryos verhindert werden, falls es trotz Einnahme des Präparates zu Ovulation und Fertilisation gekommen sein sollte. Weiterhin haben hormonale Kontrazeptiva einen Effekt auf die Zusammensetzung des Tubensekrets sowie auf die Tubenmobilität und stören dadurch den Eitransport. Durch die Vielzahl der Wirkmechanismen kann der Eintritt einer Schwangerschaft auch bei Nichthemmung der Ovulation immer noch zuverlässig verhindert werden (Kuhl & Taubert 1996; Keck 2003).

2.2 Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Erkrankungen

Bereits Mitte der 1960er Jahre wurde erkannt, dass zwischen der Anwendung von oralen Kontrazeptiva und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen ein Zusammenhang besteht. Epidemiologische Studien zeigten, dass sich das Risiko, eine venöse Thromboembolie, einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, bei Anwendung oraler Kontrazeptiva erhöht (Croft & Hannaford 1989; WHO 1995A, 1995B; Bloemenkamp et al. 1995; WHO 1996A; WHO 1996B; Petitti et al. 1996; WHO 1997). Das absolute Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei Anwendung oraler Kontrazeptiva ist bei Frauen unter 35 Jahren, die nicht rauchen und keine Risikofaktoren wie Hypertonie, Übergewicht oder Diabetes mellitus aufweisen, dennoch als gering einzuschätzen, da die Inzidenzraten unter Frauen im reproduktionsfähigen Alter niedrig sind (WHO 1998).

2.2.1 Venöse Thromboembolien

Der Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten venöser Thromboembolien, insbesondere tiefer Beinvenenthrombosen und Lungenembolien, wurde vor allem auf das in den Kontrazeptiva enthaltene Hormon Östrogen bzw. die synthetische Verbindung Ethinylestradiol (EE) zurückgeführt. Ethinylestradiol verursacht Veränderungen der Plasmakonzentration verschiedener Gerinnungs- und Fibrinolysefaktoren und damit eine Zunahme der Blutgerinnungsaktivität. Dadurch kann ein erhöhtes Thromboserisiko bestehen (Kuhl & Taubert 1996; Rosendaal et al. 2002). Die Risiken konnten mit einer Reduzierung des Östrogengehaltes der Kontrazeptiva von 150 µg EE auf weniger als 50 µg EE vermindert werden (Chasan-Taber & Stamper 1998). In einer Kohortenstudie konnte eine Dosis-Wirkungsbeziehung demonstriert werden. Das relative Risiko einer venösen Thromboembolie war bei Anwendung von oralen Kontrazeptiva mit mehr als 50 µg EE etwa dreimal höher als bei Präparaten, die weniger als 50 µg EE enthielten (Gerstman et al. 1991).

Die meisten heute gängigen oralen Kontrazeptiva enthalten nur noch 35 µg EE oder weniger. Im Vergleich zu Nichtanwenderinnen haben Frauen, die niedrigdosierte orale Kontrazeptiva einnehmen, ein etwa zwei- bis sechsfach höheres Risiko, eine Venenthrombose zu erleiden, vor allem im ersten Jahr der Anwendung (WHO 1995A; Farmer & Preston 1995, Herings et al. 1999; Rosendaal et al. 2002). Auch die Gestagen-Komponente der oralen Kontrazeptiva wurde mit einem erhöhten Thromboserisiko in Zusammenhang gebracht. Gestagene der dritten Generation, z.B. Desogestrel, waren in einigen Studien mit einem etwa zweifach höheren Thromboembolierisiko behaftet als Gestagene der ersten oder zweiten Generation, z.B. Levonorgestrel (WHO 1995B; Jick et al; 1995, Kemmeren et al. 2001). Das absolute Risiko einer Thromboembolie bei Anwendung oraler Kontrazeptiva ist bei Frauen unter 40 Jahren aber gering. In verschiedenen Studien werden Inzidenzraten zwischen ein und drei Fällen pro 10.000 Frauenjahre angegeben (Vandenbroucke et al. 1994; Jick et al. 2000; Gomes & Deitcher 2004). Inzidenzraten bei Nichtanwenderinnen liegen zwischen 0,3 und 0,9 pro 10.000 Frauenjahre (Vandenbroucke et al. 1994; Schwingl & Shelton 1997; Farley et al. 1998). Im Vergleich dazu liegt die Inzidenzrate für venöse Thromboembolien während der Schwangerschaft bei etwa 8,5 pro 10.000 Frauenjahre (Simpson et al. 2001). Die Gesamtmortalität bei spontanen venösen Thromboembolien beträgt in Deutschland bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter 0,5 pro 100.000 Frauenjahre. Es wird geschätzt, dass sie sich durch die Anwendung oraler Kontrazeptiva etwa verdoppelt (Kuhl & Taubert 1996). Frauen, die unter einer erblichen Gerinnungsstörung leiden, z.B. einer Faktor V Leiden-Mutation, haben ein erhöhtes Thromboserisiko, das sich bei Anwendung oraler Kontrazeptiva zusätzlich um mehr als das 35-fache erhöht (Vandenbroucke et al. 1994; Bloemenkamp et al. 1995; Gomes & Deitcher 2004).

Verschiedene Studien zeigten, dass Rauchen das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie nicht zusätzlich erhöht, da Rauchen hauptsächlich das arterielle Gefäßsystem beeinflusst (Lawson et al. 1977; WHO 1995A; WHO 1998; Lidegaard 1999). Im Gegensatz dazu wurde in einer bevölkerungsbezogenen Fall-Kontroll-Studie, die zwischen 1999 und 2004 in den Niederlanden durchgeführt wurde, bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva eine zusätzliche, etwa zweifache Erhöhung des venösen Thromboembolierisikos durch Rauchen festgestellt (Pomp et al. 2007).

2.2.2 Hämorrhagische und ischämische Schlaganfälle

Orale Kontrazeptiva werden mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko in Zusammenhang gebracht (WHO 1996A; WHO 1996B; Gillum et al. 2000; Diedrich et al. 2007). Dabei ist zu beachten, dass frühe Studien zu diesem Thema mit Kombinationspräparaten durchgeführt wurden, deren Östrogen- und Gestagengehalt höher war als bei den heute verwendeten Präparaten. Ob bei Einnahme niedrigdosierter (weniger als 50 µg EE) Präparate ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle besteht, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Petitti et al. 1996; WHO 1996A; WHO 1996B; WHO 1998; Schwartz et al. 1998; Gillum et al. 2000; Chan et al. 2004). Das Alter, Bluthochdruck, Rauchen und andere Risikofaktoren spielen vermutlich beim Auftreten von Schlaganfällen eine größere Rolle als die Anwendung oraler Kontrazeptiva (Burkman et al. 2004). Mehrere Studien zeigten keine oder eine geringe statistisch signifikante Assoziation zwischen der Anwendung von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva und dem Auftreten von Schlaganfällen (Petitti et al. 1996; Schwartz et al. 1998; Pymar et al. 2001). Dabei wird zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen unterschieden.

Für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen wurde in einer WHO-Fall-Kontroll-Studie bei Frauen in Europa ein Odds Ratio von drei bestimmt. In Bezug auf niedrigdosierte Präparate wurde kein statistisch bedeutsames Odds Ratio für das Auftreten von ischämischen Schlaganfällen gefunden (WHO 1996A). Zu ähnlichen Ergebnissen führten auch eine Fall-Kontroll-Studie in Kalifornien (Petitti et al. 1996) und die gepoolte Analyse von zwei US-amerikanischen Studien (Schwartz et al. 1998). Im Gegensatz dazu zeigten Metaanalysen mehrerer Studien ein signifikantes, etwa zweifach erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall bei Anwenderinnen von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva (Gillum et al. 2000; Chan et al. 2004).

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von hämorrhagischen Schlaganfällen und der Anwendung von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva wurde bei Frauen unter 35 Jahren nicht beobachtet (WHO 1996B, Schwartz et al. 1998; Chan et al.

2004). Das attributable Risiko für alle Arten von Schlaganfällen wird bei der Anwendung von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva auf zwei pro 100.000 Frauenjahre geschätzt (WHO 1996B).

2.2.3 Myokardinfarkte

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass zwischen niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva und Myokardinfarkten bei Nichtraucherinnen unter 35 Jahren kein Zusammenhang besteht (Croft & Hannaford 1989; WHO 1997; Sidney et al. 1998; Dunn et al. 1999). In zwei Metaanalysen wurde ein um den Faktor zwei erhöhtes Myokardinfarktrisiko bei Anwenderinnen von niedrigdosierten oralen Kontrazeptiva berichtet. Das Risiko war bei Anwendung von oralen Kontrazeptiva der dritten Generation (mit Gestagen Desogestrel oder Gestoden) niedriger als bei denen der zweiten Generation (mit Gestagen Levonorgestrel oder Norgestrel) (Khader et al. 2003; Baillargeon et al. 2005). Der Verdacht, dass orale Kontrazeptiva an der Entwicklung einer Atherosklerose beteiligt sind, konnte nicht erhärtet werden. Es scheint sogar so zu sein, dass das Ethinylestradiol bezüglich der Bildung von Atherosklerose protektiv wirkt. Die Erhöhung des Myokardinfarktrisikos durch orale Kontrazeptiva lässt sich wahrscheinlich eher auf Veränderungen der Gerinnungseigenschaften des Blutes zurück führen (Kuhl & Taubert 1996).

Tabakkonsum ist ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines Myokardinfarkts. In Kombination mit oralen Kontrazeptiva erhöht Rauchen das Risiko für einen Myokardinfarkt um das 30-fache, Rauchen allein erhöht das Risiko drei- bis elffach (Croft & Hannaford. 1989, Rosenberg et al. 1990; WHO 1997; Burkman et al. 2004). Auch das Alter spielt für das Herzinfarktrisiko eine wichtige Rolle. Das Auftreten eines Myokardinfarktes ist bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter sehr selten. Die Inzidenzrate von tödlich verlaufenden Herzinfarkten liegt bei Frauen unter 30 Jahren bei etwa 0,5 pro 100.000 Frauenjahre (Kuhl & Taubert 1996). Das attributable Risiko für einen Myokardinfarkt bei Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde bei Nichtraucherinnen unter 35 Jahre auf drei pro 1.000.000 Frauenjahre geschätzt. Bei Raucherinnen unter 35 Jahre, die orale Kontrazeptiva verwendeten, lag das attributable Risiko mit 35 pro 1.000.000 Frauenjahre deutlich höher (WHO 1997).

2.3 Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Anwendung oraler Kontrazeptiva lässt sich möglicherweise auch auf Veränderungen verschiedener physiologischer Parameter wie Blutdruck, Cholesterin (Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin), Serum-Triglyzeride und C-reaktives Protein zurück führen. Diese Zusammenhänge werden im Folgenden ausführlicher beschrieben.

2.3.1 Blutdruck

Bei Anwendung oraler Kontrazeptiva erhöht sich bei vielen Frauen der Blutdruck leicht. Der systolische Blutdruck steigt um etwa fünf mm Hg, der diastolische Blutdruck um zwei bis drei mm Hg (Kuhl & Taubert 1996; Cardoso et al. 1997). Für diesen Effekt wird vor allem die Ethinylestradiolkomponente der Kombinationspräparate verantwortlich gemacht. Die Gestagenkomponente kann den Effekt verstärken. Dagegen beeinflussen reine Gestagenpräparate den Blutdruck normalerweise nicht. Der genaue Mechanismus, der zur Erhöhung des Blutdrucks führt, ist nicht bekannt. Diskutiert werden zum Beispiel der Einfluss von vermehrt gebildetem Angiotensin II mit vasokonstriktorischer Wirkung, Veränderungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und des Natrium-Stoffwechsels (Kuhl & Taubert 1996). Bei jungen, gesunden Frauen ist der Blutdruckanstieg in den meisten Fällen wahrscheinlich nicht von klinischer Bedeutung. Es kann jedoch vorkommen, dass normotensive Frauen bei Anwendung oraler Kontrazeptiva einen Hypertonus entwickeln (Cardoso et al. 1997). Das relative Risiko einer Hypertonie wird durch orale Kontrazeptiva etwa verdoppelt. Der Blutdruckanstieg ist im Allgemeinen nach Absetzen der Präparate reversibel. Andere Risikofaktoren, die zu Hypertonie führen können, sind Rauchen, Diabetes, Hyperlipidämie, Adipositas, Alter (über 35 Jahre) und Stress. Bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, wird eine regelmäßige Kontrolle des Blutdrucks empfohlen (Kuhl & Taubert 1996).

2.3.2 Cholesterin

Durch die Anwendung oraler Kontrazeptiva wird der Lipidstoffwechsel beeinflusst. Hierdurch verändern sich auch die Serumkonzentrationen von Low Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, High Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Gesamtcholesterin. Ethinylestradiol verstärkt die Entfernung von Low Density-Lipoprotein aus der Blutbahn und erhöht die Konzentration von High Density-Lipoprotein. Das führt zu einer Anhebung des HDL/LDL-Quotienten und wirkt sich daher vermutlich eher günstig auf das kardiovaskuläre Risiko aus. Gestagene, die vom Nortestosteron abgeleitet sind, das heißt androgen-basierte Gestagene, wirken antagonistisch und verursachen ihrerseits einen Anstieg des LDL-Cholesterins. Dies wird hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos als ungünstig bewertet. Der Gesamteffekt des oralen Kontrazeptivums ist also von der Östrogen-Gestagen-Zusammensetzung abhängig (Kuhl & Taubert 1996; Schmidt-Matthiesen & Wallwiener 2005). Ein wesentlicher Grund für die Entwicklung neuer Gestagenpräparate war der Verdacht, dass die ungünstige Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch androgen-basierte Gestagene die Entstehung einer Atherosklerose fördert (Kuhl & Taubert 1996). Orale Kontrazeptiva haben aber anscheinend keine atherogenen Effekte. Ethinylestradiol verhindert sogar den Einbau von Cholesterin in die Arterienwände. Aufgrund seiner chemischen Struktur

wirkt es als Fänger freier Sauerstoffradikale in der Intima der Arterien und verhindert dadurch die Oxidation von low density-Lipoproteinen, die dazu führen würde, dass die Lipoproteine nicht mehr über die Leber eliminiert werden können und in der Gefäßwand akkumulieren. Gestagene haben keinen Einfluss auf die Oxidation der low density-Lipoproteine und beeinträchtigen den protektiven Effekt des Ethinylestradiols nicht. Tabakkonsum ist ebenfalls mit Veränderungen des Lipidprofils assoziiert. Rauchen bewirkt einen Anstieg des LDL- sowie des Gesamtcholesterins und vermindert das HDL-Cholesterin (Kuhl & Taubert 1996, Diedrich et al. 2007). Die eher günstigen Effekte von oralen Kontrazeptiva auf die HDL-Cholesterinwerte werden durch Rauchen vermutlich negativ beeinflusst.

2.3.3 Serum-Triglyzeride

Die Konzentration der Serum-Triglyzeride wird durch orale Kontrazeptiva erhöht, wofür wiederum das Ethinylestradiol verantwortlich gemacht wird. Erhöhte Triglyzeridwerte gelten als Risikofaktor für koronare Gefäßerkrankungen, z.B. für einen Myokardinfarkt. Da durch das Ethinylestradiol aber gleichzeitig das Risiko der Oxidation der Lipoproteine in der Intima der Arterien vermindert wird, ist fraglich, ob der Triglyzeridanstieg von klinischer Bedeutung ist (Kuhl & Taubert 1996).

2.3.4 C-reaktives Protein

C-reaktives Protein (CRP) ist ein sehr gut untersuchter Serummarker für akute entzündliche Prozesse, z.B. eine Infektion. Es wird in der Leber unter Einfluss von Interleukin-6 gebildet. Bei einer akuten Entzündung kann die Serumkonzentration von CRP bis auf das 1000-fache des normalen Wertes ansteigen (Gabay & Kushner 1999). Seit den 1990er Jahren gilt moderat erhöhtes CRP aber auch als ein Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Danesh et al. 1998; Ridker et al. 1998; Ridker et al. 2003; Ridker et al. 2005; Wilson et al. 2006; de Ferranti & Rifai 2007). Dies wird als biologisch plausibel angesehen, da Entzündungsprozesse bei der Entstehung von Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen (Ross 1999; Koenig et al. 2003).

In Fall-Kontroll-Studien und in prospektiven Studien konnte eine Assoziation zwischen der Serumkonzentration von C-reaktivem Protein und dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gezeigt werden (Ridker et al. 1998; Rost et al. 2001; Fatterman & Lemberg 2002; Ridker et al. 2003; Pearson et al. 2003). Die American Heart Association (AHA) und die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) empfehlen für Erwachsene die folgende Einteilung in Risikogruppen nach durchschnittlicher CRP-Konzentration: Niedriges relatives Risiko bei <1 mg/Liter; durchschnittliches relatives Risiko bei 1,0 bis 3,0 mg/Liter; hohes relatives Risiko bei >3,0 mg/Liter (Pearson et al. 2003). Jede Risikogruppe entspricht etwa einem Drittel der Bevölkerung. Das relative Risiko für das Auftreten von kardiovaskuläre

Erkrankungen liegt bei Personen im obersten Drittel etwa zweifach höher als bei Personen im untersten Drittel (Pai et al. 2004).

Die Serumkonzentration von C-reaktivem Protein wird bei Erwachsenen durch verschiedene Parameter beeinflusst. Wesentliche Rollen spielen die Anwendung oraler Kontrazeptiva, Rauchen, der Body-Mass-Index und das Alter. In einer Studie mit jungen finnischen Erwachsenen im Alter zwischen 24 und 39 Jahren wurde für Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva einnahmen, ein mittlerer CRP-Wert von etwa 1,4 mg/Liter bestimmt. Frauen, die orale Kontrazeptiva anwendeten, wiesen einen mittleren CRP-Wert von ungefähr 3,7 mg/Liter auf. Etwa 35 Prozent der Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva, aber nur 10 Prozent der Nichtanwenderinnen hatten CRP-Werte über 3,0 mg/Liter und damit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Raitakari et al. 2005). Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von oralen Kontrazeptiva und dem Auftreten von erhöhten CRP-Werten wurde auch in einer anderen Studie unter erwachsenen Frauen beobachtet (Dreon et al. 2003). Rauchen ist ebenfalls mit einer erhöhten CRP-Serumkonzentration assoziiert. Im National Health and Examination Survey (NHANES) III wurde mit zunehmendem Zigarettenkonsum ein Anstieg des Odds Ratios für erhöhte CRP-Werte beobachtet (Bazzano et al. 2003).

Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde in verschiedenen Studien die CRP-Serumkonzentration untersucht. Da bei ihnen häufig Werte von unter 1 mg/Liter beobachtet werden, war eine genaue Bestimmung der Messwerte in diesem Bereich erst nach der Entwicklung von sogenannten „high sensitivity“-Tests möglich (Roberts et al. 2000; Roberts 2004). Bei US-amerikanischen Kindern und Jugendlichen zwischen drei und 19 Jahren lag die Spannweite der CRP-Werte zwischen 0,1 und 90,8 mg/Liter. Der Mittelwert betrug 1,6 mg/Liter, das geometrische Mittel 0,5 mg/Liter und der Median 0,4 mg/Liter (Ford et al. 2003). Bei Jungen wurde ein Median von 0,3 mg/Liter, bei Mädchen von 0,4 mg/Liter gefunden. In einer finnischen Studie wurde für drei- bis 18-jährige Jungen ein Median von 0,19 mg/Liter (geometrisches Mittel 0,25 mg/Liter) und für Mädchen, unter Ausschluss derjenigen, die orale Kontrazeptiva anwendeten, ein Median von 0,29 mg/Liter (geometrischer Mittelwert: 0,29 mg/Liter) bestimmt (Juonala et al. 2006).

Bei Kindern und Jugendlichen hat der Body-Mass-Index einen bedeutenden Einfluss auf die CRP-Serumkonzentration (Ford et al. 2001; Lambert et al. 2004; Juonala et al. 2006). Weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass erhöhte CRP-Serumkonzentrationen und Übergewicht assoziiert seien (Visser et al. 2001) bzw. dass Adipositas die wichtigste Determinante für eine erhöhte CRP-Serumkonzentration sei (Cook et al. 2000). Jugendliche Raucher und Nichtraucher unterschieden sich bezüglich der CRP-Serumkonzentration nicht (Zieske et al. 2005).

Ein Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf die CRP-Serumkonzentrationen bei Jugendlichen wurde von Juonala et al. (2006) beobachtet. Erste Ergebnisse der KiGGS Studie in Deutschland zeigten, dass die Serumkonzentration von C-reaktivem Protein bei Mädchen zwischen 14 und 17 Jahren mit dem Alter zunahm. Bei 16- und 17-jährigen Mädchen war sie signifikant höher als bei gleichaltrigen Jungen. Da in der Altersgruppe der 14- bis 17-Jährigen etwa 25% der Mädchen angaben, orale Kontrazeptiva einzunehmen, könnte vermutet werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und erhöhten CRP-Serumkonzentrationen besteht (Thierfelder et al. 2007).

Erhöhte CRP-Serumkonzentrationen werden schon bei jungen Menschen mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose in Verbindung gebracht (Järvisalo et al. 2002; Zieske et al. 2005). Erhöhte CRP-Werte bei Kindern waren in einer Untersuchung von Järvisalo et al. (2002) mit einer verminderten vasodilatorischen Funktion des Endothels in den Armarterien und mit einer Zunahme der Intima Media-Dicke der Arteria carotis assoziiert. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass das C-reaktive Protein bereits im Kindesalter eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose spielt (Järvisalo et al. 2002). Von Juonala et al. konnte eine schwache, aber signifikante Assoziation zwischen der CRP-Serumkonzentration im Kindes- und im Erwachsenenalter gezeigt werden, die unabhängig von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren war (Juonala et al. 2006).

2.4 Nutzen von oralen Kontrazeptiva

Die Anwendung oraler Kontrazeptiva ist nicht nur mit einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden, sondern auch mit einer Verminderung des Risikos für bestimmte Beschwerden und Erkrankungen. Besonders bei Jugendlichen werden orale Kontrazeptiva daher nicht ausschließlich zur Empfängnisverhütung verschrieben, sondern auch bei anderen Indikationen wie unregelmäßige Menstruationszyklen, starke Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), Zwischenblutungen oder Akne (Van Hooff et al. 1998; Burkman et al. 2004; Ornstein & Fisher 2006). Auch gilt als unumstritten, dass orale Kontrazeptiva das Risiko für gutartige Brust-erkrankungen und bestimmte Neoplasien, z.B. Endometriumkarzinom, Ovarialkarzinom, senken (The Cancer and Steroid Hormone Study 1987A, 1987B; Kuhl & Taubert 1996; Dayal & Barnhart 2001; Burkman et al. 2004; Hannaford et al. 2007).

3. Methoden

Um der Frage nachzugehen, ob es bei 14- bis 17-jährigen Mädchen einen Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen gibt, wurden Daten aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) analysiert. Einer deskriptiven statistischen Analyse der Daten folgen in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse von Untersuchungen zum Zusammenhang der Zielvariablen: Blutdruck, Serumlipide (Gesamtcholesterin, Non-HDL-, LDL- und HDL-Cholesterin) und C-reaktives Protein und den erklärenden Variablen: Einnahme eines oralen Kontrazeptivums, Rauchen, Übergewicht/Adipositas, körperliche Inaktivität und Alkoholkonsum mittels Regressions- bzw. Varianzanalysen. Der Einfluss des oralen Kontrazeptivums und der zusätzliche Effekt des Tabakkonsums auf die Zielgrößen standen dabei im Vordergrund der Analysen.

3.1 Studiendesign und Stichprobe

Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) wurde von Mai 2003 bis Mai 2006 vom Robert Koch-Institut durchgeführt. Der KiGGS ist eine Querschnittsstudie, die bundesweit repräsentative Informationen über den Gesundheitsstatus von Kindern und Jugendlichen liefert. Zielpopulation waren die in der Bundesrepublik Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren, die mit Hauptwohnsitz in Einwohnermelderegistern gemeldet waren. Insgesamt wurden 17.641 Kinder und Jugendliche aus 167 Orten der Bundesrepublik Deutschland untersucht (Kurth 2007). Das Untersuchungsprogramm war nach Altersgruppen differenziert (0-2, 3-6, 7-10, 11-13, 14-17 Jahre) und bestand aus einer schriftlichen Befragung der Eltern sowie der Kinder und Jugendlichen ab einem Alter von elf Jahren, aus medizinischen Untersuchungen und Tests, einem computergestützten ärztlichen Elterninterview (computer assisted physician interview, CAPI) sowie der Sammlung von Blut- und Urinproben für Laboruntersuchungen. Die Responserate lag bei 66,6% (Kamtsiuris et al. 2007B). Der Kern-Survey erfasste wichtige gesundheitsrelevante Indikatoren zur Prävalenz von Risikofaktoren, Krankheiten, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sowie gesundheitsrelevanten Verhaltensweisen und Lebensbedingungen. Er wurde durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und das Robert Koch-Institut (RKI) finanziert (Kurth 2007).

Das Stichprobendesign beruhte auf einer zweistufig geschichteten Zufallsauswahl („stratified multi-stage probability sample“) (Kamtsiuris et al. 2007B). Auf der ersten Stufe wurden die Untersuchungsorte aus der Gesamtmenge der Gemeinden in

Deutschland nach einem speziellen Schichtungsverfahren zufällig ausgewählt. Auf der zweiten Stufe wurden die individuellen Teilnehmer über die Einwohnermelderegister der ausgewählten Gemeinden in einem Zufallsverfahren gezogen (Kamtsiuris et al. 2007B). Die Stichprobe enthielt disproportional mehr Kinder und Jugendliche aus den neuen Bundesländern (Ost-West Oversampling) bzw. ohne deutsche Staatsangehörigkeit (Ausländer-Oversampling). Um die Repräsentativität der Daten zu gewährleisten, wurde ein Gewichtungsfaktor verwendet, der die Abweichungen der Netto-Stichprobe von der Bevölkerungsstruktur hinsichtlich Alter, Geschlecht, Region (Ost/West) und Staatsangehörigkeit korrigiert sowie das Stichprobendesign berücksichtigt. Für die Repräsentativität der Daten aus der Querschnittsuntersuchung war es außerdem wichtig zu untersuchen, inwieweit sich Teilnehmer und Nichtteilnehmer unterschieden. Dafür wurde für die Nichtteilnehmer ein Kurzfragebogen erarbeitet, der soziodemografische und gesundheitsbezogene Merkmale abfragte. Im Hinblick auf gesundheitsbezogene Merkmale wurden zwischen Teilnehmern und Nichtteilnehmern jedoch keine signifikanten Unterschiede festgestellt (Kamtsiuris et al. 2007B).

Im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey wurden insgesamt 1833 Mädchen im Alter von 14 bis 17 Jahren befragt und untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden die Studienteilnehmerinnen von der statistischen Analyse ausgeschlossen, für die keine Informationen zur Anwendung von Medikamenten vorlagen (n=15), die zwar hormonale, aber nicht-orale Kontrazeptiva (transdermales Pflaster, Injektion zur Kontrazeption oder Hormonstäbchen) benutzten (n=6) und die Sexualhormone einnahmen, die im anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Index nicht als „Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung“ klassifiziert werden, wie z.B. Antiandrogene oder reine Estrogene (n=17). Die Studienpopulation umfasste somit insgesamt 1795 Mädchen im Alter von 14 bis 17 Jahren.

Mädchen, die Antidiabetika (ATC-Code A10) einnahmen bzw. Diabetikerinnen waren (n=6), oder die lipidsenkende Medikamente (ATC-Code C10) (n=1), Corticoide (ATC-Code H02) (n=2) oder Lipidsenker und Corticoide (n=1) einnahmen, wurden von den statistischen Analysen nicht ausgeschlossen. Zwar war zu erwarten, dass die betrachteten Zielgrößen, z.B. Gesamtcholesterin, durch diese Medikamente beeinflusst wurden. Die Fallzahl der betroffenen Studienteilnehmerinnen war jedoch sehr gering (n=10). Einige beispielhafte Berechnungen mit und ohne Ausschluss der betroffenen Studienteilnehmerinnen bestätigten, dass die Ergebnisse durch Nicht-Ausschließen dieser Teilnehmerinnen nur unwesentlich beeinflusst wurden.

3.2 Erhebungsinstrumente

3.2.1 Schriftliche Befragung

Mit Hilfe von standardisierten Fragebögen zum Selbstausfüllen wurden Eltern und zusätzlich Kinder ab elf Jahren zu folgenden Themen befragt: körperliche Gesundheit und Krankheiten, seelische Gesundheit und Probleme, soziale Gesundheit und Lebensbedingungen, Gesundheitsverhalten und Gesundheitsrisiken sowie medizinische Versorgung. Zusätzlich wurden soziodemografische Merkmale wie z.B. Alter, Schulbildung und Staatsangehörigkeit erfasst. Die Fragebögen waren spezifisch für die jeweiligen Altersgruppen. Die 14- bis 17-jährigen Jugendlichen wurden zu einer Altersgruppe zusammengefasst (Hölling et al. 2007).

3.2.2 Körperliche Untersuchungen und Tests

Jeweils auf die Altersgruppen abgestimmt wurden verschiedene körperliche Untersuchungen und Tests durchgeführt, die objektive Messdaten zu Entwicklungs- und Gesundheitsproblemen im Kindes- und Jugendalter liefern könnten (Hölling et al. 2007). Anthropometrische Daten, z.B. Körpergröße und Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Hautfaltendicke an Oberarm und Rücken, und andere Messparameter, z.B. Blutdruck und Pulsfrequenz, wurden in den körperlichen Untersuchungen erhoben. Zusätzlich wurden Tests durchgeführt, mit denen beispielsweise die Sehfunktion und die Ausdauerleistungsfähigkeit untersucht wurden. Für labordiagnostische Untersuchungen wurden eine Blut- und eine Urinprobe entnommen.

3.2.3 Computergestütztes ärztliches Interview (CAPI)

Computergestützt wurde eine standardisierte ärztliche Befragung zu speziellen Krankheiten, der Medikamentenanwendung der letzten sieben Tage und dem Impfstatus durchgeführt. Das Interview wurde mit dem begleitenden Elternteil durchgeführt. In Ausnahmefällen, z.B. bei Abwesenheit eines Sorgeberechtigten, wurde das Interview auch mit dem Jugendlichen selbst (ab einem Alter von 14 Jahren) geführt, wenn der Arzt die entsprechende geistige Reife festgestellt hatte (Hölling et al. 2007). Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva wurde über die Medikamentenanamnese im computergestützten ärztlichen Interview erfasst.

3.2.4 Labordiagnostische Untersuchungen

Blut- und Urinproben wurden nach standardisierten Verfahren entnommen und, je nach Test, unmittelbar weiter verarbeitet oder bis zur weiteren Verarbeitung gekühlt oder tiefgefroren aufbewahrt. Die Proben wurden in den Laboratorien des Robert Koch-Instituts und des Deutschen Herzzentrums in Berlin analysiert (Hölling et al. 2007).

3.3 Operationalisierung der Variablen

3.3.1 Soziodemografische Merkmale

Angaben zur Person wurden über den standardisierten Elternfragebogen und bei Teilnehmern ab elf Jahren zusätzlich über den Kinderfragebogen erhoben (z.B. Alter, Geschlecht, Wohnregion (Ost/West), Gemeindegröße, besuchter Schultyp, Schul- und Berufsausbildung der Eltern, berufliche Stellung der Eltern, Haushaltsnettoeinkommen der Eltern, Staatsangehörigkeit). Aus den im Fragebogen enthaltenen Angaben wurden Variablen, die den Migrationshintergrund und den Sozialstatus beschreiben, gebildet.

Das Alter der Studienteilnehmerinnen wurde als vollendetes Lebensalter (14, 15, 16 oder 17 Jahre) oder als genaues Alter berechnet. Das Erhebungsgebiet Ost umfasste die fünf neuen Bundesländer einschließlich Berlin, das Erhebungsgebiet West die Länder des früheren Bundesgebiets (Lange et al. 2007). Die Wohnortgröße wurde definiert als ländlich (weniger als 5000 Einwohner), kleinstädtisch (5000 bis unter 20.000 Einwohner), mittelstädtisch (20.000 bis unter 100.000 Einwohner) oder großstädtisch (100.000 und mehr Einwohner). Als Migranten wurden Kinder und Jugendliche bezeichnet, die selbst aus einem anderen Land zugewandert waren und von denen mindestens ein Elternteil nicht in Deutschland geboren war oder von denen beide Eltern zugewandert oder nichtdeutscher Staatsangehörigkeit waren. Traf diese Definition nicht zu, wurden die Kinder und Jugendlichen als Nicht-Migranten bezeichnet (Variable Migrationsstatus) (Schenk et al. 2007). Der soziale Status (Variable mit den Ausprägungen „niedriger Sozialstatus“, „mittlerer Sozialstatus“ oder „hoher Sozialstatus“) wurde anhand von Angaben der Eltern zu ihrer Schulbildung, ihrer beruflichen Stellung und zum Haushaltsnettoeinkommen konstruiert. Zur Berechnung des Status-Index wurden die Ausgangsvariablen in ordinale Skalen mit jeweils sieben Kategorien überführt und jeder Kategorie ein Punktwert von eins bis sieben zugewiesen. Die Summe der drei betrachteten Dimensionen (Schulbildung und berufliche Qualifikation, Einkommen, berufliche Stellung) ergab den Indexwert, der Werte zwischen 3 und 21 Punkten annehmen konnte (niedriger Sozialstatus 3-8 Punkte, mittlerer Sozialstatus 9-14 Punkte, hoher Sozialstatus 15-21 Punkte). Der Status-Index wurde für beide Elternteile separat berechnet und der höhere Indexwert wurde dem Haushalt zugewiesen (Lange et al. 2007, Winkler & Stolzenberg 1999). Die Schulbildung (inklusive Schulabschluss) der Kinder und Jugendlichen wurde über Angaben zum besuchten Schultyp (Haupt-, Realschule, Gymnasium u.a.) im Kinderfragebogen erfasst.

3.3.2 Anthropometrische Daten

Körpermaße wurden erfasst wie von Stolzenberg et al. (2007) beschrieben. Die Messgenauigkeit bei den Längen-, Umfang- und Breitenmaßen betrug jeweils 0,1

cm. Die Körpergröße wurde im Stehen und ohne Schuhe mit Hilfe eines portablen Stadiometers bestimmt. Das Körpergewicht wurde mit einer elektronischen Waage auf 0,1 kg genau bestimmt. Aus den Angaben zu Körpergröße und -gewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI, Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m)²) berechnet. Umfangsmaße wurden mit einem flexiblen, nicht elastischen Maßband gemessen. Als Taillenumfang wurde der schmalste Bauchumfang horizontal zwischen letzter Rippe und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes gemessen. Der Hüftumfang wurde horizontal in Höhe des maximalen Gesäßumfangs gemessen. Aus dem Quotienten von Taillen- und Hüftumfang ergibt sich der Taille-Hüftindex, der in der englischsprachigen Literatur als Waist-to-Hip Ratio bezeichnet wird. Mit Hilfe des Taille-Hüft-Indexes kann die Verteilung des Körperfetts eingeschätzt werden. Hautfaldicken (in mm) an Oberarm (Trizeps-Mitte) und Rücken (Subscapula) wurden mit einem Harpenden-Caliper mit einer Messgenauigkeit von 0,2 mm gemessen. Die Summe der beiden Hautfaldicken kann der Einschätzung des Körperfettanteils dienen (Stolzenberg et al. 2007). Die sexuelle Reifung wurde über das Menarchealter und über das Merkmal Schambehaarung (Pubes) erfasst. Dazu schätzten die Jugendlichen ihre Schambehaarung anhand von Zeichenvorlagen, die sechs verschiedene Stufen (nach Tanner) darstellten, selbst ein (Kahl et al. 2007, Tanner & Whitehouse 1976). Für statistische Analysen wurden die sechs Stufen wie folgt zusammengefasst: Schambehaarung infantil (Tanner 1), Schambehaarung frühe Pubertät (Tanner 2-3), Schambehaarung späte Pubertät/postpubertär (Tanner 4-6).

3.3.3 Angaben zu verhaltensbedingten Risikofaktoren

Variablen, die verhaltensbedingte Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen beschreiben (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht/Adipositas, körperliche Inaktivität), wurden über den Kinderfragebogen oder die körperliche Untersuchung erfasst. Das Rauchverhalten wurde durch die Variablen Rauchen (ja/nein), Angaben zur Häufigkeit des Rauchens (täglich, mehrmals pro Woche, einmal pro Woche, seltener als einmal pro Woche, nie) und Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten (KZIG) beschrieben. Die Angaben zum Rauchverhalten wurden im Kinderfragebogen erfasst. Analog zu Indikatoren, die von Lampert und Thamm (2007) beschrieben wurden, wurden die Angaben zum Rauchverhalten wie folgt operationalisiert: Als „Nichtraucher“ wurden die Mädchen bezeichnet, die auf die Frage „Rauchst Du zurzeit?“ mit „Nein“ geantwortet hatten (Variable Rauchen nein). Als „aktuelle Raucher“ wurden die Mädchen bezeichnet, die diese Frage mit einer Angabe zur Häufigkeit des Rauchens (täglich, mehrmals pro Woche, einmal pro Woche, seltener) beantwortet hatten (Variable Rauchen ja). Als „regelmäßige Raucher“ wurden diejenigen bezeichnet, die mindestens einmal pro Woche rauchten. Als „tägliche Raucher“ wurden die Mädchen bezeichnet, die angaben, täglich zu rauchen.

Mädchen, die zehn oder mehr Zigaretten pro Tag rauchten, wurden als „starke Raucher“ klassifiziert, Mädchen, die 20 oder mehr Zigaretten pro Tag rauchten, wurden als „sehr starke Raucher“ bezeichnet. Angaben zum Alkoholkonsum wurden ebenfalls im Kinderfragebogen erhoben. Jugendliche, die mindestens ein Glas Bier, Wein oder Schnaps pro Woche zu sich nahmen, wurden als regelmäßige Konsumenten von Alkohol definiert (Variable regelmäßiger Alkoholkonsum ja/nein) (Lampert & Thamm 2007). Im Kinderfragebogen wurden bei den 11- bis 17-Jährigen auch Informationen zur körperlich-sportlichen Aktivität (Häufigkeit pro Woche bzw. Monat) erhoben. Zusätzlich zur Häufigkeit wurde die Dauer der körperlich-sportlichen Aktivität in Stunden pro Woche erfasst. Die körperlich-sportliche Aktivität wurde als niedrig definiert, wenn die Frage „Wie oft bist du in deiner Freizeit körperlich aktiv (z.B. Sport, Fahrrad fahren usw.), so dass du richtig ins Schwitzen kommst oder außer Atem bist?“ mit „nie“ oder „etwa ein- bis zweimal im Monat“ beantwortet wurde. Lampert et al. (2007) bezeichneten diese Gruppe von Jugendlichen, die sich in ihrer Freizeit weniger als einmal pro Woche körperlich-sportlich betätigten, als „inaktiv“. Körperlich-sportliche Aktivität von „etwa ein- bis zweimal in der Woche“ wurde als mittel und „drei- bis fünfmal in der Woche“ oder „etwa jeden Tag“ als hoch definiert. Übergewicht und Adipositas wurden gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) unter Verwendung alters- und geschlechtsspezifischer Referenzwerte definiert (Kurth & Schaffrath Rosario 2007). Als übergewichtig werden demnach Kinder und Jugendliche bezeichnet, deren Body-Mass-Index oberhalb der 90. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile liegen (Übergewicht ja/nein). Liegt der Body-Mass-Index oberhalb der 97. Perzentile, sind die Kinder und Jugendlichen als adipös einzustufen (Adipositas ja/nein) (Kromeyer-Hauschild K et al. 2001; AGA 2004).

3.3.4 Angaben zur Anwendung von oralen Kontrazeptiva

Im computergestützten ärztlichen Interview (CAPI) wurde eine Medikamentenanamnese durchgeführt. Dabei wurde der Arzneimittelgebrauch in den letzten sieben Tagen vor dem Interview abgefragt. Für jedes angegebene Medikament wurden der Name und die Indikation(en) in Freitextangaben und die Anwendungsdauer in den Kategorien: <1 Woche, 1 bis <4 Wochen, 1 bis <12 Monaten, 1 Jahr oder länger erfasst. Freitextangaben zum Medikament wurden nach dem anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Klassifikationsindex, Freitextangaben zur Indikation nach dem International Classification of Diseases (ICD)-Code (ICD 10. Revision der WHO) verschlüsselt (Knopf 2007). Für jedes Medikament konnten ein oder zwei Indikationen angegeben sein. Kontrazeptiva werden im ATC-Index mit dem Code G03A „Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung“ klassifiziert. Orale Kontrazeptiva sind mit dem ATC-Code G03AA (Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen), G03AB (Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate) oder

G03AC (Gestagene) bezeichnet. Eine Unterklassifizierung im ATC-Index erfolgt nach Zusammensetzung der Präparate (z.B. G03AA07 Levonorgestrel und Estrogen, G03AB04 Norethisteron und Estrogen, G03AC09 Desogestrel). Für die vorliegende Arbeit wurden Mädchen, die nicht-orale Kontrazeptiva, also Depotgestagene (Dreimonatsspritze), Verhütungspflaster (z.B. Evra®), Verhütungsstäbchen (subkutanes Gestagenimplantat, z.B. Implanon®) oder vaginale Verhütungsringe (z.B. Nuva-Ring®) sowie sogenannte Notfallkontrazeptiva anwendeten, von der Untersuchung ausgeschlossen (n=6). Siebzehn Studienteilnehmerinnen nahmen Sexualhormone oder Modulatoren des Genitalsystems (ATC-Code G03) ein, die nicht als „Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung“ klassifiziert sind, und wurden deshalb ebenfalls von der Analyse ausgeschlossen. Zu diesen Medikamenten zählen beispielsweise reine Estrogenpräparate (z.B. Estradiol, ATC-Code G03CA03) und Antiandrogene (z.B. Antiandrogene und Estrogene, ATC-Code G03HB; reine Antiandrogene, ATC-Code G03HA). Aus den Informationen zum ATC-Code der verwendeten Medikamente wurde die dichotome Variable „orales Kontrazeptivum (OC) ja/nein“ gebildet. Informationen zu Zusammensetzung, Östrogengehalt und Herstellern der verwendeten oralen Kontrazeptiva wurden der „Gelben Liste“ (www.gelbe-liste.de) entnommen.

3.4 Bestimmung der Zielgrößen

Für die vorliegende Arbeit wurden die Zielgrößen Blutdruck, Serumcholesterin (Gesamtcholesterin, HDL-, Non-HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin) und C-reaktives Protein im Serum genauer analysiert. Serum-Triglyzeride, die ebenfalls eine Assoziation mit oralen Kontrazeptiva zeigen können und eine weitere Zielgröße darstellen könnten, wurden nicht in die Untersuchung einbezogen, da dieser Messparameter stark von der Dauer der Nahrungskarenz beeinflusst wird, die Nahrungskarenzzeiten für die einzelnen Studienteilnehmerinnen aber sehr unterschiedlich waren. Im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey erfolgte in den Studienzentren die Abnahme der Blutprobe über den Tag verteilt und eine längere Nahrungskarenz sollte den Studienteilnehmern nicht zugemutet werden, um die Teilnahmerate zu erhöhen (Thierfelder et al. 2007).

3.4.1 Systolischer und diastolischer Blutdruck

Die Blutdruckmessung erfolgte mit einem automatischen Blutdruckmessgerät (Datascopie Accutorr Plus) durch zweimalige oszillometrische Bestimmung des systolischen, diastolischen und arteriellen Mitteldrucks (in mm Hg) nach etwa fünf Minuten Ruhezeit. Die Durchführung der Messung war weitestgehend standardisiert. Aus den beiden Messungen des systolischen bzw. des diastolischen Blutdrucks wurde der Mittelwert berechnet (Neuhauser & Thamm 2007).

3.4.2 Cholesterin im Serum (Gesamtcholesterin, HDL-, Non-HDL- und LDL-Cholesterin)

Gesamtcholesterin (in mg/dl) wurde mit der vollenzymatischen Cholesterin-Oxidase-PAP (Peroxidase-Aminophenazon-Phenol)-Methode (Roche, Mannheim; Gerät Hitachi 917) bestimmt. High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterin (in mg/dl) und Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterin (in mg/dl) wurden mit einem homogenen enzymatischen Farbtest (Roche, Mannheim; Gerät Hitachi 917) gemessen (Thierfelder et al. 2007). Non-HDL-Cholesterin ist eine vom Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin abgeleitete Größe und wird aus der Differenz von Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin berechnet. Dem Non-HDL-Cholesterin wird eine noch größere Aussagekraft als kardiovaskulärer Risikofaktor zugesprochen als dem LDL-Cholesterin. Non-HDL-Cholesterin enthält neben Low-Density Lipoproteinen auch andere atherogene Lipoprotein-Fractionen (Very Low Density-Lipoproteine (VLDL), Intermediate Density-Lipoproteine (IDL) und Lipoprotein [a]) (Frost & Havel 1998; Srinivasan et al. 2001).

3.4.3 C-reaktives Protein im Serum

C-reaktives Protein (CRP) (in µg/dl) wurde mit einem immunologischen Trübungstest gemessen. Die Reagenzien wurden bis Juni 2004 von SCIL, ab Juli 2004 von Roche bezogen (Gerät Hitachi 917). Die SCIL-Werte (Variable CRP1) konnten mit Hilfe einer aus einer Parallelmessung abgeleiteten Regressionsgleichung: $y = 1,2 x - 2,7$ (y = Roche-Wert, x = SCIL-Wert) in Roche-Werte umgerechnet werden (Thierfelder et al. 2007). CRP-Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 10 µg/dl ($n=50$) wurden für die statistische Analysen auf den Wert 10 µg/dl gesetzt. Statistische Berechnungen wurden sowohl unter Einbeziehung der CRP-Werte aller Studienteilnehmerinnen als auch nach Ausschluss der Teilnehmerinnen mit CRP-Werten > 1000 µg/dl durchgeführt ($n=46$). CRP-Werte über 1000 µg/dl (= 10 mg/Liter) weisen auf eine akute Infektion hin. Da CRP-Werte nicht normalverteilt sind, sondern einer linksgipfeligen Verteilung folgen, wurden sie vor Durchführung statistischer Analysen logarithmiert (natürlicher Logarithmus), um sie einer Normalverteilung anzugleichen (Kirkwood & Sterne 2003; Ford et al. 2003; Williams et al. 2004; Raitakari et al. 2005).

3.5 Verwendung von Referenzwerten

Analog zu früheren Auswertungen von KiGGS-Daten hinsichtlich der Prävalenz von erhöhten Werten bei bestimmten klinisch-chemischen Messparametern (Thierfelder et al. 2007; 2008) wurde das Auftreten erhöhter Cholesterin- und CRP-Werte bei Mädchen, die die Pille einnahmen, und denen, die die Pille nicht einnahmen, verglichen. Dabei wurde der Rauchstatus („aktuelles Rauchen“ ja oder nein) berücksichtigt. Nicht für alle Messparameter liegen derzeit für Kinder und Jugendliche validierte alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche vor

(Thierfelder et al. 2007). Für Cholesterinwerte wurden daher Referenzbereiche des National Cholesterol Education Program (NCEP; 1992) herangezogen, die für Erwachsene definiert wurden. Eine Gesamtcholesterin-Konzentration von >200 mg/dl, eine LDL-Cholesterin-Konzentration von >130 mg/dl gilt demnach als erhöht und eine HDL-Cholesterin-Konzentration von <35 mg/dl als erniedrigt. Für Non-HDL-Cholesterin sind vom NCEP keine Richtwerte angegeben. Für C-reaktives Protein wurden von der American Heart Association (AHA) und den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Referenzbereiche für Erwachsene vorgegeben (Pearson et al. 2003), die in einigen US-amerikanischen Studien auch auf Jugendliche angewendet werden (Ford et al. 2005; Zieske et al. 2005). CRP-Werte über 300 $\mu\text{g/dl}$ ($= 3$ mg/l) sind demnach mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert. Nach Thierfelder et al. (2007) gehört das C-reaktive Protein in Bezug auf Referenzbereiche zu den Parametern mit schlecht gesicherter Datengrundlage, speziell für Kinder und Jugendliche. Nach derzeit verfügbaren Empfehlungen für Deutschland gelten Werte über 280 $\mu\text{g/dl}$ ($2,8$ mg/l) bei Kindern bis zu 15 Jahren und Werte über 500 $\mu\text{g/dl}$ (5 mg/l) bei den älteren als erhöht (Thierfelder et al. 2007; 2008; Heil et al. 2004). Für die vorliegende Arbeit wurden für C-reaktives Protein zwei Berechnungen durchgeführt: Zum einen wurde der Grenzwert von 300 $\mu\text{g/dl}$ für alle Alterstufen verwendet, zum anderen wurde für die 14- und 15-Jährigen ein Grenzwert von 280 $\mu\text{g/dl}$ und für die 16- und 17-Jährigen ein Grenzwert von 500 $\mu\text{g/dl}$ verwendet. Blutdruckwerte bei Kindern und Jugendlichen sind abhängig vom Alter, Geschlecht und von der Körpergröße (Rosner et al. 1993). Eine Hypertonie wird bei Kindern und Jugendlichen als Persistenz der Blutdruckwerte oberhalb der geschlechts- und alters- (und körpergrößen-) spezifischen 95. Perzentile definiert (Leitlinien der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. (2003)). Valide, aktuelle Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland werden derzeit am Robert Koch-Institut anhand von Blutdruckverteilungsdaten aus der KiGGS-Studie erarbeitet (Neuhauser & Thamm 2007). Prävalenzen erhöhter Blutdruckwerte wurden wegen fehlender Referenzwerte in der vorliegenden Arbeit nicht berechnet.

3.6 Statistische Auswertungen

Deskriptive und analytische statistische Verfahren wurden mit dem Computerprogramm SPSS 15.0 durchgeführt. Um die Korrelation der Probanden innerhalb einer Gemeinde zu berücksichtigen, wurden Konfidenzintervalle und p-Werte mit dem SPSS-Verfahren für komplexe Stichproben berechnet. Um anhand der Stichprobe für die Gesamtpopulation der 14- bis 17-jährigen Mädchen in Deutschland repräsentative Aussagen treffen zu können, wurden die Abweichungen der Netto-Stichprobe von der Bevölkerungsstruktur (Stichtag 31.12.2004) bezüglich Alter (in Jahren), Geschlecht, Wohnregion (Ost/West/Berlin) und Staatsangehörigkeit

über einen Gewichtungsfaktor korrigiert. Als statistisch signifikant wurden Gruppenunterschiede mit p-Werten von kleiner als 0,05 oder mit 95% Konfidenzintervallen, die sich nicht überschneiden, gewertet.

Fehlende Werte bei den verwendeten Variablen wurden nicht ersetzt, sondern als fehlend belassen. Die Anzahl der fehlenden Werte schwankte, je nach betrachteter Variablen, zwischen drei und 122. Die meisten fehlenden Werte traten bei den Messwerten für die Serumkonzentration von C-reaktivem Protein auf. Die Anzahl der Studienteilnehmerinnen mit gültigen Werten ist in den Tabellen jeweils angegeben.

3.6.1 Univariate Verfahren

Die Daten wurden zunächst auf deskriptiver Ebene analysiert. Prozentuale Anteile wurden mit Hilfe von Häufigkeitstabellen berechnet. Fallzahlen werden als ungewichtete Fallzahlen angegeben. Bivariate Zusammenhänge zwischen nominal oder ordinal skalierten erklärenden und abhängigen Variablen wurden in Kreuztabellen untersucht. Die Unabhängigkeit der Zeilen- und Spaltenvariablen wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson geprüft. Bei metrischen Variablen wurde zum Vergleich der Mittelwerte zweier Gruppen der t-Test herangezogen, nachdem zuvor mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft worden war, ob die Werte der untersuchten Variablen einer Normalverteilung entsprachen. Dem t-Test vorgeschaltet wurde ein Test auf Varianzhomogenität (Levene-Test). Folgten die Werte der untersuchten Variablen nicht einer Normalverteilung, wurde ein nicht-parametrischer Test, der Mann-Whitney-U-Test verwendet, der die Nullhypothese prüft, dass beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen. Wurden mehr als zwei Gruppen hinsichtlich ihrer Mittelwerte verglichen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt. Bei Nicht-Normalverteilung der Werte (Werte für C-reaktives Protein) wurde ein der einfaktoriellen Varianzanalyse entsprechender nicht-parametrischer Test (Kruskal-Wallis-H-Test) verwendet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

3.6.2 Bivariate und multivariable Verfahren

Alle bivariaten und multivariablen statistischen Verfahren wurden auf einem Signifikanzniveau von fünf Prozent durchgeführt. Bei den betrachteten Zielgrößen (Blutdruck, Cholesterinwerte, Werte für C-reaktives Protein im Serum) handelte es sich um metrische Variablen. In bivariaten Regressionsanalysen wurde zunächst der Zusammenhang zwischen den klinisch-chemischen Zielgrößen und möglichen erklärenden Variablen untersucht. Die erklärenden Variablen waren entweder metrisch, ordinal skaliert oder nominal skaliert und dichotom. Da die Werte der abhängigen Variablen „C-reaktives Protein“ nicht-normalverteilt waren, wurden sie vor der Analyse logarithmiert (natürlicher Logarithmus), um sie einer Normal-

verteilung anzugleichen. Als Ergebnis der bivariaten Regressionsanalyse wird der Regressionskoeffizient b angegeben, der beschreibt, um wie viele Einheiten sich die abhängige Variable verändert, wenn sich die erklärende Variable um eine Einheit ändert. Zusätzlich wurde auch das 95%-ige Konfidenzintervall des Koeffizienten angegeben, das die Größe des Koeffizienten in der Grundgesamtheit schätzt. Weiterhin wird der standardisierte Regressionskoeffizient (Beta) angegeben, der dimensionslos ist und daher einen Vergleich des Einflusses der verschiedenen erklärenden Variablen auf die jeweilige Zielgröße erlaubt. Der standardisierte Regressionskoeffizient ist vor allem bei multivariablen Regressionsanalysen wichtig. Er gibt an, um wie viele Standardabweichungen sich die Zielgröße ändert, wenn sich die erklärende Variable um eine Standardabweichung ändert. Das Bestimmtheitsmaß R^2 ist ein Gütemaß, das beschreibt, wie gut die Anpassung der Regression an die empirischen Werte der abhängigen Variablen ist („goodness of fit“). Das korrigierte R^2 gibt die Güte der Anpassung nach Berücksichtigung des Stichprobenumfangs und der Anzahl der erklärenden Variablen (bei multiplen Analysen) an. In den Ergebnistabellen werden R^2 und das korrigierte R^2 angegeben.

Um den Einfluss mehrerer erklärender Variablen auf die hier betrachteten Zielgrößen zu untersuchen, wurde für jede Zielgröße eine mehrfaktorielle Varianzanalyse nach dem allgemeinen linearen Modell (general linear model (GLM)) durchgeführt. Dabei wurden sowohl nominale bzw. ordinale Variablen (Faktoren) als auch metrische Variablen (Kovariate) als erklärende Variablen herangezogen. In den Ergebnistabellen zu den multiplen Varianzanalysen wird als Gütemaß R^2 , das korrigierte R^2 sowie der Wert für das partielle η^2 angegeben. η^2 beschreibt den erklärten Anteil jeder Variablen an der beobachteten Gesamtvariabilität der Zielgröße. Für jede Zielgröße wurden die für die vorliegende Arbeit interessierenden erklärenden Variablen „Anwendung eines oralen Kontrazeptivums“ und „Rauchen“ ins Modell aufgenommen. Aus diesen beiden Variablen wurde außerdem ein Wechselwirkungsterm gebildet, um zu prüfen, ob die Interaktion zwischen der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und Rauchen einen signifikanten Einfluss auf die Varianz der abhängigen Variablen hatte. Der Wechselwirkungsterm wurde ebenfalls ins Modell aufgenommen. Dieses Basismodell wurde für jede Zielgröße berechnet. In einer ersten Erweiterung des Basismodells wurden zusätzlich physiologisch relevante Variablen (Alter, Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, körperlich-sportliche Aktivität) im Modell geprüft. In einer zweiten Erweiterung wurden außerdem soziodemografische Variablen (Migrationsstatus, sozialer Status, Wohnregion Ost/West und Gemeindegröße) ins Modell aufgenommen. Es wurden die erklärende Variablen im Modell berücksichtigt, die in der Literatur als Einflussfaktoren für die jeweilige Zielgröße beschrieben worden waren und/oder die in der bivariaten Analyse statistisch signifikant gewesen waren. Im Ergebnisteil

werden nur das Basismodell und die erste Erweiterung des Modells dargestellt. Das Gesamtmodell für jede Zielgröße wird im Anhang gezeigt.

In multiplen Varianzanalysen nach dem allgemeinen linearen Modell kann zwar der Einfluss der erklärenden Variablen auf die abhängige Variable untersucht werden, aber es können keine standardisierten Regressionskoeffizienten berechnet werden. Ein Vergleich der standardisierten Regressionskoeffizienten (Beta) zwischen mehreren erklärenden Variablen im Modell erlaubt, für jede erklärende Variable eine Aussage zu ihrem relativen Erklärungsbeitrag und außerdem zur Richtung des Einflusses zu treffen. Es wurden daher zusätzlich multiple lineare Regressionsanalysen berechnet, um standardisierte Regressionskoeffizienten vergleichen zu können. Die Modelle wurden analog zum allgemeinen linearen Modell berechnet (Basismodell, erste und zweite Erweiterung). Mit der Methode „Einschluss“ wurden die interessierenden erklärenden Variablen ins Basismodell bzw. in die beiden erweiterten Modelle aufgenommen. Als Ergebnis der multiplen linearen Regressionsanalysen werden zusätzlich zum standardisierten Regressionskoeffizienten auch die nicht-standardisierten Regressionskoeffizienten, das R^2 sowie das korrigierte R^2 tabellarisch aufgeführt.

Multivariable Regressionskoeffizienten wurden nicht für multiples Testen adjustiert, z.B. mit der Bonferroni Korrektur, obwohl nicht nur das Gesamtmodell auf statistische Signifikanz getestet wurde, sondern auch die einzelnen Variablen der multivariablen Modelle jeweils im Hinblick auf statistisch signifikante Zusammenhänge mit der Zielgröße verglichen wurden. Korrekturen für multiples Testen werden nicht uneingeschränkt empfohlen (Rothman 1990; Rothman et al. 2008; Katz 2008). In der vorliegenden Arbeit standen deskriptiv-exploratorische Analysen im Vordergrund, die eine Adjustierung für multiples Testen nicht erforderlich machten (Rothman 1990).

4. Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von Daten aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) untersucht, ob bei 14- bis 17-jährigen Mädchen in Deutschland ein Zusammenhang zwischen der Anwendung eines oralen Kontrazeptivums und klinisch-chemischen Parametern (Blutdruck, Cholesterinwerte, Werte für C-reaktives Protein), die Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen darstellen können, besteht. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Analyse des zusätzlichen Effekts von Tabakkonsum auf die untersuchten Parameter. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der deskriptiven Analyse der Studienpopulation hinsichtlich der Anwendung von oralen Kontrazeptiva dargestellt. Nach einer allgemeinen Charakterisierung der Studienpopulation folgt eine genauere Beschreibung der Teilpopulation, die orale Kontrazeptiva verwendet. Daran anschließend werden Anwenderinnen der Pille und Nichtanwenderinnen bezüglich bestimmter Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verglichen. Zusätzlich werden die klinisch-chemischen Messparameter von Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen dargestellt, wobei deren Status hinsichtlich des Rauchens berücksichtigt wird. Im Anschluss werden die Ergebnisse der Analysen dargestellt, die den Einfluss verschiedener erklärender Variablen auf die für die vorliegende Arbeit relevanten Zielgrößen untersuchten. Dazu wurden bivariaten und multiple Regressions- bzw. Varianzanalysemodelle berechnet.

4.1 Studienpopulation

Eine Beschreibung der Studienpopulation der 14- bis 17-jährigen Mädchen zeigt Tabelle 1. Die Anzahl der Teilnehmerinnen war in jeder Altersgruppe etwa gleich groß. Von den 1795 befragten Mädchen in der Studienpopulation gaben 23 Prozent an, orale Kontrazeptiva einzunehmen (n=420) und 32 Prozent gaben an zu rauchen (n=574). Etwa ein Viertel der Mädchen rauchte regelmäßig, das heißt mindestens einmal pro Woche, jedes fünfte Mädchen rauchte täglich. Zehn Prozent der befragten Mädchen rauchten mehr als zehn Zigaretten pro Tag, etwa 1,5 Prozent rauchten mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Von den Mädchen, die die Pille einnahmen, rauchten 56 Prozent (n=232). Etwa jedes zehnte Mädchen gab an, die Pille einzunehmen und täglich zu rauchen (n=170).

Tabelle 1. Beschreibung der Studienpopulation^a

		n ^b	Anteil in Prozent
Vollendetes Lebensalter	14 Jahre	461	25,7
	15 Jahre	460	25,6
	16 Jahre	441	24,6
	17 Jahre	433	24,1
Migrationshintergrund	Migrant	255	14,2
	Nicht-Migrant	1537	85,8
Wohnregion	Ost	624	34,8
	West	1171	65,2
Gemeindegröße	Ländlich	402	22,4
	Kleinstädtisch	452	25,2
	Mittelstädtisch	543	30,3
	Großstädtisch	398	22,2
Sozialer Status	Niedrig	460	26,5
	Mittel	835	48,2
	Hoch	438	25,3
Besucher Schultyp	Förder-/Sonderschule	33	1,9
	Hauptschule	260	15,1
	Realschule	559	32,5
	Gesamtschule	148	8,6
	Gymnasium	719	41,8
Reifestatus (nach Tanner)	Tanner 2-3 (frühe Pubertät)	59	3,3
	Tanner 4-6 (späte Pubertät/postpubertär)	1707	96,7
Anwendung eines oralen Kontrazeptivums („Pille“)	Ja	420	23,4
	Nein	1375	76,6
Rauchen (aktuell)	Ja	574	32,3
	Nein	1205	67,7
Rauchen	Regelmäßig (mind. 1x pro Woche)	460	26,0
	Täglich	370	20,9
	Stark (10+ Zig. pro Tag)	164	9,9
	Sehr stark (20+ Zig. pro Tag)	27	1,6
Pille und aktuelles Rauchen	Ja	232	12,9
Pille und tägliches Rauchen	Ja	170	9,6
Alkoholkonsum (mindestens 1 Glas Bier/Wein/Schnaps pro Woche)	Ja	390	22,1
	Nein	1376	77,9
Übergewicht (BMI > 90. alters- u. geschlechtsspez. Perzentile)	Ja	295	16,6
	Nein	1486	83,4
Adipositas (BMI > 97. alters- u. geschlechtsspez. Perzentile)	Ja	155	8,7
	Nein	1626	91,3
Körperlich-sportliche Aktivität (in der Freizeit bei körperlicher Aktivität „so richtig ins Schwitzen“ oder „außer Atem“ kommen)	Etwa jeden Tag	235	13,3
	3-5x pro Woche	407	23,0
	Etwa 1-2x pro Woche	638	36,1
	Etwa 1-2x pro Monat	166	9,4
	Nie	322	18,2

^aN = 1795. Bei einigen der hier aufgeführten Variablen (z.B. Sozialstatus) lagen für einen Teil der Studienteilnehmerinnen keine Angaben vor.

^bungewichtet

4.2 Indikation und Anwendungsdauer bei oralen Kontrazeptiva

Von den Pillenanwenderinnen nahmen mehr als 80 Prozent orale Kontrazeptiva zur Empfängnisverhütung (ICD Z30.8 oder Z30.9) ein (Tabelle 2). Menstruationsbeschwerden wie Dysmenorrhoe (ICD N95.5), Amenorrhoe (ICD N91.2) Regelschmerzen (ICD N94.6) und andere Zyklusstörungen (ICD N92.6, ICD N94.9) oder -beschwerden (ICD N92.6, ICD N94.9) wurden von etwa 13 Prozent der Pillenanwenderinnen als Indikation angegeben. Bei knapp fünf Prozent lagen andere Indikationen, z.B. Akne (ICD L70.9), Ovarialzysten (ICD N83.2) oder Dermoidzysten (ICD D27) vor. Bei dieser Berechnung wurde berücksichtigt, dass für jedes Medikament bis zu zwei Indikationen angegeben werden konnten. Etwa 0,7 Prozent derjenigen, die die Pille einnahmen, machten keine Angaben zur Indikation.

Etwa die Hälfte der 14- bis 17-jährigen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva gab an, die Pille bereits seit mehr als einem Jahr einzunehmen, etwa 40 Prozent nahmen die Pille seit einem bis zwölf Monaten ein. Seit weniger als einem Monat nahmen etwa 9 Prozent der Studienteilnehmerinnen orale Kontrazeptiva ein. Knapp ein Viertel der Befragten machte zur Anwendungsdauer keine Angaben (Tabelle 2).

Tabelle 2. Indikation bei Anwendung oraler Kontrazeptiva und Anwendungsdauer^a

		Anteil Pillenanwenderinnen % (95% KI)	n ^b
Indikation	Kontrazeption	82,2 (76,5-86,7)	341
	Menstruationsbeschwerden	13,2 (9,4-18,1)	57
	Andere Indikation	4,6 (2,5-8,3)	19
Anwendungsdauer	Seit < 1 Woche	5,1 (2,9-8,7)	16
	Seit 1 bis < 4 Wochen	3,5 (1,9-6,5)	11
	Seit 1 bis < 12 Monaten	42,2 (36,9-47,7)	132
	Seit ≥ 1 Jahr	49,1 (43,7-54,6)	161

^aNicht alle Anwenderinnen der Pille machten Angaben zur Indikation oder Anwendungsdauer. Angaben zur Indikation fehlten bei 0,7% (n=3) und zur Anwendungsdauer bei 23,8% (n=100) der Studienteilnehmerinnen, die die Pille einnahmen (n=420).

^bungewichtet

4.3 Zusammensetzung und Östrogengehalt der verwendeten oralen Kontrazeptiva

Am häufigsten wurden Kombinationspräparate mit einem fixen Östrogen-Gestagengehalt (ATC Code GA03AA) eingenommen (Tabelle 3). Über 80 Prozent der Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva nahmen niedrig dosierte Präparate mit 20 oder 30 µg Östrogen ein. Etwa 62 Prozent nahmen Präparate mit einem Östrogen-

gehalt von 30 µg ein, nur ein Prozent verwendete Präparate mit 50 µg Östrogen. Etwa sieben Prozent verwendeten sogenannte Stufenpräparate mit unterschiedlichem Östrogengehalt in der ersten und zweiten Einnahmephase (30 und 35 µg Östrogen oder 30 und 40 µg Östrogen bzw. 50 µg Östrogen mit unterschiedlichem Gestagengehalt in der ersten und zweiten Einnahmephase) (ATC Code G03AB). Sequenzpräparate, die in der ersten Einnahmephase nur Östrogen und in der zweiten Einnahmephase Östrogen und Gestagen enthalten, wurden von den befragten Studienteilnehmerinnen nicht verwendet. Weniger als ein Prozent der Mädchen verwendeten reine Gestagenpräparate (ATC Code G03AC). Wenn keine genauen Angaben zum oralen Kontrazeptivum gemacht worden waren, konnten keine Rückschlüsse auf die Pillenzusammensetzung gezogen werden. Dies war bei 5,7 Prozent der Teilnehmerinnen, die die Pille verwendeten, der Fall (n=24). Bei 7,4 Prozent der Teilnehmerinnen, die die Pille einnahmen (n=31), konnte der Östrogengehalt der oralen Kontrazeptiva nicht bestimmt werden, weil entweder keine Angaben zum Pillenpräparat gemacht worden waren oder diese Angaben nicht eindeutig waren, wenn es Präparate gleichen Namens mit unterschiedlichem Östrogengehalt gab (z.B. Lamuna® 20 und Lamuna® 30). Am häufigsten wurden die Pillenpräparate Valette® (Jenapharm, Jena), Belara® (Grünenthal, Aachen), Leios® (Wyeth Pharma GmbH, Münster) und Lamuna® (Hexal AG, Holzkirchen) verwendet.

Tabelle 3. Zusammensetzung und Östrogengehalt der verwendeten oralen Kontrazeptiva

		Anteil von Pillenanwenderinnen % (95% KI)	n ^a
Zusammensetzung	Östrogen-Gestagen, fixe Kombination	92,1 (88,7-94,5)	364
	Östrogen-Gestagen, Stufenpräparat	7,2 (4,9-10,4)	30
	Nur Gestagen	0,8 (0,2-3,2)	2
Östrogengehalt	20 µg, fix	24,2 (19,6-29,5)	91
	30 µg, fix	66,9 (61,4-72,0)	259
	35 µg, fix	1,6 (0,7-3,4)	7
	30→35 µg, Stufe	3,4 (1,9-6,0)	14
	30→40 µg, Stufe	3,0 (1,6-5,4)	12
	50 µg, Stufe	1,0 (1,6-5,4)	4

^aungewichtet

4.4 Prävalenz der Anwendung von oralen Kontrazeptiva

Wie in Tabelle 1 und Tabelle 4 dargestellt, nahmen insgesamt etwa 23 Prozent der 14- bis 17-jährigen Mädchen orale Kontrazeptiva („die Pille“) ein. Der Anteil der Pillenanwenderinnen war in den verschiedenen Altersstufen unterschiedlich. Während bei den 14-Jährigen nur etwa drei Prozent orale Kontrazeptiva einnahmen, waren es bei den 15-Jährigen fast 15 Prozent, bei den 16-Jährigen etwa 31 Prozent und bei den 17-Jährigen etwa 44 Prozent (Tabelle 4). In den neuen Bundesländern (inklusive Berlin) war der Anteil der Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva höher als in den alten Bundesländern. Der Zusammenhang zwischen Wohnregion Ost oder West und der Einnahme von oralen Kontrazeptiva war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu machte es bezüglich der Prävalenz der Anwendung oraler Kontrazeptiva keinen Unterschied, ob die Mädchen in einer ländlichen, klein-, mittel- oder großstädtischen Region wohnten. Auch gab es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem sozialen Status und der Anwendung oraler Kontrazeptiva. Zwischen den Einzelvariablen, die für die Bildung der Variablen „Sozialer Status“ herangezogen wurden (Schulbildung und berufliche Qualifikation der Mutter/des Vaters, berufliche Stellung der Mutter/des Vaters und Haushaltsnettoeinkommen) und der Anwendung oraler Kontrazeptiva bestand ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Ebenso spielte der Schultyp, den die Mädchen besuchten, für die Prävalenz der Pillenanwendung keine Rolle. Ein deutlicher Unterschied in der Prävalenz der Anwendung oraler Kontrazeptiva bestand zwischen Migrantinnen und Nicht-Migrantinnen. Nur 9,7 Prozent der Migrantinnen gaben an, die Pille einzunehmen. Bei den Nicht-Migrantinnen waren dies etwa 25 Prozent (Tabelle 4).

Tabelle 4. Prävalenz der Anwendung oraler Kontrazeptiva nach soziodemografischen Merkmalen^a

		Anteil Pillenanwenderinnen % (95% KI)	n ^b	p-Wert ^c
Gesamt	14 bis 17 Jahre	23,1 (21,1-25,2)	420	
Alter	14 Jahre	3,1 (1,8-5,0)	18	<0,001
	15 Jahre	14,7 (11,5- 18,7)	71	
	16 Jahre	31,4 (27,1-35,9)	141	
	17 Jahre	43,7 (38,8-48,8)	190	
Wohnregion	Ost	30,1 (26,1-34,5)	179	<0,001
	West	21,2 (18,9-23,6)	241	
Gemeindegröße	Ländlich	25,3 (20,4-30,9)	102	0,716
	Kleinstädtisch	22,7 (19,4-26,4)	104	
	Mittelstädtisch	23,3 (19,4-27,7)	128	
	Großstädtisch	21,7 (18,0-25,9)	86	
Migrationshintergrund	Migrant	9,7 (6,5-14,2)	26	<0,001
	Nicht-Migrant	25,7 (23,5-28,1)	394	
Besuchter Schultyp	Förderschule/Sonderschule	13,4 (4,8-32,2)	4	0,764
	Hauptschule	22,3 (17,7-27,8)	58	
	Realschule	23,5 (19,9-27,6)	138	
	Gesamtschule	20,4 (13,5-29,7)	32	
	Gymnasium	23,1 (19,8-26,8)	166	
Sozialer Status	Niedrig	22,7 (19,0-26,8)	106	0,611
	Mittel	24,6 (21,5-28,1)	207	
	Hoch	22,3 (18,4-26,7)	98	
Schulbildung der Mutter	Volks-/ Hauptschulabschluss, kein Abschluss	26,4 (22,6-30,6)	107	0,098
	Realschulabschluss, POS	23,8 (20,9-27,0)	205	
	Fachhochschulreife, Abitur, EOS	19,7 (15,5-24,7)	84	
Schulbildung des Vaters	Volks-/ Hauptschulabschluss, kein Abschluss	23,7 (20,3-27,5)	122	0,063
	Realschulabschluss, POS	26,1 (22,2-30,5)	158	
	Fachhochschulreife, Abitur, EOS	19,4 (15,7-23,7)	87	

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

		Anteil Pillenanwenderinnen	n^b	p-Wert^c
		% (95% KI)		
Schul- und Berufsausbildung der Mutter	Winkler Score 1 (=Niedrig)	24,6 (19,1-31,2)	46	0,268
	Winkler Score 2	27,2 (22,7-32,2)	88	
	Winkler Score 3	20,5 (16,7-25,0)	80	
	Winkler Score 4	27,4 (22,9-32,5)	108	
	Winkler Score 5	20,2 (12,8-30,3)	24	
	Winkler Score 6	21,5 (14,8-30,1)	27	
	Winkler Score 7 (=Hoch)	21,7 (15,1-30,1)	33	
Schul- und Berufsausbildung des Vaters	Winkler Score 1 (=Niedrig)	22,9 (16,4-31,0)	30	0,060
	Winkler Score 2	26,0 (22,2-30,2)	114	
	Winkler Score 3	22,6 (16,9-29,4)	54	
	Winkler Score 4	28,7 (23,8-34,1)	97	
	Winkler Score 5	15,0 (7,1-28,9)	9	
	Winkler Score 6	25,8 (19,1-33,8)	38	
	Winkler Score 7 (=Hoch)	16,2 (11,8-22,0)	36	
Berufliche Stellung der Mutter	Winkler Score 1 (=Niedrig)	18,1 (13,0-23,1)	58	0,093
	Winkler Score 2	30,0 (24,3-36,3)	100	
	Winkler Score 3	24,1 (19,3-29,7)	73	
	Winkler Score 4	23,7 (19,9-28,1)	112	
	Winkler Score 5	25,2 (13,9-41,3)	11	
	Winkler Score 6	23,6 (17,8-30,4)	45	
	Winkler Score 7 (=Hoch)	19,8 (7,4-43,3)	4	
Berufliche Stellung des Vaters	Winkler Score 1 (=Niedrig)	15,9 (9,3-25,9)	16	0,243
	Winkler Score 2	25,7 (21,9-29,9)	142	
	Winkler Score 3	21,5 (14,8-30,2)	31	
	Winkler Score 4	23,6 (18,2-30,0)	64	
	Winkler Score 5	21,9 (14,1-32,2)	24	
	Winkler Score 6	25,7 (20,6-31,6)	81	
	Winkler Score 7 (=Hoch)	15,0 (9,2-23,3)	14	
Monatliches Haushaltsnetto- einkommen	<1250 Euro	23,7 (18,0-30,5)	55	0,996
	1250 bis <1750 Euro	22,3 (16,4-29,4)	48	
	1750 bis <2250 Euro	22,2 (16,6-28,9)	73	
	2250 bis <3000 Euro	23,4 (19,4-27,9)	104	
	3000 bis <4000 Euro	21,6 (17,1-26,9)	62	
	4000 bis <5000 Euro	23,3 (15,5-33,5)	27	
	≥ 5000 Euro	25,2 (16,0-37,3)	16	

^aDie Anzahl addiert sich nicht bei allen aufgeführten Variablen zu n=420 auf, da für manche Studienteilnehmerinnen keine Informationen vorlagen (z.B. zum sozialen Status oder dem besuchten Schultyp). ^bEs ist die ungewichtete Anzahl angegeben. ^cChi-Quadrat-Test

4.5 Verhaltensbedingte Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen

Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva rauchten häufiger, tranken häufiger Alkohol und waren häufiger körperlich inaktiv als Nichtanwenderinnen (Tabelle 5). Während 56,5 Prozent der Mädchen, die die Pille einnahmen, rauchten und 37,6 Prozent mehr als ein Glas Alkohol, d.h. Bier, Wein oder Schnaps, pro Woche zu sich nahmen, waren es bei denjenigen, die die Pille nicht einnahmen, 24,1 Prozent beziehungsweise 18,2 Prozent. Bei diesen Angaben muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Prävalenz von Rauchen und Alkoholkonsum vom Alter abhängig sein könnte und das durchschnittliche Alter der Pillenanwenderinnen mit 16,8 Jahren ein Jahr über dem der Nichtanwenderinnen (15,8 Jahre) lag. Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen wurden daher bezüglich des Alkoholkonsums und der Variablen, die den Rauchstatus beschreiben (aktuelles Rauchen ja/nein, regelmäßiges Rauchen (mindestens einmal pro Woche) und tägliches Rauchen), auch stratifiziert nach vollendetem Lebensalter verglichen. In jeder Altersstufe unterschieden sich Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen hinsichtlich des Tabakkonsums deutlich. Mädchen, die die Pille einnahmen, rauchten häufiger als Mädchen, die die Pille nicht einnahmen. Interessanterweise nahm die Prävalenz von aktuellem Rauchen innerhalb der Gruppe der Pillenanwenderinnen mit zunehmendem Alter ab, während sie bei den Mädchen, die die Pille nicht verwendeten, mit zunehmendem Alter zunahm. Die Prävalenz von regelmäßigem bzw. täglichem Rauchen war bei den Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva in allen Altersstufen etwa gleich. Dagegen stieg in der Gruppe der Mädchen, die keine oralen Kontrazeptiva verwendeten, die Prävalenz von regelmäßigem und täglichem Rauchen mit zunehmendem Alter an und war bei den 17-Jährigen signifikant höher als bei den 14-Jährigen.

Der Alkoholkonsum, operationalisiert als Konsum von mindestens einem Glas Bier, Wein oder Schnaps pro Woche, stieg sowohl bei den Anwenderinnen der Pille als auch bei den Nichtanwenderinnen der Pille mit zunehmendem Alter an. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen wurde nur bei den 16-Jährigen beobachtet. Hinsichtlich Übergewicht und Adipositas unterschieden sich Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen nicht. Pillenanwenderinnen gaben häufiger als Nichtanwenderinnen an, körperlich-sportlich inaktiv (körperlich-sportliche Aktivität „nie“) zu sein.

Tabelle 5. Verhaltensbedingte Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen^a

	Anteil Pillenanwenderinnen (n=420)		Anteil Nichtanwenderinnen (n=1375)		p-Wert ^c
	% (95% KI)	n ^b	% (95% KI)	n ^b	
Alter (Jahre) ^d					M-W-U- Test
Mittelwert (95% KI)	16,8 (16,7-16,9)	420	15,8 (15,7-15,8)	1375	<0,001
Rauchen (aktuell)					
Gesamt (14-17 Jahre)	56,5 (51,5-61,4)	232	24,1 (21,7-26,8)	342	<0,001
14 Jahre	70,7 (42,5-88,5)	13	16,0 (12,5-20,2)	75	<0,001
15 Jahre	64,3 (46,8-65,9)	41	25,0 (20,8-29,8)	103	<0,001
16 Jahre	56,6 (46,8-65,9)	76	26,9 (21,3-33,2)	81	<0,001
17 Jahre	52,8 (45,2-60,3)	102	33,7 (27,9-40,1)	83	<0,001
Regelmäßiges Rauchen (mind. 1x pro Woche)					
Gesamt (14-17 Jahre)	48,5 (43,5-53,6)	201	18,4 (16,1-21,0)	259	<0,001
14 Jahre	56,2 (29,9-79,5)	11	11,7 (8,7-15,6)	55	<0,001
15 Jahre	55,5 (43,1-67,3)	35	19,1 (5,4-23,4)	75	<0,001
16 Jahre	52,9 (43,0-62,5)	70	19,4 (14,7-25,1)	61	<0,001
17 Jahre	42,5 (35,2-50,1)	85	28,2 (22,5-34,6)	68	0,003
Tägliches Rauchen					
Gesamt (14-17 Jahre)	42,1 (37,2-47,2)	170	14,2 (12,1-16,6)	200	<0,001
14 Jahre	47,5 (23,3-72,9)	8	8,8 (6,1-12,6)	40	<0,001
15 Jahre	51,1 (38,8-63,3)	31	14,2 (10,9-18,5)	56	<0,001
16 Jahre	46,5 (36,7-56,5)	61	14,7 (10,5-20,0)	47	<0,001
17 Jahre	35,6 (28,7-43,2)	70	23,0 (17,9-29,1)	57	<0,001
Starkes Rauchen (10+ Zigaretten pro Tag)	24,3 (19,9-29,4)	89	6,0 (4,6-7,8)	75	<0,001
Sehr starkes Rauchen (20+ Zigaretten pro Tag)	4,0 (2,3-7,1)	14	1,1 (0,6-2,0)	13	<0,001
Anzahl Zigaretten pro Tag ^d					
Mittelwert (95% KI)	8,8 (8,0-9,5)	200	7,4 (6,7-8,0)	257	M-W-U- Test
Median	8,4		6,0		0,002
5. Perzentile	1,0		0,4		
95. Perzentile	20,0		20,0		

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

	Anteil Pillenanwenderinnen (n=420)		Anteil Nichtanwenderinnen (n=1375)		p-Wert ^c
	% (95% KI)	n ^b	% (95% KI)	n ^b	
Regelmäßiger Alkoholkonsum (mindestens ein Glas pro Woche)					
Gesamt (14-17 Jahre)	37,6 (32,2-43,4)	149	18,2 (15,8-20,9)	241	<0,001
14 Jahre	7,4 (2,2-22,4)	8	6,9 (4,7-10,1)	33	0,909
15 Jahre	23,8 (14,5-36,6)	31	15,5 (11,9-19,9)	60	0,117
16 Jahre	41,2 (32,7-50,3)	61	25,7 (19,9-32,6)	70	0,004
17 Jahre	41,8 (34,9-49,1)	70	32,9 (26,9-39,6)	78	0,087
BMI (kg/m ²) ^d					M-W-U- Test
Mittelwert (95% KI)	22,4 (22,1-22,8)	418	22,0 (21,7-22,3)	1363	<0,001
Übergewicht (BMI>P90)	16,9 (13,6-20,8)	68	16,8 (14,6-19,2)	227	0,954
Adipositas (BMI>P97)	10,0 (7,4-13,4)	41	8,6 (7,1-10,5)	114	0,413
Körperlich-sportliche Aktivität					0.009
Nie	23,3 (19,1-28,2)	98	16,3 (14,2-18,7)	224	
Etwa 1-2mal pro Monat	10,3 (7,5-14,1)	43	8,9 (7,4-10,7)	123	
Etwa 1-2mal pro Woche	36,3 (31,3-41,6)	153	36,2 (33,5-39,0)	485	
3-5mal pro Woche	19,9 (16,2-24,3)	82	24,9 (22,1-27,9)	325	
Etwa jeden Tag	10,1 (7,4-13,7)	40	13,6 (11,6-15,9)	195	
Körperlich-sportliche Aktivität (Stunden/Woche) ^d					M-W-U- Test
Mittelwert (95% KI)	4,5 (4,2-4,9)	371	5,3 (5,0-5,6)	1323	0,022
Median	3,0		4,0		

^aNicht für alle 1795 Studienteilnehmerinnen lagen zu allen Variablen Angaben vor (insgesamt fehlende Werte: Rauchen 0,9%, Alkohol 1,6%, Übergewicht/Adipositas 0,8%, körperliche Aktivität 1,5%).

^bDie angegebene Anzahl ist ungewichtet.

^cChi-Quadrat-Test (wenn nicht anders angegeben); M-W-U-Test=Mann-Whitney-U-Test

^dPillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen wurden hinsichtlich der Mittelwerte für Alter, Anzahl der pro Tag gerauchten Zigaretten, Body-Mass-Index und körperlich-sportliche Aktivität (in Stunden pro Woche) verglichen.

4.6 Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nicht-anwenderinnen hinsichtlich klinisch-chemischer Messparameter

Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen wurden hinsichtlich der klinisch-chemischen Messparameter, die etablierte Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen sind, verglichen. Betrachtet wurden die Werte für Blutdruck (systolisch und diastolisch), Serum-Cholesterin (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin bzw. LDL-Cholesterin) und C-reaktives Protein im Serum. Die Werte für Serum-Triglyzeride, von denen aus der Literatur bekannt ist, dass sie von der Anwendung oraler Kontrazeptiva beeinflusst werden, wurden für die vorliegende Analyse nicht herangezogen, da sie außerdem stark von der Dauer der Nahrungskarenz abhängig sind. Die Nahrungskarenzzeiten waren jedoch bei den Studienteilnehmerinnen sehr verschieden. Für die betrachteten Messparameter wurden zusätzlich zum Mittelwert das 95% Konfidenzintervall und die 50., 90. und 95. Perzentile angegeben. Die Verteilung der Werte für C-reaktives Protein war rechtsschief, daher ist für diesen Messparameter ein Vergleich der Mediane aussagekräftiger. Mit einem t-Test wurde die Signifikanz des Unterschiedes der Messwerte zwischen Anwenderinnen der Pille und Nichtanwenderinnen getestet. Bei den Werten für C-reaktives Protein wurde zusätzlich der Mann-Whitney U-Test verwendet. Bei allen untersuchten Zielgrößen war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant (Tabelle 6).

Der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck war bei den Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva um etwa zwei mm Hg, der Median um 3 mm Hg höher als bei Nichtanwenderinnen. Gesamtcholesterin-, Non-HDL- und LDL-Cholesterinwerte waren bei Mädchen, die die Pille einnahmen, um etwa 20 mg pro Deziliter höher als bei denen, die keine oralen Kontrazeptiva anwendeten. Auch die HDL-Cholesterinwerte waren bei den Anwenderinnen der Pille etwas höher. Ein sehr deutlicher Unterschied zwischen Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen war bei den Werten für C-reaktives Protein zu beobachten. Der Median für C-reaktives Protein waren bei den Pillenanwenderinnen mehr als doppelt so hoch als bei den Nichtanwenderinnen. Da sehr hohe Werte für C-reaktives Protein (über 10 mg/l) auf eine akute Entzündung hinweisen, wurden in einem zweiten Ansatz nur die Studienteilnehmerinnen mit CRP-Werten unter 10 mg/l betrachtet. Auch nach Ausschluss der sehr hohen CRP-Werte über 10 mg/l war der Median bei den Pillenanwenderinnen mehr als doppelt so hoch als bei den Nichtanwenderinnen.

Tabelle 6. Mittelwerte für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen^a

	Pillenanwenderinnen	Nichtanwenderinnen	p-Wert ^b
Systolischer Blutdruck [mm Hg] (n=1792)			
Mittelwert (SD)	115,7 (9,0)	113,6 (9,4)	< 0,001
95% KI	115,0-116,5	113,2-114,1	
Median	116,5	113,5	
p90	127,5	125,0	
p95	130,5	129,5	
Diastolischer Blutdruck [mm Hg] (n=1792)			
Mittelwert (SD)	70,6 (7,0)	68,7 (7,1)	< 0,001
95% KI	70,0-71,2	68,4-69,0	
Median	70,5	68,6	
p90	79,5	77,0	
p95	82,0	80,5	
Gesamtcholesterin [mg/dl] (n=1685)			
Mittelwert (SD)	185,1 (38,1)	161,8 (27,8)	< 0,001
95% KI	181,6-188,5	160,4-163,1	
Median	179,0	159,0	
p90	228,6	198,0	
p95	246,0	212,0	
Non-HDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1685)			
Mittelwert (SD)	123,7 (37,8)	103,8 (27,9)	< 0,001
95% KI	120,2-127,1	102,5-105,2	
Median	122,4	100,7	
p90	163,8	139,8	
p95	186,7	150,2	
LDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1686)			
Mittelwert (SD)	108,9 (34,9)	91,5 (24,8)	< 0,001
95% KI	105,8-112,1	90,3-92,7	
Median	106,0	89,0	
p90	148,5	122,0	
p95	158,3	135,0	
HDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1686)			
Mittelwert (SD)	61,4 (15,1)	57,9 (12,5)	< 0,001
95% KI	60,0-62,8	57,3-58,5	
Median	58,5	57,2	
p90	81,6	73,8	
p95	86,7	78,9	

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

	Pillenanwenderinnen	Nichtanwenderinnen	p-Wert ^b
C-reaktives Protein			
[µg/dl]			
(n=1673)			
Mittelwert (SD)	269,2 (365,5)	112,7 (308,3)	< 0,001
95% KI	235,8-302,6	97,6-127,8	
Median	128,0	35,0	(MWU-Test:
p90	601,6	207,0	< 0,001)
p95	1107,0	428,0	
C-reaktives Protein^c ≤ 1000 µg/dl			
[µg/dl]			
(n=1627)			
Mittelwert (SD)	198,9 (193,1)	76,1 (118,8)	< 0,001
95% KI	180,8-217,1	70,2-82,0	
Median	120,2	34,0	(MWU-Test:
p90	489,4	180,9	< 0,001)
p95	601,3	298,2	

^aDie gesamte Stichprobe umfasste 1795 Studienteilnehmerinnen. Die ungewichtete Anzahl der Studienteilnehmerinnen, für die entsprechende Messwerte vorlagen, ist jeweils angegeben.

^bt-Test

^cFür die Berechnung von CRP-Werten wurden entweder alle vorhanden Messwerte einbezogen oder Messwerte >1000 µg/dl (>10 mg/l) von der Berechnung ausgeschlossen, da sie auf eine akute Entzündung hinweisen.

4.7 Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nicht-anwenderinnen hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, stratifiziert nach Rauchstatus

In der vorliegenden Arbeit lag ein Hauptaugenmerk auf dem Effekt von Rauchen auf den Zusammenhang von oralen Kontrazeptiva und klinisch-chemischen Zielgrößen, die Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen sind. Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen wurden daher zum Vergleich hinsichtlich soziodemografischer Merkmale nach der Variablen „aktuelles Rauchen“ stratifiziert (Tabelle 7). Mädchen, die aktuell rauchten (Variable „aktuelles Rauchen: Ja“), konsumierten durchschnittlich 8,0 Zigaretten pro Tag (95% KI: 7,5-8,5 Zigaretten pro Tag) und begannen im Mittel mit 13,7 Jahren (95% KI: 13,6-13,8 Jahre) zu rauchen. Insgesamt gaben 13 Prozent der Mädchen an, die Pille einzunehmen und zu rauchen, zehn Prozent nahmen die Pille ein, rauchten aber nicht. Etwa 19 Prozent der Mädchen rauchten, verwendeten aber nicht die Pille und 58 Prozent waren Nichtraucherinnen und verwendeten nicht die Pille. Beim Vergleich der einzelnen Altersstufen fällt auf, dass die Prävalenz des gemeinsamen Auftretens von Pilleneinnahme und Rauchen mit zunehmendem Alter anstieg. Unter den 14-Jährigen nahmen zwei Prozent die Pille und rauchten, bei den 17-Jährigen waren es bereits 23 Prozent. Dagegen war der Anteil derjenigen, die rauchten, aber die Pille nicht einnahmen, in allen Altersstufen etwa gleich. In den neuen Bundesländern kam das gemeinsame Auftreten von

Pillenanwendung und Rauchen häufiger vor als in den alten Bundesländern (16,7 Prozent bzw. 12,1 Prozent). Der prozentuale Anteil der Mädchen, die die Pille einnahmen und zusätzlich rauchten, war in ländlichen sowie in klein-, mittel- oder großstädtischen Gemeinden etwa gleich groß. Unter Migrantinnen kam das gleichzeitige Auftreten von Pillenanwendung und Rauchen deutlich weniger häufig vor als bei Nicht-Migrantinnen (5,1 Prozent bzw. 14,6 Prozent). Dagegen war der Anteil der Raucherinnen unter den Mädchen, die die Pille nicht verwendeten, bei Migrantinnen und Nicht-Migrantinnen gleich groß (18,5 Prozent). Mit steigendem Sozialstatus sank der prozentuale Anteil der Pillenanwenderinnen, die zusätzlich rauchten. Auch unter den Mädchen, die die Pille nicht anwendeten, war der Anteil der Raucherinnen bei denen mit niedrigem sozialen Status höher als bei denen mit hohem sozialen Status. Der Anteil derjenigen, die weder die Pille einnahmen noch rauchten, war bei Mädchen mit hohem sozialen Status statistisch signifikant höher als bei Mädchen mit mittlerem oder niedrigem sozialen Status. Dagegen hatte die Schulbildung der Mädchen keinen signifikanten Einfluss darauf, ob die Mädchen gleichzeitig die Pille einnahmen und rauchten. Unter den Gymnasiastinnen nahmen 10 Prozent die Pille und rauchten, unter den Hauptschülerinnen waren es 16 Prozent. Die Unterschiede waren jedoch nicht statistisch signifikant. Wenn die Mütter oder Väter eine höhere Schulbildung hatten (Abitur oder ähnlicher Abschluss) war der Anteil der Mädchen, die die Pille einnahmen und rauchten, niedriger als wenn die Eltern Haupt- oder Realschulbildung (oder eine vergleichbare Schulbildung) hatten. Auch unter den Nichtanwenderinnen der Pille war der Anteil der Raucherinnen niedriger, wenn die Mädchen oder deren Eltern eine höhere Schulbildung hatten. Allerdings waren auch hier die Unterschiede zwischen den einzelnen Bildungsstufen nicht in jedem Fall statistisch signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7. Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen hinsichtlich soziodemografischer Merkmale, stratifiziert nach Rauchstatus

	Pillenanwenderinnen				Nichtanwenderinnen				p-Wert ^b
	Anteil aktuelle Raucherinnen % (95% KI)	n ^a	Anteil Nichtraucherinnen % (95% KI)	n ^a	Anteil aktuelle Raucherinnen % (95% KI)	n ^a	Anteil Nichtraucherinnen % (95% KI)	n ^a	
Gesamt	13,0 (11,6-14,6)	232	10,0 (8,6-11,7)	184	18,6 (16,6-20,7)	342	58,3 (55,9-60,8)	1021	
Alter									<0,001
14 Jahre	2,2 (1,2-4,0)	13	0,9 (0,4-2,3)	5	15,5 (12,1-19,6)	75	81,4 (77,3-85,0)	364	
15 Jahre	9,5 (7,0-12,7)	41	5,2 (3,5-7,9)	28	21,3 (17,7-25,6)	103	63,9 (59,0-68,6)	280	
16 Jahre	17,6 (13,8-22,0)	76	13,5 (10,4-17,3)	63	18,5 (14,7-23,1)	81	50,4 (44,9-55,9)	218	
17 Jahre	23,1 (19,3-27,4)	102	20,7 (16,7-25,3)	88	19,0 (15,4-23,1)	83	37,3 (32,6-42,2)	159	
Wohnregion									0,001
Ost	16,7 (14,0-19,8)	100	13,4 (10,3-17,3)	77	19,8 (16,2-23,9)	128	50,2 (45,2-55,1)	313	
West	12,1 (10,4-13,9)	132	9,1 (7,5-11,0)	107	18,2 (16,0-20,7)	214	60,6 (57,8-63,3)	708	
Gemeindegröße									0,701
Ländlich	14,8 (11,4-19,0)	63	11,0 (7,1-16,4)	39	16,3 (12,8-20,6)	72	57,9 (52,2-63,5)	222	
Kleinstädtisch	11,2 (8,7-14,3)	47	11,4 (8,8-14,4)	55	20,2 (16,6-24,3)	91	57,3 (53,0-61,5)	255	
Mittelstädtisch	13,3 (10,6-16,6)	69	9,8 (7,4-12,9)	57	19,2 (15,9-23,1)	103	57,7 (52,8-62,4)	309	
Großstädtisch	13,5 (11,0-16,5)	53	8,2 (5,8-11,4)	33	17,7 (13,5-22,8)	76	60,6 (55,4-65,6)	235	
Migrations- hintergrund									<0,001
Migrantin	5,1 (3,0-8,4)	13	4,7 (2,8-7,9)	13	18,5 (14,2-23,7)	47	71,7 (66,5-76,4)	180	
Nicht-Migrantin	14,6 (12,9-16,5)	219	11,1 (9,4-13,0)	171	18,5 (16,4-20,9)	294	55,8 (53,0-58,5)	841	
Sozialer Status									<0,001
Niedrig	16,0 (12,8-19,9)	72	6,8 (4,6-9,8)	33	23,0 (18,9-27,8)	104	54,2 (49,1-59,3)	246	
Mittel	13,8 (11,6-16,3)	114	10,8 (8,7-13,3)	91	18,6 (15,8-21,8)	159	56,8 (53,0-60,4)	465	
Hoch	9,0 (6,5-12,4)	39	13,1 (10,2-16,8)	58	12,7 (9,8-16,3)	63	65,2 (60,5-69,6)	276	

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

	Pillenanwenderinnen				Nichtanwenderinnen				p-Wert ^b
	Anteil aktuelle Raucherinnen % (95% KI)	n ^a	Anteil Nichtraucherinnen % (95% KI)	n ^a	Anteil aktuelle Raucherinnen % (95% KI)	n ^a	Anteil Nichtraucherinnen % (95% KI)	n ^a	
Besuchter Schultyp									<0,001
Förder-/									
Sonderschule	11,7 (3,7-31,6)	3	2,3 (0,3-15,2)	1	46,3 (29,2-64,3)	14	39,7 (24,2-57,5)	14	
Hauptschule	15,9 (11,9-20,9)	42	6,5 (4,0-10,3)	16	30,0 (24,2-36,6)	76	47,6 (41,1-54,1)	125	
Realschule	14,7 (11,7-18,3)	83	8,6 (6,3-11,6)	53	18,5 (15,6-21,9)	112	58,1 (53,3-62,8)	308	
Gesamtschule	14,7 (9,4-22,2)	22	5,9 (3,3-10,6)	10	18,8 (12,9-26,7)	30	60,5 (51,0-69,3)	85	
Gymnasium	10,2 (8,2-12,9)	73	12,8 (10,1-16,0)	92	12,9 (10,4-15,8)	99	64,1 (60,2-67,8)	454	
Schulbildung der Mutter									0,002
Volks-, Hauptschulab- schluss, kein Abschluss	16,8 (13,5-20,8)	67	9,7 (6,8-13,7)	40	20,7 (16,7-25,4)	99	52,7 (47,7-57,7)	226	
Realschulab- schluss, POS	13,1 (10,9-15,7)	114	10,6 (8,5-13,1)	88	18,7 (16,1-21,7)	162	57,5 (54,1-60,9)	474	
Fachhochschul- reife, Abitur, EOS	9,2 (6,7-12,5)	37	10,4 (7,4-14,3)	46	12,8 (9,5-17,1)	50	67,6 (62,1-72,7)	253	
Schulbildung des Vaters									<0,001
Volks-, Hauptschulab- schluss, kein Abschluss	14,0 (11,2-17,4)	69	9,7 (7,4-12,5)	52	19,2 (15,5-23,4)	102	57,1 (52,6-61,5)	288	
Realschulab- schluss, POS	14,6 (11,9-17,9)	91	11,4 (8,7-14,8)	65	19,3 (15,8-23,4)	122	54,6 (49,8-59,4)	322	
Fachhochschul- reife, Abitur, EOS	8,3 (5,8-11,7)	35	11,0 (8,3-14,4)	51	12,1 (9,4-15,4)	58	68,7 (64,2-72,8)	301	

^aungewichtete Anzahl ^bANOVA

4.8 Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nicht-anwenderinnen hinsichtlich klinisch-chemischer Messparameter, stratifiziert nach Rauchstatus

Um der Fragestellung nachzugehen, ob Rauchen zusätzlich zu den oralen Kontrazeptiva einen Effekt auf den Blutdruck, die Cholesterinwerte oder die Werte für C-reaktives Protein hat, wurden die Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen jeweils getrennt nach ihrem Rauchstatus (aktuelles Rauchen bzw. tägliches Rauchen) analysiert. Tägliche Raucherinnen rauchten im Durchschnitt etwa 1,3 Zigaretten pro Tag mehr (9,3 Zigaretten pro Tag) als die Mädchen, die angegeben hatten, aktuell zu rauchen. In Tabelle 8a sind die Mittelwerte und Mediane sowie die 50., 90. und 95. Perzentile der klinisch-chemischen Messparameter für die vier möglichen Kombinationen der interessierenden Variablen (aktuelles Rauchen ja, Pille ja; aktuelles Rauchen ja, Pille nein; aktuelles Rauchen nein, Pille ja; aktuelles Rauchen nein; Pille nein) gezeigt. Die gleichen Berechnungen wurden nochmals nach Stratifizierung der Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen in tägliche Raucherinnen und Nichtraucherinnen durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8b dargestellt. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen wurde für jede Zielgröße mit einem t-Test bzw., bei nicht-normalverteilten Variablen, mit einem Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Sowohl bei den Pillenanwenderinnen als auch bei den Nichtanwenderinnen konnte ein Effekt des Rauchens (Variable „aktuelles Rauchen“, Tabelle 8a) auf den Blutdruck und die Werte für HDL-Cholesterin beobachtet werden. Der systolische und der diastolische Blutdruck war bei den Nichtraucherinnen um ein bis zwei mm Hg höher als bei den Raucherinnen. Die Unterschiede waren, mit Ausnahme der Werte für systolischen Blutdruck bei Nichtanwenderinnen der Pille, statistisch signifikant. Die HDL-Cholesterinwerte waren bei den Raucherinnen niedriger als bei den Nichtraucherinnen. Auch hier konnte der Unterschied sowohl bei den Pillenanwenderinnen als auch bei den Nichtanwenderinnen beobachtet werden und war statistisch signifikant. Die Werte für Gesamtcholesterin waren bei den Raucherinnen etwas niedriger als bei den Nichtraucherinnen, was vermutlich durch die bei Raucherinnen niedrigeren HDL-Cholesterinwerte verursacht wurde. Die Gesamtcholesterinwerte unterschieden sich jedoch nicht statistisch signifikant. Die Werte für Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin waren bei den Raucherinnen und Nichtraucherinnen etwa gleich hoch. Dies galt sowohl für die Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva als auch für die Nichtanwenderinnen. In der Gruppe der Pillenanwenderinnen unterschieden sich die Mittelwerte für C-reaktives Protein bei Raucherinnen und Nichtraucherinnen nicht statistisch signifikant. In der Gruppe der Nichtanwenderinnen dagegen hatten die Mädchen, die rauchten, signifikant höhere CRP-Werte als die Nichtraucherinnen. Auch nach Ausschluss der sehr hohen CRP-

Werte über 1000 µg/dl war der Unterschied zwischen Raucherinnen und Nicht-raucherinnen in der Gruppe der Nichtanwenderinnen statistisch signifikant.

Die Ergebnisse des Vergleichs der klinisch-chemischen Parameter der Mädchen, die täglich rauchten, mit Nichtraucherinnen sind in Tabelle 8b dargestellt. Bis auf wenige Ausnahmen machte es keinen Unterschied, ob die Variable „tägliches Rauchen“ oder „aktuelles Rauchen“ herangezogen wurde. Hinsichtlich der statistischen Signifikanz des Unterschieds war die einzige Ausnahme der Mittelwert für den diastolischen Blutdruck bei täglichen Raucherinnen und Nichtraucherinnen in der Gruppe der Nichtanwenderinnen oraler Kontrazeptiva. Hier war der Unterschied nicht statistisch signifikant, während der Unterschied bei Verwendung der Variablen „aktuelles Rauchen“ signifikant war.

Tabelle 8a. Mittelwerte für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus (Aktuelles Rauchen ja/nein)^a

	Pillenanwenderinnen			Nichtanwenderinnen		
	Aktuelle Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b	Aktuelle Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b
Systolischer Blutdruck [mm Hg] (n=1776)						
Mittelwert (SD)	115,0 (8,9)	116,8 (9,1)	0,027	113,0 (8,9)	113,8 (9,5)	0,131
95% KI	114,0-116,0	115,6-118,0		112,1-113,9	113,3-114,3	
Median	115,7	117,1		112,0	113,5	
p90	125,2	129,3		124,3	125,5	
p95	129,8	131,6		128,0	130,0	
Diastolischer Blutdruck [mm Hg] (n=1776)						
Mittelwert (SD)	69,9 (6,7)	71,6 (7,2)	0,007	68,0 (6,5)	68,9 (7,3)	0,013
95% KI	69,1-70,7	70,6-72,5		67,3-68,6	68,5-69,3	
Median	70,0	71,7		68,0	69,0	
p90	79,0	81,0		76,0	77,5	
p95	81,4	83,3		78,5	81,5	
Gesamtcholesterin [mg/dL] (n=1670)						
Mittelwert (SD)	184,2(36,4)	186,3(40,5)	0,558	160,2(28,9)	162,3(27,8)	0,197
95% KI	179,8-188,6	180,7-192,0		157,4-163,0	160,7-163,9	
Median	179,0	180,0		157,2	160,0	
p90	230,0	227,4		195,5	199,0	
p95	245,0	251,7		213,0	212,0	
Non-HDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1670)						
Mittelwert (SD)	124,8 (35,2)	122,4 (41,2)	0,501	104,7 (29,5)	103,5 (27,4)	0,502
95% KI	120,5-129,1	116,6-128,1		101,7-107,6	102,0-105,1	
Median	123,3	120,4		100,9	100,7	
p90	165,0	161,5		141,4	138,5	
p95	187,6	184,6		158,9	148,6	
LDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1671)						
Mittelwert (SD)	108,8 (31,9)	109,2 (38,8)	0,902	90,0 (24,4)	92,0 (25,0)	0,184
95% KI	104,9-112,7	103,8-114,6		87,6-92,5	90,6-93,4	
Median	107,4	104,0		88,0	89,0	
p90	148,0	149,6		120,0	124,0	
p95	155,3	161,3		133,0	136,0	

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

	Pillenanwenderinnen			Nichtanwenderinnen		
	Aktuelle Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b	Aktuelle Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b
HDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1671)						
Mittelwert (SD)	59,4(14,5)	63,9(15,5)	0,001	55,5(12,5)	58,8(12,4)	<0.001
95% KI	57,7-61,2	61,8-66,1		54,3-56,8	58,1-59,5	
Median	57,4	64,0		54,3	58,0	
p90	79,5	83,0		72,8	74,5	
p95	86,7	91,4		78,8	79,7	
C-reaktives Protein [µg/dl] (n=1659)						
Mittelwert (SD)	272,2(387,7)	265,7(336,9)	0,658	156,5(421,7)	97,8(260,9)	0.001
95% KI	224,9-319,5	218,5-312,9	(MWU-Test)	114,4-198,7	83,1-112,5	(M-W-U-Test)
Median	127,0	132,2		46,9	32,5	
p90	613,9	599,0		258,2	190,5	
p95	1101,2	1159,7		824,8	350,3	
C-reaktives Protein^c ≤1000 µg/L [µg/dl] (n=1614)						
Mittelwert (SD)	197,7(197,3)	199,7(186,5)	0,594	87,0(135,9)	72,1(112,4)	0.007
95% KI	173,0-222,5	172,8-226,5	(MWU-Test)	73,2-100,9	65,7-78,5	(M-W-U-Test)
Median	120,0	123,0		43,5	32,0	
p90	487,3	511,0		189,7	175,0	
p95	613,9	599,0		341,0	273,1	

^aDie Anzahl der Studienteilnehmerinnen für die entsprechende Messwerte vorlagen, ist jeweils angegeben. Insgesamt machten 1779 Studienteilnehmerinnen Angaben zum Rauchstatus und zur Pillenanwendung.

^bt-Test (wenn nicht anders angegeben), MWU-Test=Mann-Whitney-U-Test

^cFür die Berechnung von CRP-Werten wurden entweder alle vorhandenen Messwerte einbezogen oder Messwerte >1000 µg/dl von der Berechnung ausgeschlossen, da sie auf eine akute Entzündung hinweisen.

Tabelle 8b. Mittelwerte für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus (Tägliches Rauchen bzw. Nichtraucher)^a

	Pillenanwenderinnen			Nichtanwenderinnen		
	Tägliche Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b	Tägliche Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b
Systolischer Blutdruck [mm Hg] (n=1564)						
Mittelwert (SD)	115,0 (9,0)	116,8 (9,1)	0,038	113,5 (9,0)	113,8 (9,5)	0,601
95% KI	113,8-116,2	115,6-118,0		112,3-114,6	113,3-114,3	
Median	116,0	117,1		112,5	113,5	
p90	125,2	129,3		125,0	125,5	
p95	129,0	131,6		130,1	130,0	
Diastolischer Blutdruck [mm Hg] (n=1564)						
Mittelwert (SD)	69,7 (6,4)	71,6 (7,2)	0,003	68,3 (6,2)	68,9 (7,3)	0,177
95% KI	68,8-70,5	70,6-72,5		67,5-69,1	68,5-69,3	
Median	69,9	71,7		69,0	69,0	
p90	78,5	81,0		75,5	77,5	
p95	81,0	83,3		78,5	81,5	
Gesamtcholesterin [mg/dl] (n=1471)						
Mittelwert (SD)	184,7 (37,1)	186,3 (40,5)	0,679	159,6 (27,3)	162,3 (27,8)	0,169
95% KI	179,5-190,0	180,7-192,0		156,0-163,1	160,7-163,9	
Median	178,3	180,0		159,0	160,0	
p90	227,5	227,4		195,2	199,0	
p95	246,0	251,7		210,6	212,0	
Non-HDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1471)						
Mittelwert (SD)	126,9 (35,3)	122,4 (41,2)	0,243	105,4 (29,3)	103,5 (27,4)	0,354
95% KI	122,0-131,9	116,6-128,1		101,6-109,3	102,0-105,0	
Median	125,2	120,4		101,8	100,6	
p90	165,7	161,5		141,7	138,5	
p95	190,9	184,6		163,1	148,6	
LDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1472)						
Mittelwert (SD)	110,7 (31,8)	109,2 (38,8)	0,675	89,2 (23,7)	91,9 (25,0)	0,130
95% KI	106,2-115,2	103,8-114,6		86,1-92,3	90,5-93,3	
Median	110,0	104,0		87,0	89,0	
p90	148,9	149,6		119,6	123,0	
p95	161,2	161,3		134,5	136,0	

Fortsetzung der Tabelle auf der nächsten Seite

	Pillenanwenderinnen			Nichtanwenderinnen		
	Tägliche Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b	Tägliche Raucherinnen	Nicht-raucherinnen	p-Wert ^b
HDL-Cholesterin [mg/dl] (n=1472)						
Mittelwert (SD)	57,8 (13,8)	64,0 (15,5)	<0,001	54,1 (11,6)	58,8 (12,4)	<0.001
95% KI	55,8-59,7	61,8-66,1		52,6-55,6	58,1-59,5	
Median	56,3	64,0		52,3	58,0	
p90	78,9	83,0		70,9	74,5	
p95	83,6	91,4		76,2	79,7	
C-reaktives Protein [µg/dl] (n=1461)						
Mittelwert (SD)	246,2(300,9)	265,7 (336,9)	0,783	182,0(478,8)	96,8 (260,4)	0.002
95% KI	203,3-289,0	218,5-312,8	(MWU-Test)	119,6-244,4	82,0-111,5	(M-W-U-Test)
Median	120,3	132,2		50,0	32,5	
p90	590,7	599,0		428,0	189,1	
p95	798,6	1159,7		877,0	347,1	
C-reaktives Protein^c ≤1000 µg/dl [µg/dl] (n=1425)						
Mittelwert (SD)	202,6(193,6)	199,6 (186,5)	0,895	102,8(157,9)	70,8 (109,4)	0.009
95% KI	174,5-230,7	172,8-226,5	(MWU-Test)	81,8-123,9	64,6-77,1	(M-W-U-Test)
Median	118,2	123,0		47,1	32,0	
p90	490,0	511,0		225,0	173,6	
p95	599,7	599,0		471,0	269,1	

^aDie Anzahl der Studienteilnehmerinnen, für die entsprechende Messwerte vorlagen, ist jeweils angegeben. Die Stichprobe umfasste 1567 Studienteilnehmerinnen (tägliches Rauchen n=370, Nichtraucherinnen n=1197). Von der Analyse wurden diejenigen ausgeschlossen, die zwar rauchten, aber nicht täglich (n=203).

^bt-Test

^cFür die Berechnung von CRP-Werten wurden entweder alle vorhanden Messwerte einbezogen oder Messwerte >1000 µg/dl von der Berechnung ausgeschlossen, da sie auf eine akute Entzündung hinweisen.

4.9 Prävalenz von erhöhten Werten für klinisch-chemische Parameter bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus

In Tabelle 9 sind die Prävalenzen erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und CRP-Werte bzw. erniedrigter HDL-Cholesterinwerte bei Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus (aktuelles Rauchen), dargestellt. Bei den Mädchen, die die Pille einnahmen, waren die Prävalenzen erhöhter Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerte sowie erhöhter Werte für C-reaktives Protein statistisch signifikant höher als bei den Nichtanwenderinnen. Dabei spielte es keine Rolle, ob als Grenzwert für C-reaktives Protein 300 µg/dl (= 3 mg/l) oder 280 bzw. 500 µg/dl (= 2,8 bzw. 5 mg/l) verwendet wurde. Innerhalb der Gruppe der Pillenanwenderinnen wurden zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens erhöhter Werte festgestellt. Da es insgesamt nur wenige Pillenanwenderinnen gab, deren HDL-Cholesterinwerte unterhalb des Grenzwertes von 35 µg/dl lagen (n=7), wurde die statistische Signifikanz des Unterschiedes zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen mit erniedrigten HDL-Cholesterinwerten nicht getestet. Auch innerhalb der Gruppe der Nichtanwenderinnen der Pille unterschieden sich Raucherinnen und Nichtraucherinnen bezüglich des Auftretens erhöhter Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerte nicht signifikant. Erniedrigte HDL-Cholesterinwerte unter 35 µg/dl sowie CRP-Werte über 300 µg/dl traten innerhalb dieser Gruppe bei den Raucherinnen häufiger auf als bei den Nichtraucherinnen. Hinsichtlich der CRP-Werte war der Unterschied nicht mehr signifikant, wenn nur die CRP-Werte unterhalb von 1000 µg/dl (= 10 mg/l) in die Berechnung einbezogen wurden.

Tabelle 9. Prävalenz von erhöhten klinisch-chemischen Messparametern bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen, stratifiziert nach Rauchstatus^a

	Pillenanwenderinnen					Nichtanwenderinnen				
	Aktuelle Raucherinnen % (95% KI)	n ^b	Nichtraucherinnen % (95% KI)	n ^b	p-Wert ^c	Aktuelle Raucherinnen % (95% KI)	n ^b	Nichtraucherinnen % (95% KI)	n ^b	p-Wert ^c
Gesamt-cholesterin über 200 mg/dl	27,3 (20,9-34,9)	58	28,6 (21,5-36,9)	47	0,802	8,8 (5,6-13,5)	29	9,1 (7,2-11,4)	85	0,888
LDL-Cholesterin über 130 mg/dl	19,9 (14,5-26,5)	40	22,2 (15,8-30,3)	35	0,553	5,7 (3,4-9,5)	21	6,8 (5,1-9,0)	61	0,530
HDL-Cholesterin unter 35 mg/dl	2,6 (1,1-5,8)	6	0,3 (0,0-2,2)	1	nicht berechnet	3,4 (1,6-7,2)	9	1,2 (0,7-2,1)	13	0,026
C-reaktives Protein über 3,0 mg/l	26,4 (20,1-33,8)	59	27,4 (20,3-35,8)	42	0,855	9,7 (6,4-14,4)	29	5,8 (4,3-7,9)	55	0,045
C-reaktives Protein* über 3,0 mg/l	22,3 (16,3-29,6)	46	23,3 (16,5-31,8)	35	0,840	5,9 (3,6-9,6)	18	4,4 (3,1-6,2)	41	0,329
C-reaktives Protein über 2,8 bzw. 5,0 mg/l	16,2 (11,3-22,5)	37	15,5 (10,3-22,8)	24	0,883	8,0 (5,4-11,7)	24	5,0 (3,6-6,7)	47	0,059
C-reaktives Protein^d über 2,8 bzw. 5,0 mg/l	11,4 (7,3-17,4)	24	10,8 (6,5-17,3)	17	0,860	4,1 (2,3-7,4)	13	3,5 (2,5-4,9)	33	0,663

^aAls „erhöht“ wurden Cholesterinwerte definiert, die oberhalb der Referenzwerte des National Cholesterol Education Program (NCEP) lagen. CRP-Werte über 3 mg/l bzw. über 2,8 mg/l (bei 14- und 15-Jährigen) und 5,0 mg/l (bei 16- und 17-Jährigen) wurden als erhöht definiert (AHA/CDC, 1992; Thierfelder et al. 2007). ^bungewichtet ^cChi-Quadrat-Test. ^dFür die Berechnung der Prävalenz erhöhter CRP-Werte wurden entweder alle vorhandenen Messwerte einbezogen oder Messwerte >10 mg/l von der Berechnung ausgeschlossen, da sie auf eine akute Entzündung hinweisen.

4.10 Bivariate Regressionsanalysen

In bivariaten Analysen wurde der Zusammenhang zwischen verschiedenen erklärenden Variablen und der jeweiligen Zielgröße (Blutdruck, Cholesterin, C-reaktives Protein) untersucht. Folgende Variablen wurden dazu herangezogen: Lebensalter, Anwendung eines oralen Kontrazeptivums, Rauchen (in verschiedenen Abstufungen: aktuelles Rauchen, regelmäßiges Rauchen, tägliches Rauchen), Body-Mass-Index, Körperfettanteil gemessen als Summe der Hautfaltendicke, Fettverteilungsmuster gemessen als Taillen- und Hüftumfang (englisch Waist-to-Hip Ratio), körperlich-sportliche Aktivität in Stunden pro Woche und dichotomisiert (hohe oder mittlere versus niedrige körperlich-sportliche Aktivität) und Alkoholkonsum (mindestens ein Glas Bier, Wein oder Schnaps pro Woche). Der Reifestatus von Kindern und Jugendlichen hat ebenfalls einen wichtigen Einfluss auf die Serum-Lipidwerte (Jaross et al. (1981)), wurde in der vorliegenden Arbeit als erklärende Variable aber nicht berücksichtigt, da 97 Prozent der 14- bis 17-jährigen Mädchen dem Reifestatus „späte Pubertät oder postpubertär“ (Tanner Stufe 4-6) zugeordnet werden konnten. Zusätzlich zu den oben genannten physiologischen Einflussfaktoren wurden verschiedene soziodemografische Faktoren (Migrationshintergrund, sozialer Status, Wohnregion (Ost/West) und Gemeindegröße) hinsichtlich ihres Einflusses auf die Zielgrößen untersucht.

4.10.1 Systolischer Blutdruck

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva hatte in der bivariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck. Hingegen war der Einfluss von Rauchen auf den Blutdruck in dieser Analyse nicht signifikant. Andere Faktoren, die den Blutdruck signifikant beeinflussten, waren das Alter, der Body-Mass-Index und die Summe der Hautfaltendicke. Körperlich-sportliche Aktivität und Alkoholkonsum hatten keinen statistisch signifikanten Effekt auf den Blutdruck. Der Einfluss von oralen Kontrazeptiva war im Vergleich zu den anderen erklärenden Variablen am größten (Tabelle 10a). Von den betrachteten soziodemografischen Variablen hatten der Migrationshintergrund und die Gemeindegröße einen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck. Die anderen soziodemografischen Variablen beeinflussten den systolischen Blutdruck nicht.

4.10.2 Diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck wurde in der bivariaten Analyse vom Alter, der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums, vom Body-Mass-Index sowie von der Summe der Hautfaltendicke beeinflusst. Rauchen hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss. Ebenfalls nicht signifikant waren Alkoholkonsum und körperlich-sportliche Aktivität.

Keine der soziodemografischen Variablen hatte einen signifikanten Einfluss auf den diastolischen Blutdruck (Tabelle 10b).

Tabelle 10a. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable systolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Standardisierter		95% KI des Koeffizienten	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
	Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient				
Lebensalter (Jahre)	0,093	0,776	0,430-1,123	<0,001	0,01	0,01
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,469	2,111	1,191-3,030	<0,001	0,01	0,01
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	-0,021	-0,419	-1,261-0,422	0,329	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	-0,024	-0,508	-1,408-0,392	0,269	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	0,004	0,085	-0,883-1,053	0,863	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	0,221	0,501	0,408-0,593	<0,001	0,05	0,05
Summe Hautfaltendicke (mm)	0,181	0,137	0,105-0,168	<0,001	0,03	0,035
Waist-to-Hip Ratio	0,041	8,846	-0,146- 17,837	0,054	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität Std/Woche	-0,029	-0,054	-0,143-0,034	0,230	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,031	-0,642	-1,520-0,236	0,152	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Alkohol (>1 Glas/Woche) 1=Ja 0=Nein	-0,020	-0,436	-1,372-0,500	0,361	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,056	-1,408	-2,475- (-0,358)	0,009	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	-0,034	-0,435	-0,979-0,109	0,117	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Wohnregion 1=West 0=Ost	0,011	0,240	-0,709-1,190	0,620	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	-0,055	-0,492	-0,862- (-0,122)	0,009	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

Tabelle 10b. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable diastolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient	95% KI des Koeffizienten	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Lebensalter (Jahre)	0,150	0,962	0,698-1,225	<0,001	0,02	0,02
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,109	1,855	1,152-2,558	<0,001	0,01	0,01
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	-0,036	-0,550	-1,193- (-0,093)	0,094	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	-0,028	-0,462	-1,148-0,225	0,187	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	-0,014	-0,248	-0,986-0,490	0,510	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	0,070	0,121	0,049-0,194	0,001	0,01	kleiner als 0,005
Summe Hautfaltendicke (mm)	0,059	0,034	0,010-0,059	0,006	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Waist-to-Hip Ratio	0,012	2,032	-4,867-8,930	0,564	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (Std/Woche)	-0,028	-0,039	-0,107-0,029	0,256	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,038	-0,607	-1,295-0,060	0,074	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Alkohol (>1 Glas/Woche) Ja=1 Nein=0	0,008	0,141	-0,573-0,854	0,699	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,014	-0,275	-1,089-0,510	0,504	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	-0,012	-0,121	-0,539-0,297	0,570	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Wohnregion 1=West 0=Ost	0,002	0,042	-0,684-0,769	0,909	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	-0,034	-0,232	-0,515-0,052	0,109	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

4.10.3 Gesamtcholesterin

Sowohl die Einnahme oraler Kontrazeptiva als auch Rauchen (aktuelles Rauchen, regelmäßiges oder tägliches Rauchen) hatte in den bivariaten Analysen einen signifikanten Einfluss auf die Werte für Gesamtcholesterin. Der Einfluss von oralen Kontrazeptiva war im Vergleich mit den anderen erklärenden Variablen am größten. Auch das Lebensalter, der Body-Mass-Index, der Körperfettanteil (Summe der Hautfaltendicke), das Fettverteilungsmuster (Waist-to-Hip Ratio) und der Alkoholkonsum spielten eine Rolle. Die körperlich-sportliche Aktivität hatte dagegen keinen Einfluss auf das Gesamtcholesterin. Von den betrachteten soziodemografischen Variablen beeinflusste der Migrationsstatus die Werte für Gesamtcholesterin (Tabelle 10c).

4.10.4 Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin

Sowohl die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums als auch der Tabakkonsum hatten in bivariaten Analysen einen Einfluss auf die Werte für Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin. Andere Variablen, die diese Zielgrößen beeinflussten, waren das Alter, der Body-Mass-Index, der Körperfettanteil (Summe der Hautfaltendicke) und das Fettverteilungsmuster (Waist-to-Hip Ratio). Der Migrationsstatus und der soziale Status hatten einen signifikanten Einfluss auf das Non-HDL-Cholesterin, jedoch nicht auf das LDL-Cholesterin (Tabellen 10d, 10e).

4.10.5 HDL-Cholesterin

Die Werte für HDL-Cholesterin wurden sowohl durch die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums als auch durch das Rauchen beeinflusst. Weiterhin spielten das Alter, der Body-Mass-Index, der Körperfettanteil (Summe der Hautfaltendicke) und das Fettverteilungsmuster (Waist-to-Hip Ratio) eine Rolle. Von den soziodemografischen Faktoren hatte der soziale Status einen statistisch signifikanten Einfluss (Tabelle 10f).

Tabelle 10c. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable Gesamtcholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient	95% KI des Koeffizienten	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Lebensalter (Jahre)	0,143	4,094	2,877-5,312	<0,001	0,02	0,020
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,304	23,304	20,168-26,440	<0,001	0,09	0,09
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	0,061	4,209	1,241-7,177	0,005	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	0,073	5,414	2,230-8,597	0,001	0,01	0,01
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	0,064	5,095	1,674-8,517	0,004	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	0,138	1,084	0,748-1,420	<0,001	0,02	0,02
Summe	0,163	0,425	0,314-0,537	<0,001	0,03	0,03
Hautfaltendicke (mm)						
Waist-to-Hip Ratio	0,098	72,851	40,859-104,844	<0,001	0,01	0,01
Körperlich-sportliche Aktivität Std/Woche	-0,035	-0,217	-0,521-0,086	0,160	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,017	-1,237	-4,392-1,917	0,442	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Alkohol (>1 Glas/Woche) Ja=1 Nein=0	-0,056	-4,256	-7,560-(-0,951)	0,012	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,051	-4,392	-8,110-(-0,678)	0,021	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	-0,017	-0,733	-2,663-1,197	0,457	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Wohnregion 1=West 0=Ost	-0,018	-1,401	-4,725-1,924	0,409	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	0,011	0,347	-0,959-1,654	0,602	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

Tabelle 10d. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient	95% KI des Koeffizienten	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Lebensalter (Jahre)	0,116	3,277	2,073-4,482	<0,001	0,01	0,03
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,263	19,825	16,693-22,958	<0,001	0,07	0,07
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	0,097	6,596	3,680-9,513	<0,001	0,01	0,01
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	0,109	7,895	4,767-11,022	<0,001	0,01	0,01
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	0,113	8,839	5,482-12,196	<0,001	0,01	0,01
BMI (kg/m ²)	0,229	1,776	1,450-2,102	<0,001	0,05	0,05
Summe	0,234	0,604	0,495-0,713	<0,001	0,06	0,05
Hautfaldendicke (mm)						
Waist-to-Hip Ratio	0,200	146,176	115,117-177,235	<0,001	0,04	0,04
Körperlich-sportliche Aktivität Std/Woche	-0,032	-0,197	-0,498-0,104	0,200	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,015	-1,057	-4,171-2,057	0,506	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Alkohol (>1 Glas/Woche) Ja=1 Nein=0	-0,040	-2,992	-6,253-0,269	0,072	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,049	-4,144	-7,810-(-0,477)	0,027	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	-0,049	-2,117	-4,018-(-0,216)	0,029	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Wohnregion 1=West 0=Ost	-0,010	-0,767	-4,046-2,511	0,646	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	<0,001	-0,012	-1,301-1,277	0,985	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

Tabelle 10e. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable LDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient	95% KI des Koeffizienten	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Lebensalter (Jahre)	0,123	3,112	2,028-4,196	<0,001	0,02	0,02
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,256	17,422	14,599-20,246	<0,001	0,07	0,07
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	0,052	3,209	0,572-5,845	0,017	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	0,061	3,974	1,145-6,804	0,006	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	0,066	4,619	1,581-7,656	0,003	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	0,164	1,143	0,845-1,440	<0,001	0,03	0,03
Summe	0,178	0,414	0,315-0,513	<0,001	0,03	0,03
Hautfaldendicke (mm)						
Waist-to-Hip Ratio	0,115	75,924	47,530-104,317	<0,001	0,01	0,01
Körperlich-sportliche Aktivität Std/Woche	-0,048	-0,266	-0,536-0,004	0,054	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,002	-0,121	-2,926-2,684	0,933	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Alkohol (>1 Glas/Woche) Ja=1 Nein=0	-0,020	-1,341	-4,275-1,593	0,370	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,018	-1,370	-4,675-1,935	0,416	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	-0,027	-1,047	-2,761-0,667	0,231	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Wohnregion 1=West 0=Ost	-0,002	-0,128	-3,078-2,822	0,932	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	0,015	0,408	-0,752-1,568	0,491	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

Tabelle 10f. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient	95% KI des Koeffizienten	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Lebensalter (Jahre)	0,069	0,819	0,311-1,326	0,004	0,01	kleiner als 0,005
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,110	3,491	2,138-4,844	<0,001	0,01	0,01
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	-0,084	-2,392	-3,614-(-1,171)	<0,001	0,01	0,01
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	-0,082	-2,486	-3,797-(-1,175)	<0,001	0,01	0,01
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	-0,115	-3,748	-5,152-(-2,345)	<0,001	0,01	0,01
BMI (kg/m ²)	-0,213	-0,691	-0,828-(-0,554)	<0,001	0,05	0,05
Summe Hautfaltendicke (mm)	-0,166	-0,178	-0,224-(-0,132)	<0,001	0,03	0,03
Waist-to-Hip Ratio	-0,239	-73,128	-86,003-(-60,252)	<0,001	0,06	0,06
Körperlich-sportliche Aktivität Std/Woche	-0,008	-0,021	-0,146-0,104	0,740	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,006	-0,175	-1,474-1,125	0,792	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Alkohol (>1 Glas/Woche) Ja=1 Nein=0	-0,040	-1,258	-2,626-0,110	0,072	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,007	-0,253	-1,793-1,288	0,748	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	0,076	1,384	0,588-2,180	0,001	0,01	0,01
Wohnregion 1=West 0=Ost	-0,020	-0,651	-2,025-0,724	0,353	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	0,029	0,361	-0,180-0,902	0,190	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

4.10.6 C-reaktives Protein im Serum

Da die Werte für C-reaktives Protein in der Grundgesamtheit nicht normalverteilt waren, wurden sie vor der bivariaten Regressionsanalyse logarithmiert, um sie einer Normalverteilung anzugleichen. Sowohl die Einnahme oraler Kontrazeptiva als auch Rauchen wirkte sich statistisch signifikant auf die (logarithmierten) Werte für C-reaktives Protein aus. Beeinflusst wurden die Werte für C-reaktives Protein auch vom Alter, dem Body-Mass-Index, der Summe der Hautfaltendicke und des Taillen- und Hüftumfangs, dem Alkoholkonsum und der körperlich-sportlichen Aktivität, aber nur bei Verwendung der dichotomisierten Variablen. Von den soziodemografischen Variablen hatte der soziale Status einen statistisch signifikanten Einfluss (Tabelle 10g). Wurden Werte über 1000 µg/dl von der Analyse ausgeschlossen, veränderten sich die Regressionskoeffizienten. Die genannten Variablen blieben aber statistisch signifikant (Tabelle 10h).

Tabelle 10g. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient	95% KI für Koeffizienten	p (Signifikanz des Modells)	R ²	Korrigiertes R ²
Lebensalter (Jahre)	0,237	0,256	0,211-0,302	<0,001	0,06	0,06
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,402	1,163	1,048-1,277	<0,001	0,16	0,16
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	0,181	0,470	0,359-0,580	<0,001	0,03	0,03
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	0,177	0,490	0,372-0,609	<0,001	0,03	0,03
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	0,177	0,527	0,400-0,654	<0,001	0,03	0,03
BMI (kg/m ²)	0,391	0,115	0,104-0,127	<0,001	0,15	0,15
Summe	0,371	0,036	0,032-0,040	<0,001	0,14	0,14
Hautfaltendicke (mm)						
Waist-to-Hip Ratio	0,151	4,224	3,024-5,424	<0,001	0,02	0,02
Körperlich-sportliche Aktivität Std/Woche	-0,028	-0,007	-0,018-0,005	0,257	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,103	-0,284	-0,403- (-0,165)	<0,001	0,01	0,01
Alkohol (>1 Glas/Woche) Ja=1 Nein=0	-0,138	-0,399	-0,524- (-0,275)	<0,001	0,02	0,02
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,008	-0,027	-0,169-0,114	0,704	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	-0,099	-0,163	-0,236- (-0,091)	<0,001	0,01	0,01
Wohnregion 1=West 0=Ost	-0,022	-0,063	-0,189-0,063	0,326	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	-0,011	-0,012	-0,062-0,037	0,626	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

^aCRP-Werte wurden vor der Analyse logarithmiert (natürlicher Logarithmus), um sie einer Normalverteilung anzugleichen. In dieser Analyse wurden alle CRP-Werte (inklusive der CRP-Werte über 1000 µg/dl (=10 mg/l)) verwendet.

Tabelle 10h. Bivariate Regressionsanalysen: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionskoeffizient (Beta)	Koeffizient	95% KI für Koeffizienten	p (Signifikanz des Modells)	R ²	Korrigiertes R ²
Lebensalter (Jahre)	0,245	0,238	0,197-0,279	<0,001	0,06	0,06
Orales Kontraz. 1=ja 0=nein	0,424	1,111	1,007-1,215	<0,001	0,18	0,18
Aktuelles Rauchen 1=ja 0=nein	0,171	0,399	0,298-0,500	<0,001	0,03	0,03
Regelmäßiges Rauchen 1=ja 0=nein	0,179	0,448	0,339-0,556	<0,001	0,03	0,03
Tägliches Rauchen 1=ja 0=nein	0,185	0,495	0,379-0,611	<0,001	0,03	0,03
BMI (kg/m ²)	0,403	0,112	0,101-0,124	<0,001	0,16	0,16
Summe	0,395	0,035	0,032-0,039	<0,001	0,16	0,16
Hautfaldendicke (mm)						
Waist-to-Hip Ratio	0,142	3,598	2,491-4,704	<0,001	0,02	0,02
Körperlich-sportliche Aktivität Std/Woche	-0,013	-0,003	-0,013-0,008	0,604	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität 1=mittel oder hoch 0=gering	-0,072	-0,179	-0,288- (-0,070)	0,001	0,01	0,01
Alkohol (>1 Glas/Woche) Ja=1 Nein=0	-0,127	-0,331	-0,445- (-0,217)	<0,001	0,02	0,02
Migrationshintergrund 1=Migrant 0=Nicht-Migrant	-0,016	-0,047	-0,176-0,082	0,475	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Sozialer Status 1=Niedrig 2=Mittel 3=Hoch	-0,084	-0,126	-0,192- (-0,060)	<0,001	0,01	0,01
Wohnregion 1=West 0=Ost	-0,029	-0,076	-0,190-0,039	0,194	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005
Gemeindegröße 1=Ländlich 2=Kleinstädtisch 3=Mittelstädtisch 4=Großstädtisch	-0,012	-0,013	-0,057-0,032	0,581	kleiner als 0,005	kleiner als 0,005

^aDie CRP-Werte wurden vor der Analyse logarithmiert (natürlicher Logarithmus), um sie einer Normalverteilung anzugleichen. CRP-Werte über 1000 µg/dl (=10 mg/l) wurden in dieser Analyse ausgeschlossen.

4.11 Allgemeines lineares Modell (General linear model, GLM)

Zunächst wurde in einer Varianzanalyse nach dem allgemeinen linearen Modell der unabhängige Einfluss von oralen Kontrazeptiva bzw. Rauchen sowie der Einfluss der Interaktion von oralen Kontrazeptiva und Rauchen auf die einzelnen abhängigen Variablen untersucht (Basismodell). In einem zweiten Schritt wurden physiologisch relevante Faktoren und Kovariaten (Alter, Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, körperlich-sportliche Aktivität) in das Modell einbezogen (Modell 2). In einem dritten Schritt wurde das Modell zusätzlich um soziodemografische Faktoren (Migrationsstatus, sozialer Status, Wohnregion Ost/West, Gemeindegröße) erweitert (Modell 3). Da die soziodemografischen Variablen die Zielgrößen nur in Ausnahmefällen beeinflussten, wurde auf tabellarische Darstellungen des Modells 3 im vorliegenden Ergebnisteil verzichtet. Die vollständigen Modelle für jede Zielgröße sind im Anhang der Arbeit einsehbar.

4.11.1 Systolischer Blutdruck

Sowohl die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums als auch Rauchen hatte einen unabhängigen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck. Die Interaktion zwischen der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und Rauchen war dagegen nicht signifikant. Das Basismodell erklärte lediglich ein Prozent der Varianz der Werte für den systolischen Blutdruck (Tabelle 11a, Modell 1). Auch nach Einbeziehung der physiologischen Variablen in das Modell waren die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und Rauchen signifikante Einflussgrößen des systolischen Blutdrucks (Modell 2). Das Alter und der Body-Mass-Index hatten ebenfalls einen signifikanten Einfluss. Alkoholkonsum sowie körperliche Aktivität beeinflussten den systolischen Blutdruck nicht. Der Anteil der durch das Modell erklärten Varianz der Werte für systolischen Blutdruck betrug etwa sechs Prozent. Es ist bekannt, dass die Körpergröße den Blutdruck ebenfalls beeinflusst. Durch Aufnahme der Variablen Körpergröße in das Modell 2 hätte sich die erklärte Varianz auf sieben Prozent erhöht (Daten nicht gezeigt). Diese Variable wurde hier jedoch nicht mit aufgeführt, um die Modelle für alle Zielgrößen vergleichbar zu machen. Den größten Einfluss auf die Varianz hatte der Body-Mass-Index. Rauchen hatte einen etwas stärkeren Einfluss auf den systolischen Blutdruck als die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums (erklärte Varianz 0,8 bzw. 0,5 Prozent). Keine der betrachteten soziodemografischen Variablen hatte einen signifikanten Einfluss auf den systolischen Blutdruck (Tabelle 11a, Modell 3, im Anhang).

Tabelle 11a. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable systolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,01 (0,01)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,01
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,020		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum*Aktuelles Rauchen	0,298		kleiner als 0,005

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,07 (0,06)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	0,002		0,01
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	<0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum*Aktuelles Rauchen	0,460		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,034		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,05
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,629		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,476		kleiner als 0,005

4.11.2 Diastolischer Blutdruck

Wie der systolische Blutdruck wurde auch der diastolische Blutdruck von der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und vom Rauchen signifikant beeinflusst. Der Interaktionsterm (Orales Kontrazeptivum*Rauchen) war im Modell nicht signifikant (Tabelle 11b, Modell 1). Nach Aufnahme der physiologischen Variablen ins Modell erhöhte sich das Gütemaß R^2 von 0,01 auf 0,04. Sowohl das Alter, der Body-Mass-Index als auch der Alkoholkonsum hatten einen unabhängigen Effekt auf den diastolischen Blutdruck. Die körperlich-sportliche Aktivität spielte dagegen keine Rolle. Die Variablen, die im Modell 2 signifikant waren, waren auch nach Einbeziehung der soziodemografischen Variablen ins Modell signifikant (Tabelle 11b, Modell 3; im Anhang). Keine der betrachteten soziodemografischen Variablen hatte einen signifikanten unabhängigen Einfluss auf die Werte für diastolischen Blutdruck. Das Lebensalter erklärte den größten Anteil der Varianz der diastolischen Blutdruckwerte (1,8 Prozent). Mit den verwendeten erklärenden Variablen konnte die Varianz der diastolischen Blutdruckwerte weniger gut beschrieben werden als die Varianz der systolischen Blutdruckwerte (vier Prozent versus sechs Prozent (Modelle 2)).

Tabelle 11b. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable diastolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,02 (0,01)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,01
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum*Aktuelles Rauchen	0,525		kleiner als 0,005

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,04 (0,04)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	0,002		0,01
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	<0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum*Aktuelles Rauchen	0,736		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	<0,001		0,02
BMI (kg/m ²)	0,007		kleiner als 0,005
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,014		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,300		kleiner als 0,005

4.11.3 Gesamtcholesterin

Im Basismodell war die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums statistisch signifikant und erklärte etwa neun Prozent der Varianz der Gesamtcholesterinwerte. Rauchen und der Interaktionsterm OC*Rauchen waren nicht signifikant (Tabelle 11c, Modell 1). Unter Berücksichtigung der physiologischen Variablen war Rauchen aber ein signifikanter Einflussfaktor (Modell 2). Zusätzlich war der Body-Mass-Index eine relevante Einflussgröße. Im erweiterten Modell konnte durch die Variable Einnahme eines oralen Kontrazeptivums der größte Anteil der Varianz der Gesamtcholesterinwerte erklärt werden (7,8 Prozent). Insgesamt konnten 11,6 Prozent der Varianz der Gesamtcholesterinwerte durch die im Modell 2 verwendeten Variablen erklärt werden. Auch nach Aufnahme der soziodemografischen Variablen ins Modell blieben Pilleneinnahme und Rauchen statistisch signifikante Einflussgrößen (Tabelle 11c, Modell 3; im Anhang).

4.11.4 Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin

Non-HDL- und LDL-Cholesterinwerte wurden signifikant von der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums beeinflusst (Tabelle 11d und Tabelle 11e, Modell 1). Das Basismodell erklärte etwa sieben bzw. sechs Prozent der Varianz. Rauchen und der Wechselwirkungsterm Einnahme eines oralen Kontrazeptivums*Rauchen hatten weder im Basismodell noch im erweiterten Modell einen signifikanten Einfluss. Im erweiterten Modell zeigte sich, dass auch der Body-Mass-Index einen signifikanten Einfluss hatte (Tabelle 11d und 11e, Modell 2). Bei Berücksichtigung der soziodemografischen Variablen im Modell 3 war die Gemeindegröße ein signifikanter Einflussfaktor der Non-HDL- bzw. der LDL-Cholesterinwerte (Modell 3 im Anhang).

4.11.5 HDL-Cholesterin

HDL-Cholesterinwerte wurden signifikant von der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums sowie vom Tabakkonsum beeinflusst (Tabelle 11f, Modell 1). Das Basismodell erklärte etwa drei Prozent der Varianz der HDL-Cholesterinwerte. Auch unter Berücksichtigung der physiologischen und soziodemografischen Variablen blieben Pilleneinnahme und Rauchen signifikante Einflussfaktoren. Der Wechselwirkungsterm zwischen Pilleneinnahme und Rauchen hatte dagegen keinen Einfluss. Nach Erweiterung des Modells um die physiologischen Variablen (Modell 2) waren der Body-Mass-Index und das Lebensalter ebenfalls signifikante Einflussgrößen. Mit dem erweiterten Modell (Modell 2) konnten sieben Prozent der Varianz der HDL-Cholesterinwerte erklärt werden. Wurden zusätzlich die soziodemografischen Variablen ins Modell aufgenommen, war das Lebensalter keine statistisch signifikante Einflussgröße mehr. Keine der betrachteten soziodemografischen Variablen beeinflusste die HDL-Cholesterinwerte signifikant (Tabelle 11f, Modell 3; im Anhang).

Tabelle 11c. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable Gesamtcholesterin

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,09 (0,09)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,09
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,131		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,674		kleiner als 0,005

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,12 (0,12)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,06
Rauchen (ja/nein)	0,029		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,813		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,129		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,02
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,902		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,653		kleiner als 0,005

Tabelle 11d. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,07 (0,07)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,06
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,476		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,851		kleiner als 0,005

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,12 (0,12)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,06
Rauchen (ja/nein)	0,721		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum*Rauchen	0,939		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,524		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,05
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,480		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,493		kleiner als 0,005

Tabelle 11e. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable LDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,07 (0,06)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,06
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,282		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,869		kleiner als 0,005

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,10 (0,09)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,06
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,088		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,914		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,298		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,03
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,148		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,328		kleiner als 0,005

Tabelle 11f. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,03 (0,03)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,02
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	<0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,149		kleiner als 0,005

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,07 (0,07)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,02
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	<0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,448		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,033		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,04
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,177		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,597		kleiner als 0,005

4.11.6 C-reaktives Protein

Um die Determinanten der CRP-Serumkonzentration zu untersuchen, wurden zwei verschiedene Varianten des allgemeinen linearen Modells berechnet. In der ersten Variante wurden alle Werte für C-reaktives Protein in die Berechnung einbezogen (Tabelle 11g), in der zweiten Variante wurden CRP-Werte über 1000 µg/dl von der Berechnung ausgeschlossen, da sie auf eine akute Infektion hinweisen (Tabelle 11h). Bei Berücksichtigung aller CRP-Werte waren die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und der Wechselwirkungsterm zwischen oralem Kontrazeptivum und Rauchen signifikante Einflussgrößen. Die Variable Rauchen hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf die (logarithmierten) CRP-Werte (Tabelle 11g, Modell 1). Nach Erweiterung des Modells um physiologische Faktoren erwiesen sich auch das Lebensalter, der Body-Mass-Index und die körperlich-sportliche Aktivität als signifikante Einflussgrößen (Tabelle 11 g, Modell 2). Keine der soziodemografischen Variablen beeinflusste die CRP-Werte signifikant (Tabelle 11 g, Modell 3, im Anhang). Mit dem Modell 2 konnten insgesamt 33 Prozent der Varianz der CRP-Werte erklärt werden. Dabei waren der Einfluss der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und der Body-Mass-Index etwa gleich groß. Wurden die sehr hohen CRP-Werte bei den Modellberechnungen ausgeschlossen, war im Basismodell nur der Faktor Einnahme eines oralen Kontrazeptivums signifikant (Tabelle 11h, Modell 1). Wurden die physiologischen Variablen ins Modell aufgenommen, waren zusätzlich zur Einnahme eines oralen Kontrazeptivums der Wechselwirkungsterm Einnahme eines oralen Kontrazeptivums*Rauchen, das Lebensalter und der Body-Mass-Index signifikante Einflussgrößen. Die körperlich-sportliche Aktivität hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die CRP-Werte (Tabelle 11h, Modell 2). Mit diesem Modell konnten 35 Prozent der Varianz der (logarithmierten) CRP-Werte erklärt werden. Durch die Aufnahme der soziodemografischen Variablen ins Modell verbesserte sich die Güte des Modells nicht (Tabelle 11h, Modell 3; im Anhang: erklärte Varianz 35 Prozent). Von den soziodemografischen Variablen waren der Migrationsstatus und der soziale Status statistisch signifikante Einflussgrößen.

Tabelle 11g. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,19 (0,19)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,16
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,139		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,031		kleiner als 0,005

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,33 (0,33)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,15
Rauchen (ja/nein)	0,130		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum*Rauchen	0,045		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,017		0,01
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,15
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,176		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,015		kleiner als 0,005

^aCRP-Werte wurden logarithmiert, um sie einer Normalverteilung anzugleichen. In diesen Modellen wurden alle CRP-Werte, einschließlich der Werte über 1000 µg/dl berücksichtigt.

Tabelle 11h. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 1	<0,001	0,20 (0,20)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,18
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,422		
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,077		

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 2	<0,001	0,35 (0,35)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,17
Rauchen (ja/nein)	0,065		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum*Rauchen	0,050		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,002		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,17
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,667		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,376		kleiner als 0,005

^aCRP-Werte wurden logarithmiert, um sie einer Normalverteilung anzugleichen. In diesen Modellen wurden CRP-Werte über 1000 µg/dl (= 10 mg/l) von der Analyse ausgeschlossen (Modell 3 im Anhang).

4.11.7 Zusammenfassung: Allgemeines lineares Modell

Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums hatte auch bei gleichzeitiger Berücksichtigung anderer unabhängiger Variablen wie z.B. Alter und Body-Mass-Index einen signifikanten Effekt auf alle in der vorliegenden Arbeit betrachteten Zielgrößen. Rauchen beeinflusste den Blutdruck und die HDL-Cholesterinwerte signifikant, aber nicht die Werte für Non-HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und C-reaktives Protein. Der Einfluss von Rauchen auf die Gesamtcholesterinwerte wurde signifikant, wenn das Modell um physiologische Variablen erweitert wurden. Die Interaktion zwischen der Anwendung eines oralen Kontrazeptivums und Rauchen hatte nur dann einen signifikanten Einfluss auf die Werte für C-reaktives Protein, wenn sehr hohe CRP-Werte (über 10 mg/l) nicht von der Analyse ausgeschlossen worden waren. Mit den verwendeten unabhängigen Variablen konnte die Varianz der Werte für C-reaktives Protein im Vergleich mit den anderen untersuchten Zielgrößen am besten erklärt werden (erklärte Varianz 34%).

4.12 Multiple lineare Regressionsanalysen

Um standardisierte Regressionskoeffizienten berechnen zu können, wurden für die betrachteten Zielgrößen zusätzlich multiple lineare Regressionanalysen durchgeführt. Dabei wurden die erklärenden Variablen „Einnahme eines oralen Kontrazeptivums“ und „Rauchen“, wie für das allgemeine lineare Modell beschrieben, zunächst in ein Basismodell aufgenommen. Das Basismodell wurde in einem zweiten Schritt um physiologische Variablen (Alter, Body-Mass-Index, Alkoholkonsum, körperlich-sportliche Aktivität) und, in einem dritten Schritt, um soziodemografische Variablen (Migrationsstatus, sozialer Status, Wohnregion Ost/West, Gemeindegröße) erweitert. Bei ordinalskalierten erklärenden Variablen (sozialer Status, Gemeindegröße) wurden sogenannte Dummy-Variablen gebildet, die als dichotome Variablen ins Modell aufgenommen wurden.

4.12.1 Systolischer Blutdruck

Die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und Rauchen waren bei der multiplen linearen Regressionsanalyse signifikante Einflussfaktoren für den systolischen Blutdruck, auch unter Berücksichtigung anderer erklärender Variablen. Nach diesem Modell führte die Einnahme der Pille zu einer Erhöhung der Blutdruckwerte und Rauchen zu einer Verminderung der Blutdruckwerte (Tabelle 12a, Modell 1). Wurden physiologische Variablen ins Modell aufgenommen (Modell 2), waren der Einfluss der Pille und des Rauchens etwa gleich groß. Den stärksten Effekt auf die Werte für systolischen Blutdruck hatte der Body-Mass-Index. Alkoholkonsum und körperlich-sportliche Aktivität sowie die soziodemografischen Variablen, mit Ausnahme der

Gemeindegröße (mittelstädtisch ja/nein), hatten keinen signifikanten Effekt auf den systolischen Blutdruck (Tabelle 12a Modell 3, im Anhang).

4.12.2 Diastolischer Blutdruck

Auch die Werte für diastolischen Blutdruck wurden signifikant von der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und vom Rauchen beeinflusst. Die Einnahme der Pille führte zu einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks, Rauchen zu einer Verminderung (Tabelle 12b, Modell 1 und Modell 2). Rauchen hatte im Modell mit physiologischen Variablen einen etwas größeren Einfluss als die Pilleneinnahme. Andere Einflussgrößen waren das Lebensalter, der Body-Mass-Index und der Alkoholkonsum. Regelmäßiger Alkoholkonsum führte nach diesem Modell zu niedrigeren diastolischen Blutdruckwerten. Den größten Einfluss auf den diastolischen Blutdruck hatte das Lebensalter (Modell 2). Die betrachteten soziodemografischen Variablen hatten dagegen keinen relevanten Einfluss (Tabelle 12b Modell 3, im Anhang).

Tabelle 12a. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable systolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1			<0,001	0,01	0,01
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,114	2,531 (1,565-3,496)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,054	-1,088 (-1,963-(-0,213))	0,015		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2			<0,001	0,07	0,07
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,084	1,846 (0,852-2,840)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,098	-1,957 (-2,837-(-1,078))	<0,001		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,063	0,521 (0,145-0,897)	0,007		
BMI (kg/m ²)	0,227	0,516 (0,422-0,610)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	<0,001	0,004 (-0,956-0,964)	0,993		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,001	-0,016 (-0,875-0,844)	0,971		

Tabelle 12b. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable diastolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1			<0,001	0,02	0,02
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,136	2,300 (1,564-3,036)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,075	-1,158 (-1,825-(-0,491))	0,001		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2			<0,001	0,04	0,04
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,088	1,476 (0,704-2,248)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,098	-1,492 (-2,175-(-0,809))	<0,001		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,143	0,906 (0,614-1,198)	<0,001		
BMI (kg/m ²)	0,063	0,110 (0,037-0,184)	0,003		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,045	-0,761 (-1,506-(-0,015))	0,046		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,009	-0,142 (-0,810-0,526)	0,677		

4.12.3 Gesamtcholesterin

Im Basismodell war nur die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums eine signifikante Einflussgröße (Tabelle 12c, Modell 1). Wurden dagegen zusätzlich physiologische Faktoren ins Modell aufgenommen, wurde auch das Rauchen signifikant (Tabelle 12c, Modell 2). Die Einnahme der Pille führte zu einer Erhöhung der Gesamtcholesterinwerte, Rauchen zu einer Verminderung. Die Verminderung der Gesamtcholesterinwerte durch Rauchen steht wahrscheinlich mit dem Einfluss des Rauchens auf das HDL-Cholesterin in Zusammenhang. Eine weitere relevante Einflussgröße war der Body-Mass-Index. Die Einnahme der Pille hatte den größten Effekt auf die Gesamtcholesterinwerte. Das Lebensalter, Alkoholkonsum, körperlich-sportliche Aktivität sowie die verwendeten soziodemografischen Variablen hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss (Tabelle 12c Modell 3; im Anhang).

4.12.4 Non-HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin

Die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums war eine signifikante Einflussgröße für die Non-HDL- bzw. LDL-Cholesterinwerte. Nach diesem Modell führte die Anwendung der Pille zu höheren Non-HDL- bzw. LDL-Cholesterinwerten. Rauchen war keine relevante Einflussgröße (Tabelle 12d, Modell 1 und Modell 2). Von den betrachteten physiologischen Variablen war nur der Body-Mass-Index statistisch signifikant. Die Anwendung der Pille hatte einen stärkeren Effekt auf die Cholesterinwerte als der Body-Mass-Index. Die soziodemografischen Faktoren spielten für die Non-HDL- bzw. LDL-Cholesterinwerte keine Rolle (Tabelle 12d Modell 3; im Anhang).

4.12.5 HDL-Cholesterin

Sowohl die Pilleneinnahme als auch Rauchen hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Werte für HDL-Cholesterin (Tabelle 12f, Modell 1). Der Einfluss blieb auch nach Aufnahme anderer erklärender Variablen ins Modell signifikant. Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums führte zu einer Erhöhung der HDL-Cholesterinwerte, Rauchen zu einer Verminderung. Andere relevante Einflussgrößen waren das Alter und der Body-Mass-Index. Der Body-Mass-Index hatte im Vergleich den größten Einfluss auf die HDL-Cholesterinwerte (Tabelle 12f, Modell 2). Ein höherer Body-Mass-Index ist mit einer Verminderung der HDL-Cholesterinwerte assoziiert. Die verwendeten soziodemografischen Variablen waren keine relevanten Einflussgrößen (Tabelle 12f Modell 3, im Anhang).

Tabelle 12c. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Gesamtcholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1			<0,001	0,09	0,09
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,313	24,024 (20,724-27,324)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,030	-2,099 (-5,061-0,862)	0,165		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2			<0,001	0,12	0,11
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,305	23,257 (19,780-26,735)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,051	-3,484(-6,545-(-0,424))	0,026		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,033	0,954 (-0,351-2,259)	0,152		
BMI (kg/m ²)	0,131	1,025 (0,698-1,352)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,005	-0,355 (-3,699-2,989)	0,835		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	0,011	0,785 (-2,231-3,800)	0,610		

Tabelle 12d. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1			<0,001	0,07	0,07
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,257	19,454 (16,160-22,748)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	0,022	1,487 (-1,469-4,444)	0,324		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2			<0,001	0,12	0,12
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,258	19,333 (15,914-22,752)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,004	-0,289 (-3,298-2,719)	0,850		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,008	0,232 (-1,050-1,515)	0,723		
BMI (kg/m ²)	0,220	1,698 (1,376-2,019)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,023	-1,701 (-4,988-1,587)	0,310		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	0,012	0,870 (-2,095-3,835)	0,565		

Tabelle 12e. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable LDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1			<0,001	0,07	0,07
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,264	17,990 (15,020-20,961)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,025	-1,505 (-4,172-1,163)	0,269		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2			<0,001	0,10	0,09
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,260	17,560 (14,446-20,674)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,042	-2,528 (-5,270-0,215)	0,071		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,033	0,839 (-0,330-2,009)	0,159		
BMI (kg/m ²)	0,159	1,104 (0,811-1,397)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,036	-2,444 (-5,441-0,553)	0,110		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	0,021	1,352 (-1,351-4,055)	0,327		

Tabelle 12f. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1					
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,154	4,579 (3,171-5,987)	<0,001	0,03	0,03
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,127	-3,592 (-4,857-(-2,327))	<0,001		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2					
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,125	3,939 (2,469-5,409)	<0,001	0,07	0,07
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,113	-3,202 (-4,496-(-1,907))	<0,001		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,061	0,722 (-0,170-1,274)	0,010		
BMI (kg/m ²)	-0,207	-0,672 (-0,811-(-0,534))	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	0,043	1,341 (-0,074-2,756)	0,063		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,003	-0,081 (-1,357-1,195)	0,901		

4.12.6 C-reaktives Protein

Im Basismodell waren sowohl die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums als auch Rauchen signifikante Einflussgrößen auf die (logarithmierten) Werte für C-reaktives Protein (Tabelle 12 g, Modell 1). Wurden physiologische Variablen mit ins Modell aufgenommen, war Rauchen keine relevante Einflussgröße mehr (Modell 2). Andere in diesem Modell signifikante erklärende Variablen waren das Alter, der Body-Mass-Index, Alkoholkonsum und körperlich-sportliche Aktivität (Tabelle 12 g, Modell 2). Auch nach der zusätzlichen Einbeziehung soziodemografischer Variablen ins Modell blieben diese Einflussgrößen statistisch signifikant. Von den soziodemografischen Faktoren hatte im Modell der soziale Status (mittlerer sozialer Status ja/nein) einen signifikanten Einfluss auf die Werte für C-reaktives Protein (Tabelle 12g, Modell 3; im Anhang). Wurden die sehr hohen CRP-Werte (über 1000 µg/dl) von der Berechnung ausgeschlossen, blieb die Einnahme der Pille eine relevante Einflussgröße (Tabelle 12h, Modell 1). Der Alkoholkonsum und die körperlich-sportliche Aktivität waren in diesem Modell nicht statistisch signifikant (Tabelle 12 h, Modell 2 und 3; Modell 3 im Anhang).

Tabelle 12g. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1			<0,001	0,17	0,17
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,383	1,109 (0,989-1,229)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	0,070	0,180 (0,073-0,288)	0,001		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2			<0,001	0,31	0,30
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,358	1,030 (0,914-1,146)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,003	-0,009 (-0,112-0,093)	0,862		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,048	0,052 (0,008-0,095)	0,020		
BMI (kg/m ²)	0,355	0,105 (0,094-0,116)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	0,041	0,118 (0,006-0,230)	0,039		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,046	-0,126 (-0,227-(-0,025))	0,014		

^aCRP-Werte wurden vor der Analyse logarithmiert, um sie einer Normalverteilung anzugleichen. In diesem Modell wurden alle CRP-Werte, einschließlich der Werte über 10 mg/l berücksichtigt.

Tabelle 12h. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 1			<0,001	0,17	0,17
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,411	1,076 (0,967-1,185)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	0,050	0,116 (0,019-0,213)	0,019		

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 2			<0,001	0,31	0,30
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,382	0,998 (0,892-1,103)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,013	-0,029 (-0,121-0,063)	0,530		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,057	0,055 (0,016-0,095)	0,006		
BMI (kg/m ²)	0,371	0,103 (0,093-0,114)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	0,023	0,060 (-0,041-0,161)	0,243		
Sportlich-körperliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,016	-0,041 (-0,132-0,050)	0,380		

^aCRP-Werte wurden vor der Analyse logarithmiert, um sie einer Normalverteilung anzugleichen. In diesem Modell wurden CRP-Werte über 10 mg/l von der Analyse ausgeschlossen, da sie auf eine akute Infektion hinweisen.

4.12.7 Zusammenfassung: Multiple lineare Regressionsanalysen

Die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums beeinflusste alle betrachteten Zielgrößen signifikant, auch unter Berücksichtigung anderer erklärender Variablen. Das Modell sagt eine Erhöhung der Werte für systolischen und diastolischen Blutdruck, Gesamtcholesterin, Non-HDL- bzw. LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und C-reaktives Protein bei Anwendung eines oralen Kontrazeptivums voraus. Rauchen hatte einen signifikanten Einfluss auf den systolischen und diastolischen Blutdruck und auf die Werte für Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin. Das Modell sagt bei Tabakkonsum eine Verminderung der Blutdruckwerte und der Werte für HDL- bzw. Gesamtcholesterin voraus.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva („Pille“), Tabakkonsum und dem Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren bei 14- bis 17-jährigen Mädchen in Deutschland analysiert. Anhand von Daten aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey in Deutschland (KiGGS) wurden dazu sowohl deskriptive als auch analytische statistische Methoden verwendet. Zunächst wurde die Prävalenz der Pillenanwendung bei den Jugendlichen ermittelt. Daran anschließend wurden Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen bezüglich verhaltensbedingter Risikofaktoren (Rauchen, Übergewicht, körperliche Inaktivität, Alkoholkonsum) und klinisch-chemischer Parameter (Blutdruck, Serum-Cholesterin, C-reaktives Protein (CRP)) verglichen. Als Zielgrößen für weiterführende statistische Analysen wurden die oben genannten klinisch-chemischen Messparameter betrachtet, da aus der Literatur bekannt war, dass sie von hormonalen Kontrazeptiva beeinflusst werden und zudem Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen. In der folgenden Diskussion werden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit bereits publizierten Ergebnissen ähnlicher Studien verglichen. Im Anschluss werden methodische Stärken und Limitationen sowie die Public-Health-Relevanz der Ergebnisse diskutiert. Die Diskussion schließt mit einem Ausblick.

5.1 Vergleich mit publizierten Studienergebnissen

5.1.1 Prävalenz der Anwendung oraler Kontrazeptiva

Etwa ein Viertel der untersuchten 14- bis 17-jährigen Mädchen nahm die Pille ein, davon die Hälfte bereits seit einem Jahr oder länger. Am häufigsten wurden niedrigdosierte monophasische Kombinationspräparate verwendet. Mit zunehmendem Alter stieg die Prävalenz der Pillenanwendung an: etwa drei Prozent der 14-Jährigen, 15 Prozent der 15-Jährigen, 31 Prozent der 16-Jährigen und 44 Prozent der 17-Jährigen verwendeten orale Kontrazeptiva. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Umfragen, die regelmäßig von der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) unter Jugendlichen in Deutschland zum Thema Sexualität durchgeführt werden. Im Jahr 2007 wurden Ergebnisse einer Studie an 1500 Mädchen im Alter von 14 bis 17 Jahren veröffentlicht, die zeigten, dass etwa 36 Prozent der befragten Mädchen dieser Altersgruppe sexuell aktiv waren. Mädchen, die angaben, bereits mehrmals Geschlechtsverkehr gehabt zu haben, wurden zur Verwendung von Verhütungsmitteln befragt. Bezogen auf die gesamte Stichprobe hatten 28 Prozent der 14- bis 17-jährigen Mädchen die Pille schon verwendet, und zwar fünf Prozent der 14-Jährigen, 14 Prozent der 15-Jährigen, 35 Prozent der 16-Jährigen und 58 Prozent der 17-Jährigen (BZgA 2006 sowie eigene Auswertung von tns-Emnid-Daten, tns-Emnid, Bielefeld (erhalten am 27. November 2007 nach

Anfrage an die BZgA)). Bis auf die Angaben zur Prävalenz bei den 17-Jährigen stimmen diese Daten recht gut mit den hier gezeigten Ergebnissen der KiGGS-Studie überein. Diskrepanzen bei den Prävalenzdaten lassen sich mit methodischen Unterschieden erklären. In der BZgA-Studie wurden die Jugendlichen allgemein zu Erfahrungen mit verschiedenen Verhütungsmitteln befragt. Damit wurden auch die Mädchen als Pillenanwenderinnen erfasst, die orale Kontrazeptiva in der Vergangenheit ausprobiert hatten, aber zum Zeitpunkt der Befragung andere oder keine Verhütungsmittel verwendeten. Dagegen wurden in der KiGGS-Studie über die Medikamentenanamnese Daten zur Verwendung von oralen Kontrazeptiva in den sieben Tagen vor der Befragung erhoben. Auch wurden in der BZgA-Studie Fragen zu Verhütungsmitteln nicht allen, sondern nur den Mädchen gestellt, die bereits sexuell erfahren waren. Mädchen, die orale Kontrazeptiva ausschließlich wegen anderer Indikationen (z.B. Menstruationsbeschwerden, Androgenisierungserscheinungen) einnahmen, wurden demnach nicht als Pillenanwenderinnen klassifiziert. In einer früheren Studie im Auftrag der BZgA, in der 14- bis 17-jährige Mädchen gefragt wurden, wie sie „zur Pille stehen“, gaben insgesamt 24 Prozent der Mädchen an, die Pille einzunehmen (vier Prozent der 14-Jährigen, 14 Prozent der 15-Jährigen, 30 Prozent der 16-Jährigen und 48 Prozent der 17-Jährigen) (Schmidt-Tannwald & Kluge 2003). Trotz methodischer Unterschiede stimmen die Daten aus der KiGGS-Studie mit diesen Ergebnissen sehr gut überein.

Ein Vergleich der deutschen Prävalenzdaten zur Anwendung oraler Kontrazeptiva mit Ergebnissen aus anderen europäischen Ländern ist nur bedingt möglich, da Methoden bei der Stichprobenauswahl und Befragungsmethoden nicht immer vergleichbar sind. In einer Querschnittsstudie aus den frühen 1990er Jahren unter niederländischen Schülerinnen wurden dennoch ähnliche Prävalenzen ermittelt wie in der KiGGS-Studie (vier Prozent der 14-Jährigen, zwölf Prozent der 15-Jährigen, 28 Prozent der 16-Jährigen, 42 Prozent der 17-Jährigen) (Van Hooff et al. 1998). In publizierten Studienergebnisse aus Belgien wurde für 15- bis 17-jährige Schülerinnen eine Prävalenz von 21 Prozent angegeben (Paulus et al. 2000B). Eine finnische Studie aus dem Jahr 1993 ermittelte eine Prävalenz von 17 Prozent bei den untersuchten 16-Jährigen und von 38 Prozent bei den 18-Jährigen (Kosunen et al. 1997). In einer Studie der Weltgesundheitsorganisation, „Health Behaviour in School-aged Children“, aus den Jahren 2001/2002 wurden 15-jährige Jugendliche in 24 europäischen Ländern zu Verhütungsmitteln beim letzten Geschlechtsverkehr befragt. Insgesamt gaben 24,1 Prozent der Jugendlichen an, die Pille zu verwenden, entweder als alleinige Verhütungsmethode (8,4 Prozent) oder in Kombination mit Kondomen (15,7 Prozent). Zwischen den einzelnen Ländern gab es jedoch erhebliche Unterschiede. Die Prävalenz der Pillenanwendung reichte von drei Prozent in Kroatien und Griechenland bis 48 Prozent im flämischen Teil von Belgien und den Niederlanden. Daten aus Deutschland wurden zu diesem Aspekt der Studie

nicht veröffentlicht, da der vollständige Fragensatz nur in zwei Bundesländern zum Einsatz kam (WHO 2004; Godeau et al. 2008).

Unterschiede in der Prävalenz der Pillenanwendung zwischen verschiedenen Ländern liegen zum Teil sicherlich in den jeweiligen Gesundheitssystemen und daraus resultierenden Unterschieden im Zugang zur gesundheitlichen Versorgung, insbesondere zur gynäkologischen ärztlichen Versorgung, sowie der Verfügbarkeit von oralen Kontrazeptiva für Jugendliche begründet. In Deutschland werden die Kosten für orale hormonale Kontrazeptiva und andere verschreibungspflichtige Verhütungsmittel bei Jugendlichen bis zum 20. Lebensjahr auf Grundlage von §24a SGB V von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Orale Kontrazeptiva werden vom Berufsverband der Frauenärzte in Deutschland und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe als „günstigste“ Form der Kontrazeption für junge Mädchen empfohlen. Als Gründe dafür werden unter anderem die hohe kontrazeptive Sicherheit, gute Zykluskontrolle, Schutz vor bestimmten Erkrankungen (z.B. Ovarial- und Endometriumkarzinom) und günstige Nebeneffekte (z.B. bei Akne) aufgeführt (Rabe & Brucker, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V. 2004; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) 2004).

Die KiGGS-Daten zeigen, dass die Anwendung der Pille bei den 14- bis 17-jährigen Mädchen in den neuen Bundesländern weiter verbreitet war als in den alten Bundesländern. Diese Beobachtung wurde auch in früheren Studien unter erwachsenen Frauen in Deutschland gemacht (BMFSJ 2001; RKI 1996). Es wurde vermutet, dass die hohe kontrazeptive Sicherheit der Pille, aber auch die relativ gute Verfügbarkeit der Pille im Vergleich zu anderen Verhütungsmitteln, z.B. Kondomen, in der DDR dazu geführt hatte, dass sich viele Frauen für diese Methode der Empfängnisverhütung entschieden hatten (RKI 1996). Es ist vorstellbar, dass die Töchter der Frauen, die in der ehemaligen DDR aufgewachsen sind und mit der Pille verhüteten, auch wiederum vermehrt die Pille als Verhütungsmittel verwenden. In Studien, die im Auftrag der BZgA durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass Eltern einen wichtigen Einfluss auf die Aufklärung von Jugendlichen und somit wahrscheinlich auch auf deren Verhütungsverhalten haben (BZgA 2006).

Auffallend war die geringe Prävalenz der Pilleneinnahme bei jugendlichen Migrantinnen. Hier spiegelt sich vermutlich das unterschiedliche Kontrazeptionsverhalten deutscher Frauen und Frauen mit Migrationshintergrund auch bei den Jugendlichen wider. Zum Beispiel verhüten türkische Frauen weit weniger häufig mit der Pille als deutsche Frauen (28 Prozent versus 55 Prozent) (Yüksel 2005). Weiterhin ist vorstellbar, dass 14- bis 17-jährige Mädchen mit Migrationshintergrund

aus traditionellen und/oder religiösen Gründen sexuell weniger aktiv sind als gleichaltrige Nicht-Migrantinnen und daher in diesem Alter noch keinen Bedarf für Verhütungsmittel haben. Frühere Ergebnisse der KiGGS-Studie zeigten auch, dass Jugendliche mit Migrationshintergrund Frauenärzte weniger häufig in Anspruch nahmen als Nicht-Migrantinnen. Wurden allerdings gleichzeitig das Alter, die bereits eingetretene Menarche und die Einnahme hormonaler Kontrazeptiva berücksichtigt, war der Migrationseffekt nicht mehr statistisch signifikant (Kamtsiuris et al. 2007A).

5.1.2 Anwendung oraler Kontrazeptiva und klinisch-chemische Zielgrößen

Der Einfluss der Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva auf klinisch-chemische Messparameter, die mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind, wurde in der vorliegenden Arbeit genauer untersucht. Dazu wurden zunächst die Messwerte für ausgewählte Zielgrößen (Blutdruck, Cholesterin, C-reaktives Protein) bei Anwenderinnen und Nichtanwenderinnen der Pille verglichen. Mädchen im Alter von 14 bis 17 Jahren, die orale Kontrazeptiva anwendeten, hatten höhere Blutdruckwerte, höhere Cholesterinwerte (Gesamtcholesterin, Non-HDL-, LDL-, HDL-Cholesterin) und höhere Werte für C-reaktives Protein im Serum als gleichaltrige Mädchen, die keine oralen Kontrazeptiva verwendeten. In multivariablen Modellen war die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums für alle betrachteten Zielgrößen eine signifikante Determinante. Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin- und CRP-Werte oberhalb von definierten Referenzwerten („erhöhte Werte“), die bei Erwachsenen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert sind (National Cholesterol Education Program (NCEP) 1992; Pearson et al. 2003), traten bei Pillenanwenderinnen signifikant häufiger auf als bei Nichtanwenderinnen.

Im Wesentlichen bestätigen diese Ergebnisse Erkenntnisse aus publizierten Studien zum Zusammenhang zwischen der Anwendung von oralen Kontrazeptiva und veränderten Blutdruck-, Serumlipid- und Serum-CRP-Werten bei Jugendlichen. In einer Querschnittsstudie, die unter Jugendlichen in Belgien durchgeführt wurde (Nawrot et al. 2003), wurden bei Anwenderinnen der Pille höhere systolische Blutdruckwerte und höhere Gesamtcholesterinwerte gemessen als bei Nichtanwenderinnen. Der systolische Blutdruck war bei Pillenanwenderinnen nach Adjustierung für Alter, Body-Mass-Index, Rauchen und Alkoholstatus um etwa fünf mm Hg höher als bei Nichtanwenderinnen. Der Mittelwert für Gesamtcholesterin war bei Pillenanwenderinnen um etwa 15 mg/dl höher (Nawrot et al. 2003). In der vorliegenden Arbeit wurden im Vergleich von Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen ähnliche Differenzen hinsichtlich Blutdruck- und Gesamtcholesterinwerten bestimmt (etwa zwei mm Hg bzw. 20 mg/dl; nicht-adjustiert). Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit wurde in der belgischen Studie

aber kein Zusammenhang zwischen diastolischem Blutdruck und Pillenanwendung festgestellt (Nawrot et al. 2003). In einer zweiten Querschnittsstudie unter Jugendlichen in Belgien unterschieden sich Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen weder hinsichtlich des systolischen noch des diastolischen Blutdrucks. Pillenanwenderinnen hatten aber auch in dieser Untersuchung höhere Gesamtcholesterinwerte als Nichtanwenderinnen (Paulus et al. 2000A). Die Cardiovascular Risk in Young Finns Studie, eine langfristig angelegte Kohortenstudie unter Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Finnland, stellte bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva höhere Werte für den systolischen und den diastolischen Blutdruck fest (Raitakari et al. 1994). In der Bogalusa Heart Study, einer Kohortenstudie, die seit den 1970er Jahren in Bogalusa (Bundesstaat Louisiana, USA) durchgeführt wird und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen untersucht, wurden Cholesterinwerte bei Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen verglichen. Die Gesamtcholesterinwerte und die LDL-Cholesterinwerte waren bei Pillenanwenderinnen höher, die HDL-Cholesterinwerte niedriger als bei Nichtanwenderinnen (Webber et al. 1982). Niedrigere HDL-Cholesterinwerte bei Pillenanwenderinnen wurden auch in anderen älteren Studien gemessen (Orchard et al. 1980; Croft et al. 1987). Im Gegensatz dazu wurden bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva in der KiGGS-Studie höhere HDL-Cholesterinwerte beobachtet. Die Ursache für diese Diskrepanz liegt wahrscheinlich in der veränderten Zusammensetzung der neueren Pillenpräparate begründet. Seit den 1970er Jahren wurden die Ethinylestradiolkonzentrationen der oralen Kontrazeptiva von 150 µg auf 35 µg oder weniger vermindert. Auch enthalten neuere Kombinationspräparate andere Gestagene. Neueren Präparaten wird ein eher günstiger Einfluss auf das Lipoproteinprofil zugesprochen, unter anderem, weil sie einen leichten Anstieg des HDL-Cholesterins bewirken (Kuhl & Taubert 1996; Döring et al. 2004).

In der vorliegenden Arbeit konnte demonstriert werden, dass bei 14- bis 17-jährigen Mädchen in Deutschland ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und erhöhten Serum-CRP-Werten bestand. Bei Pillenanwenderinnen waren die Medianwerte etwa um den Faktor drei höher als bei Nichtanwenderinnen. CRP-Werte oberhalb des Referenzwertes von 3 mg/l bzw. oberhalb von 2,8 mg/l bei den 14- und 15-Jährigen und 5,0 mg/l bei den 16- und 17-Jährigen kamen bei Pillenanwenderinnen signifikant häufiger vor als bei Mädchen, die die Pille nicht einnahmen. In verschiedenen Querschnitts- oder Kohortenstudien wurden Serum-CRP-Werte bei Kindern und Jugendlichen analysiert (Cook et al. 2000; Visser et al. 2001; Wu et al. 2003; Lambert et al. 2004), unter anderem auch im National Health and Examination Survey (NHANES; USA) (Ford et al. 2001; Ford 2003; Ford et al. 2003) und in der Cardiovascular Risks in Young Finns Studie (Järvisalo et al. 2002; Juonala et al. 2006). Der Einfluss von oralen Kontrazeptiva auf

die CRP-Werte wurde bei Jugendlichen in den genannten Studien jedoch meist nicht näher untersucht. Juonala et al. berichteten, dass bei Jugendlichen, die orale Kontrazeptiva anwendeten, höhere CRP-Werte gemessen wurden, ohne genauer darauf einzugehen. Aus Studien unter Erwachsenen ist bekannt, dass die Anwendung oraler Kontrazeptiva einen positiven Zusammenhang mit erhöhten CRP-Werten aufweist (Fröhlich et al. 1999; Dreon et al. 2003; Williams et al. 2004; Raitakari et al. 2005; Van Rooijen et al. 2006; Dietrich et al. 2007; Buchbinder et al. 2007).

5.1.3 Effekt von Tabakkonsum auf den Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und klinisch-chemischen Zielgrößen

Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums war bei den 14- bis 17-jährigen Jugendlichen mit Tabakkonsum assoziiert: Mädchen, die die Pille einnahmen, rauchten häufiger als Mädchen, die die Pille nicht einnahmen. Insgesamt verwendeten etwa 13 Prozent der 14- bis 17-jährigen Mädchen die Pille und rauchten. Fast 60 Prozent der Pillenanwenderinnen rauchten, etwa 40 Prozent rauchten täglich. Im Durchschnitt konsumierten die Pillenanwenderinnen etwa neun Zigaretten pro Tag. Im Vergleich dazu rauchten etwa 24 Prozent der Mädchen, die die Pille nicht verwendeten, etwa 14 Prozent rauchten täglich und konsumierten im Durchschnitt etwa sieben Zigaretten pro Tag. In allen Altersstufen rauchten Pillenanwenderinnen häufiger als Nichtanwenderinnen. Eine Assoziation zwischen Pillenanwendung und Rauchen wurde auch in anderen Studien bei Jugendlichen beobachtet. Etwa 10 Prozent der befragten 15- bis 17-jährigen Mädchen in einer belgischen Querschnittsstudie nahmen die Pille ein und rauchten (Paulus et al. 2000B). Auch in der bereits erwähnten finnischen Studie mit 16- und 18-jährigen Mädchen (Raitakari et al. 1994; Kosunen et al. 1997) und in der Bogalusa Heart Study (Webber et al. 1991) wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Pillenanwendung und Rauchen bei Jugendlichen festgestellt.

Pillenanwenderinnen und Nichtanwenderinnen wurden hinsichtlich der hier betrachteten klinisch-chemischen Messparameter stratifiziert nach Rauchstatus verglichen. Tabakkonsum hatte einen relevanten Einfluss auf die Blutdruckwerte und die Werte für HDL-Cholesterin. Innerhalb der Gruppe der Pillenanwenderinnen hatten Mädchen, die aktuell oder täglich rauchten, niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte als Nichtraucherinnen. Bei den Mädchen, die die Pille nicht verwendeten, unterschieden sich die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte bei täglichen Raucherinnen und bei Nichtraucherinnen nicht. Wurde die Variable „aktuelles Rauchen“ betrachtet, hatten Raucherinnen auch innerhalb der Gruppe der Mädchen, die die Pille nicht verwendeten, geringfügig, aber signifikant niedrigere Werte für den diastolischen Blutdruck als Nichtraucherinnen.

Raucherinnen wiesen niedrigere HDL-Cholesterinwerten auf als Nichtraucherinnen, und zwar sowohl innerhalb der Gruppe der Pillenanwenderinnen als auch innerhalb der Gruppe der Nichtanwenderinnen. HDL-Cholesterinwerte unter 35 mg/dl („erniedrigte Werte“), die bei Erwachsenen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Zusammenhang stehen, kamen bei Raucherinnen häufiger vor als bei Nichtraucherinnen. Hinsichtlich der Gesamtcholesterin- und der Non-HDL- bzw. LDL-Cholesterinwerte bestand zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen kein Unterschied. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL-Cholesterinwerte (oberhalb von definierten Referenzwerten) traten bei Raucherinnen nicht häufiger auf als bei Nichtraucherinnen. In multivariablen Modellen erwiesen sich die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums und Rauchen, auch nach Adjustierung der Modelle für andere Einflussgrößen wie Body-Mass-Index und Alter, als signifikante Determinanten für den systolischen und diastolischen Blutdruck. Auch auf die Gesamtcholesterinwerte und die Werte für HDL-Cholesterin hatten beide Variablen einen signifikanten Einfluss. Die Non-HDL- bzw. LDL-Cholesterinwerte wurden in multivariablen Modellen von der Anwendung eines oralen Kontrazeptivums und Rauchen nicht beeinflusst. Der Wechselwirkungsterm aus den Variablen „Einnahme eines oralen Kontrazeptivums“ und „Rauchen“ war in den multivariablen Modellen keine signifikante Einflussgröße für den Blutdruck oder die Serum-Cholesterinwerte.

Der Einfluss von oralen Kontrazeptiva und Tabakkonsum auf Blutdruck und Serumlipide wurde auch in der Bogalusa Heart Study untersucht (Webber et al. 1982; Webber et al. 1991). Nach Adjustierung für Pillenanwendung hatten Raucherinnen etwas niedrigere Blutdruckwerte als Nichtraucherinnen, unterschieden sich aber bezüglich der Gesamtcholesterin- und der LDL-Cholesterinwerte nicht (Webber et al. 1982). Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit unterschieden sich Raucherinnen und Nichtraucherinnen hinsichtlich der HDL-Cholesterinwerte nicht signifikant (Webber et al. 1982). Dies lässt sich vermutlich auf Unterschiede in der Östrogen-Gestagen-Zusammensetzung bei älteren und neueren Pillenpräparaten zurückführen. In der belgischen Studie unterschieden sich Raucherinnen und Nichtraucherinnen bezüglich ihrer Gesamtcholesterinwerte nicht und, im Gegensatz zu den hier gezeigten Ergebnissen, auch nicht bezüglich ihrer Blutdruckwerte (Nawrot et al. 2003). In der Cardiovascular Risk in Young Finns Studie hatten Raucherinnen nach Adjustierung für die Anwendung oraler Kontrazeptiva und anderer Einflussgrößen niedrigere systolische und diastolische Blutdruckwerte (Raitakari et al. 1994).

Zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen wurde innerhalb der Gruppe der Pillenanwenderinnen in Bezug auf C-reaktives Protein kein signifikanter Unterschied gefunden. Bei Mädchen, die die Pille nicht verwendeten, war der Median der CRP-Konzentration im Serum unter den Raucherinnen signifikant höher als unter den

Nichtraucherinnen. In multivariablen Modellen hatte Rauchen keinen signifikanten Einfluss auf die CRP-Werte, wenn gleichzeitig die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums und andere Einflussgrößen wie Alter und Body-Mass-Index berücksichtigt wurden. Der Interaktionsterm aus Rauchen und der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums war in der Analyse nach dem allgemeinen linearen Modell keine signifikante Determinante für die CRP-Werte, wenn sehr hohe CRP-Werte über 1000 µg/dl von der Berechnung ausgeschlossen wurden, weil sie auf eine akute Infektion hinweisen. Unter Berücksichtigung anderer erklärender Einflussgrößen wie Alter und Body-Mass-Index war der Interaktionsterm nur grenzwertig signifikant. In Studien unter erwachsenen Frauen wurde ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und CRP-Werten nach Adjustierung für orale Kontrazeptiva und andere Einflussgrößen, z.B. Body-Mass-Index oder Adipositas, gefunden (Ford 2003; Williams et al. 2004; Raitakari et al. 2005; Dietrich et al. 2007; Buchbinder et al. 2007).

5.2 Methodische Stärken und Limitationen

Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey wurde so angelegt, dass die Ergebnisse nach Gewichtung für die deutsche Wohnbevölkerung der entsprechenden Altersgruppe repräsentativ sind. Die hier dargestellten Ergebnisse lassen sich folglich auf die 14- bis 17-jährigen Mädchen in Deutschland verallgemeinern. Ein Selektionsbias aufgrund selektiver Nichtbeteiligung von Pillenanwenderinnen oder Nichtanwenderinnen ist nicht auszuschließen, aber nicht wahrscheinlich. Ein Vergleich von Teilnehmern der KiGGS-Studie und Nichtteilnehmern zeigte hinsichtlich soziodemografischer und gesundheitsbezogener Merkmale nur geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Kamtsiuris et al. 2007B). Außerdem stimmen die hier ermittelten Prävalenzen zur Anwendung oraler Kontrazeptiva gut mit Ergebnissen anderer Studien in Deutschland überein (Schmidt-Tannwald & Kluge 2003; BZgA 2006). Die relativ hohe Teilnehmerzahl in der KiGGS-Studie erlaubt differenzierte Auswertungen mit ausreichender statistischer Power auch in Untergruppen, wie hier für die Gruppe der 14- bis 17-jährigen Mädchen durchgeführt.

Der Kinder- und Jugendgesundheitssurvey ist eine Querschnittsstudie. Zu den Limitationen einer Querschnittsstudie gehört, dass lediglich Zusammenhänge zwischen bestimmten Parametern untersucht werden können, aber keine Aussagen zu Ursache-Wirkungs-Beziehungen gemacht werden können. In einer Querschnittsstudie werden gleichzeitig Informationen zur Exposition (hier Pillenanwendung und Rauchen) und zur Zielgröße (hier klinisch-chemische Messparameter) erhoben. Eine Bedingung für einen Kausalzusammenhang nach den sogenannten Hill-Kriterien (Hill 1965) ist jedoch, dass die Exposition zeitlich dem untersuchten Effekt vorausgeht

(Rothman et al. 2008). Daher darf aus den hier vorliegenden Ergebnissen nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Anwendung oraler Kontrazeptiva bei den 14- bis 17-jährigen Mädchen die Ursache für erhöhte Blutdruck-, Cholesterin- oder CRP-Werte ist.

Aufgrund der methodischen Vorgehensweise bei der Medikamentenanamnese ist eine Untererfassung der Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva denkbar. Die Medikamentenanamnese beschränkte sich auf die sieben Tage vor der Befragung. Da bei den meisten Pillenpräparaten eine siebentägige Einnahmepause vorgesehen ist, hätte es vorkommen können, dass die Pille bei der Medikamentenanamnese nicht mit angegeben wurde. Theoretisch ist dies aber nur möglich, wenn die Mädchen genau am achten Tag nach Beginn der Einnahmepause befragt wurden und sie an diesem Tag den nächsten Einnahmezyklus noch nicht begonnen hatten. Es ist zu vermuten, dass dies nur in Ausnahmefällen vorkam und die Ergebnisse durch diese Untererfassung nicht verzerrt wurden.

5.3 Public-Health-Relevanz

Orale hormonale Kontrazeptiva gehören zu den am besten untersuchten pharmazeutischen Präparaten. Dafür werden verschiedene Gründe aufgeführt. Zum einen werden orale Kontrazeptiva, im Gegensatz zu den meisten anderen pharmazeutischen Produkten, vor allem von jungen, gesunden Frauen eingenommen, die durch die Anwendung des Präparates nicht „krank gemacht“ werden sollen. Zum anderen verwenden weltweit viele Millionen Frauen orale Kontrazeptiva. Auch eine moderate Erhöhung des Erkrankungsrisikos durch orale Kontrazeptiva kann hierdurch große Public-Health-Relevanz erlangen (WHO 1998). Seit ihrer Einführung in den 1960er Jahren wurden zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt, in denen die gesundheitlichen Risiken der oralen Kontrazeptiva untersucht wurden. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, d.h. Venenthrombosen, Schlaganfällen und Myokardinfarkten, wurde bereits Mitte der 1960er Jahre entdeckt. Durch die Einführung niedrigdosierter Kontrazeptiva mit 35 µg EE und weniger sowie anderer Gestagenkomponenten wurde das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva gesenkt. Das kardiovaskuläre Risiko bei Anwendung niedrigdosierter Kontrazeptiva wird bei Frauen unter 30 Jahren, die nicht rauchen und keine anderen Risikofaktoren wie Bluthochdruck oder Adipositas aufweisen, als minimal eingeschätzt, wenn nicht genetisch bedingte Prädispositionen, zum Beispiel für Thromboembolien vorliegen (DGGG 2004). Das Risiko, eine Venenthrombose, einen ischämischen oder hämorrhagischen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, ist bei Pillenanwenderinnen

gegenüber Nichtanwenderinnen etwa zwei- bis dreifach erhöht (Croft & Hannaford 1989; Gerstman et al. 1991; WHO 1996A; WHO 1996B). Bei jungen, gesunden Frauen ist das Auftreten dieser Erkrankungen aber ein sehr seltenes Ereignis. Das attributable Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei Pillenanwenderinnen somit sehr gering (WHO 1998).

Dennoch werden bei erwachsenen und auch bereits bei jugendlichen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva Veränderungen der Blutdruckwerte, des Serumlipidprofils und der CRP-Serumkonzentration beobachtet, also Veränderungen physiologischer Parameter, die im Zusammenhang mit dem Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen stehen. Auch in der vorliegenden Arbeit konnten bei 14- bis 17-jährigen Mädchen, die überwiegend niedrigdosierte orale hormonale Kontrazeptiva verwendeten, eher ungünstige Veränderungen der Blutdruckwerte, der Gesamtcholesterin- Non-HDL-Cholesterin- und LDL-Cholesterinwerte sowie der Werte für C-reaktives Protein beobachtet werden.

Ein leichter Anstieg des Blutdrucks wird bei jungen, gesunden Frauen als klinisch wahrscheinlich nicht bedeutsam eingeschätzt (Kuhl & Taubert 1996; WHO 1998). Eine Hypertonie kann jedoch das Risiko, einen Schlaganfall oder einen Myokardinfarkt zu erleiden, erhöhen. Wie für erwachsene Frauen beschrieben (Cardoso et al. 1997), ist auch bei Jugendlichen vorstellbar, dass sie unter Anwendung oraler Kontrazeptiva eine Hypertonie entwickeln, vor allem wenn gleichzeitig andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, z.B. Übergewicht oder Adipositas vorliegen. Erhöhte Gesamtcholesterin- und LDL- (bzw. Non-HDL-) Cholesterinwerte sind mit dem Auftreten von koronaren Herzerkrankungen, z.B. Myokardinfarkten, assoziiert. HDL-Cholesterinwerte sind dagegen invers mit Herz-Kreislaufkrankungen assoziiert. Mädchen, die die Pille einnahmen, hatten höhere HDL-Cholesterinwerte als Mädchen, die nicht die Pille verwendeten. Die Erhöhung des HDL-Cholesterins durch orale Kontrazeptiva wird vor allem auf das Ethinylestradiol zurückgeführt, aber auch die Gestagenkomponente des Pillenpräparats spielt eine Rolle (Kuhl & Taubert 1996). Dem Ethinylestradiol wird ein protektiver Effekt bezüglich der Entstehung von Atherosklerose zugeschrieben, so dass das Myokardinfarktrisiko und das Risiko für das Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls durch die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums, je nach Zusammensetzung des Pillenpräparats, möglicherweise auch vermindert wird (Diedrich et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass 14- bis 17-jährige Mädchen, die die Pille einnahmen, höhere CRP-Werte aufwiesen als Gleichaltrige, die die Pille nicht verwendeten. Moderat erhöhtes C-reaktives Protein im Serum ist ein Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (Danesh et al. 1998; Ridker et al. 1998; Wilson et al. 2006; de Ferranti & Rifai 2007). Da bei der Entstehung von Atherosklerose entzündliche Prozesse eine Rolle spielen (Ross 1999), erscheint biologisch plausibel, dass erhöhte CRP-Werte auf ein

erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hinweisen. In der Cardiovascular Risk in Young Finns Study und in anderen Studien wurden erhöhte CRP-Werte bei Jugendlichen mit atherosklerotischen Prozessen, die sich unter anderem in Läsionen der Koronararterien und in einer erhöhten Dicke der Intima Media der Arteria carotis zeigten, in Zusammenhang gebracht (Järvisalo et al. 2002; Zieske et al. 2005; Juonala et al. 2006). Ob das C-reaktive Protein direkt an der Bildung von atherosklerotischen Veränderungen beteiligt oder ein Marker für entzündliche atherosklerotische Prozesse ist, wird kontrovers diskutiert (Wilson et al. 2006). Dagegen scheint unumstritten, dass atherosklerotische Prozesse bereits im Kindes- und Jugendalter beginnen (McGill et al. 1997; McGill & McMahan 2003). Auch besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhten CRP- und LDL-Cholesterinwerten im Kindes- bzw. Jugendalter und im Erwachsenenalter, ein Phänomen, das als „Tracking“ bezeichnet wird (Porkka et al. 1994; Viikari et al 2004).

In der vorliegenden Arbeit konnte ein zusätzlicher Effekt von Tabakkonsum auf den Blutdruck und das HDL-Cholesterin festgestellt werden. Mädchen, die rauchten, hatten niedrigere Blutdruckwerte und niedrigere HDL-Cholesterinwerte als Nichtraucherinnen. Die Verminderung der HDL-Cholesterinwerte durch Rauchen ist als ungünstig zu bewerten, da niedrige HDL-Cholesterinwerte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Die anderen betrachteten Zielgrößen wurden durch Tabakkonsum nicht beeinflusst.

Auch wenn zusätzlicher Tabakkonsum bei Mädchen, die die Pille anwendeten, nicht auf alle der hier untersuchten Zielgrößen einen Einfluss hatte oder, wie beim Blutdruck, die klinische Relevanz des beobachteten Einflusses unklar ist, sollten Pillenanwenderinnen auch bereits im Jugendalter vom Rauchen abgehalten bzw. ermutigt werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Tabakkonsum ist einer der wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und die häufigste Ursache vorzeitiger Mortalität (USDHHS 2004). Pro Jahr sterben in Deutschland etwa 140.000 Menschen an Erkrankungen, die mit Tabakkonsum zusammenhängen (John & Hanke 2001). Zu der Vielzahl von gesundheitlichen Risiken mit bedeutender Public-Health-Relevanz, die durch Tabakkonsum verursacht werden, gehört die Beschleunigung von atherosklerotischen Prozessen, die zu kardiovaskulären Erkrankungen führen. Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sollte bereits im Kindes- und Jugendalter beginnen (McGill et al. 2008). Da orale Kontrazeptiva ärztlich verordnet werden müssen, haben auch Frauenärzte und –ärztinnen die Gelegenheit, Jugendliche im Gespräch auf die gesundheitlichen Gefahren des Rauchens, speziell auch auf Risiken, die sich aus der Kombination von oralen Kontrazeptiva und Rauchen ergeben können nachdrücklich hinzuweisen.

Das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, ist bei Jugendlichen äußerst gering und erhöht sich durch die Anwendung niedrigdosierter oraler Kontrazeptiva nicht wesentlich. Bei ihnen überwiegt daher der Nutzen der oralen Kontrazeptiva, vor allem die zuverlässige Verhütung einer unerwünschten Schwangerschaft im Teenageralter und die Prävention von Schwangerschaftsabbrüchen bei Jugendlichen.

5.4 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva und Nichtanwenderinnen bezüglich erhöhter Werte für bestimmte klinisch-chemische Messparameter verglichen. Dazu wurden Referenzwerte herangezogen, die für Erwachsene gelten und sich wahrscheinlich nicht direkt auf Kinder und Jugendliche übertragen lassen. Valide Referenzwerte für Kinder und Jugendliche in Deutschland liegen derzeit noch nicht vor. Basierend auf den Daten aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey können aktuelle, für Deutschland relevante, alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für verschiedene Messparameter wie Blutdruck-, Cholesterin- und CRP-Werte ermittelt werden. Diese Referenzwerte könnten zukünftig verwendet werden, um das Auftreten von Hypertonie und erhöhten Cholesterin- sowie CRP-Werten bei Mädchen, die die Pille verwenden, genauer zu untersuchen.

Aus den hier dargestellten Ergebnissen ergibt sich die Frage, ob der Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva bei Jugendlichen und dem Auftreten von erhöhten Werten bezüglich des Blutdrucks, des Cholesterins und des C-reaktiven Proteins langfristig zu einer Veränderung des kardiovaskulären Risikos führt oder klinisch nicht von Relevanz ist. Es ist zu vermuten, dass die Anwendungsdauer für orale Kontrazeptiva steigen wird, da einerseits Mädchen zunehmend früher das Menarchealter erreichen, Frauen andererseits ihren Kinderwunsch aber häufig auf spätere Lebensphasen verschieben. Ähnlich wie in der Bogalusa Heart Study oder in der Cardiovascular Risks in Young Finns Study könnten in einer Kohortenstudie kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern und Jugendlichen längerfristig weiterverfolgt und der Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen untersucht werden. Besonderes Interesse könnte dabei den Jugendlichen gelten, die bereits mehrere Risikofaktoren, z.B. Übergewicht oder Adipositas, Tabakkonsum, Hypertonie, körperliche Inaktivität und ungesunde Ernährung auf sich vereinen und zusätzlich orale Kontrazeptiva verwenden. Das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen (Myokardinfarkte, Schlaganfälle oder Venenthrombosen) wäre als Endpunkt derartiger Untersuchungen allerdings nicht geeignet, da kardiovaskuläre Erkrankungen bei jüngeren Erwachsenen selten auftretende Ereignisse sind. Stattdessen könnte das kardiovaskuläre Risiko indirekt,

z.B. über Ultraschall-Untersuchungen der Intima-Media-Dicke der Carotis, gemessen werden. Diese Methode wurde in den bereits erwähnten Kohortenstudien zu kardiovaskulären Risikofaktoren im Kindes- und Jugendalter verwendet.

Eine Kohortenstudie mit Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus der KiGGS-Studie (KiGGS-Kohorte) ist bereits geplant, so dass in Zukunft weitere interessante Fragestellungen zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland untersucht werden können.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen der Anwendung oraler hormonaler Kontrazeptiva („Pille“) und kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Serum-Cholesterin, Serum-C-reaktives Protein) bei 14- bis 17-jährigen Mädchen in Deutschland untersucht. Weiterhin wurde der Einfluss von Tabakkonsum auf diese Zusammenhänge analysiert. Für die Untersuchungen wurden Daten aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) verwendet. Insgesamt nahmen 23 Prozent der 14- bis 17-Jährigen orale Kontrazeptiva ein (drei Prozent der 14-Jährigen, 15 Prozent der 15-Jährigen, 31 Prozent der 16-Jährigen, 44 Prozent der 17-Jährigen). Die Prävalenz der Pillenanwendung war in den neuen Bundesländern höher als in den alten Bundesländern und unter Migrantinnen deutlich niedriger als unter Mädchen ohne Migrationshintergrund. Tabakkonsum stand in allen Altersstufen in einem positiven Zusammenhang mit der Anwendung von oralen Kontrazeptiva. Die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums war mit höheren Blutdruckwerten, höheren Gesamtcholesterin-, Non-HDL-Cholesterin-, LDL-Cholesterin-, HDL-Cholesterinwerten sowie erhöhten Werten für C-reaktives Protein im Serum assoziiert. In multivariablen Modellen war die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums eine signifikante Einflussgröße für alle betrachteten Zielgrößen. Zusätzlicher Tabakkonsum war mit verminderten Blutdruckwerten und verminderten HDL-Cholesterinwerten assoziiert. Die übrigen betrachteten Zielgrößen (Non-HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, C-reaktives Protein) wurden durch Tabakkonsum nicht beeinflusst. Mit Hilfe einer Kohortenstudie (KiGGS-Kohorte) könnte in Zukunft untersucht werden, wie sich die Anwendung oraler Kontrazeptiva und Tabakkonsum im Jugendalter längerfristig auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt.

Literaturverzeichnis

Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) der Deutschen Adipositas-Gesellschaft. Leitlinien 2004. Leitlinien für Diagnostik, Therapie und Prävention.
www.a-g-a.de

Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE (2005) Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3863-3870

Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK (2003) Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 138: 891-897

Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP (1995) Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 346: 1592-1596

Buchbinder S, Kratzsch J, Fiedler GM, Yar V, Brügel M, Leichtle A, Weber W, Alexander H, Matthes G, Thiery J (2007) Body weight and oral contraceptives are the most important modulators of serum CRP levels. *Scand J Clin Lab Invest*, iFirst Article: 1-7

Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend (2001) Bericht zur gesundheitlichen Situation von Frauen in Deutschland. Eine Bestandsaufnahme unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Entwicklung in West- und Ostdeutschland. Schriftenreihe Band 209. Verlag W. Kohlhauser

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA; Herausgeberin) (2007) Verhütungsverhalten Erwachsener. Ergebnisse der Repräsentativbefragung

Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzgA; Herausgeberin) (2006) Jugendsexualität. Repräsentative Wiederholungsbefragung von 14- bis 17-Jährigen und ihren Eltern

Burkman R, Schlesselman JJ, Zieman M (2004) Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 190: S5-22

Cardoso F, Polónia J, Santos A, Silva-Carvalho J, Ferreira-de-Almeida J (1997) Low-dose oral contraceptives and 24-hour ambulatory blood pressure. *Int J Gynecol Obstet* 59: 237-243

Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsburg JS (2004) Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. *Arch Intern Med* 164: 741-747

Chasan-Taber L, Stampfer MJ (1998) Epidemiology of oral contraceptives and cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 128: 467-477

Cook DG, Mendall MA, Whincup PH, Carey IM, Ballam L, Morris JE, Miller GJ, Strachan DP. (2000) C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 149: 139-150

Croft JB, Freedman DS, Cresanta JL, Srinivasan SR, Burke GL, Hunter SM, Webber LS, Smoak CG, Berenson GS (1987) Adverse influences of alcohol, tobacco, and oral contraceptive use on cardiovascular risk factors during transition to adulthood. *Am J Epidemiol* 126: 202-213

Croft P & Hannaford P (1989) Risk factors for acute myocardial infarction in women: evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ* 298: 165-168

Danesh J, Collins R, Appleby P et al. (1998) Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 279: 1477-1482

Dayal M, Barnhart KT (2001) Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of the oral contraceptive pill. *Seminars in Reproductive Medicine* 19: 295-303

de Ferranti SD, Rifai N (2007) C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovascular Pathology* 16: 14-21

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) (2004) Leitlinien der DGGG: Empfängnisverhütung; Familienplanung in Deutschland. Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Leitlinien Register Nr. 015/015

Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V. (Deutsche Hochdruckliga) (2003) Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Kapitel: Hypertonie im Kindesalter. AWMF-Leitlinien Register Nr. 046/001

Diedrich K, Holzgreve W, Jonat W, Schultze-Mosgau A, Schneider KTM, Weiss JM (Hrsg.) Kapitel Kontrazeption (Autoren: Grüne B, Gröger S; Seite 123-162). *Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2. Auflage 2007. Springer, Heidelberg

Dietrich T, Garcia RI, de Pablo P, Schulze PC, Hoffmann K (2007) The effects of cigarette smoking on C-reactive protein concentrations in men and women and its modification by exogenous oral hormones in women. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14: 694-700

Döring A, Fröhlich M, Löwel H, Koenig W (2004) Third generation oral contraceptive use and cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 172: 281-286

- Dreon D, Slavin J, Phinney S (2003) Oral contraceptive use and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Life Sciences* 73: 1245-1252
- Dunn N, Thorogood M, Faragher B, de Caestecker L, MacDonald TM, McCollum C, Thomas S, Mann R (1999) Oral contraceptives and myocardial infarction: results of the MICA case-control study. *BMJ* 318: 1579-1584
- Farley TMM, Collins J, Schlesselman JJ (1998) Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. *Contraception* 57: 211-230
- Farmer R, Preston T (1995) The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *J Obstet Gynaecol* 15: 195-200
- Ford ES (2003) C-reactive protein concentration and cardiovascular disease risk factors in children. Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Circulation* 108: 1053-1058
- Ford ES, Ajani UA, Mokdad AH (2005) The metabolic syndrome and concentrations of C-reactive protein among U.S. youth. *Diabetes Care* 28: 878-881
- Ford ES, Galuska DA, Gellespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH (2001) C-reactive protein and body mass index in children: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Pediatr* 138: 486-492
- Ford ES, Giles WH, Myers GL, Rifai N, Ridker PM, Mannino DM (2003) C-reactive protein concentration distribution among US children and young adults: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Clin Chem* 49: 1353-1357
- Fröhlich M, Döring A, Imhof A, Hutchinson WL, Pepys MB, Koenig W (1999) Oral contraceptive use is associated with a systemic acute phase response. *Fibrinolysis & Proteolysis* 13: 239-244
- Frost PH, Havel RJ (1998) Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 81(4A): 26B-31B
- Fuchs N, Dusterberg B, Weber-Diehl F, Muhe B (1995) The effect on blood pressure of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and gestodene. *Contraception* 51: 335-339
- Futterman LG, Lemberg L (2002) High-sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events. *Am J Crit Care* 11: 482-486
- Gabay C, Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *NEJM* 340: 448-454

Gerstman B, Piper J, Tornita D, Ferguson W, Stadel B, Lundin F (1991) Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 133: 32-37

Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC (2000) Ischemic stroke risk with oral contraceptives. *JAMA* 284: 72-78

Godeau E, Gabhainn SN, Vignes C, Ross J, Boyce W, Todd J (2008) Contraceptive use bei 15-year-old students at their last sexual intercourse. *Arch Pediatr Adolesc Med* 162: 66-73

Gomes MPV, Deitcher SR (2004) Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. A clinical review. *Arch Intern Med* 164: 1965-1976

Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ (2007) Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraceptive study. *BMJ* 335: 651-658, published online doi:10.1136/bmj.39289.649410.55

Heil W, Koberstein R, Zawta B (2004) Referenzbereiche für Kinder und Erwachsene. Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

Herings RMC, Urquhart J, Leufkens HGM (1999) Venous thromboembolism among new users of different oral contraceptives. *Lancet* 354: 127-128

Hill AB (1965) The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58: 295-300

Hölling H, Kamtsiuris P, Lange M, Thierfelder W, Thamm M, Schlack R (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Studienmanagement und Durchführung der Feldarbeit. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 50: 557-566

Järvisalo MJ, Harmoinen A, Hakanen M, Paakkunainen U, Viikari J, Hartiala J, Lehtimäki T, Simell O, Raitakari OT (2002) Elevated serum C-reactive protein levels and early arterial changes in healthy children. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1323-1328

Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C (1995) Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components. *Lancet* 346: 1589-1593

John U, Hanke M (2001) Tabakrauch-attributable Mortalität in den deutschen Bundesländern. *Gesundheitswesen* 63: 363-369

Juonala M, Viikari J, Rönnemaa, Taittonen L, Marniemi J, Raitakari (2006) Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood. The cardiovascular risk in Young Finns Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 1883-1888

Kahl H, Schaffrath-Rosario A, Schlaud M (2007) Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 677-685

Kamtsiuris P, Bergmann E, Rattay P, Schlaud M (2007A) Inanspruchnahme medizinischer Leistungen. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 836-850

Kamtsiuris P, Lange M, Schaffrath-Rosario A (2007B) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Stichprobendesign, Response und Nonresponse-Analyse. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 547-556

Katz MH. Multivariable analysis. A practical guide for clinicians. 2. Auflage, 2008

Keck C, Tempfer C (2003) Hormonale Kontrazeption. 1. Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen

Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE (2001) Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: a meta-analysis. BMJ 323: 1-9

Khader YS, Rice J, John L, Abueita O (2003) Oral contraceptives use and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis. Contraception 68: 11-17

Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential Medical Statistics. 2. Auflage, 2003. Blackwell Science

Knopf H (2007) Arzneimittelanwendung bei Kindern und Jugendlichen. Erfassung und erste Ergebnisse beim Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 863-870

Koenig W, Hoffmeister A, Khuseyinova N, Imhof A (2003) Atherosklerose als inflammatorischer Prozess. Dtsch Arztebl 100: 117-126

Koenig W, Khuseyinova N (2007) Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: 15-26

Kosunen EAL, Rimpela AH, Kaprio JA, Berg MA (1997) Oral contraception and smoking. Time trends for a risk behaviour in Finland. Eur J Public Health 7: 29-33

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D et al. (2001) Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kinder- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatsschrift Kinderheilkunde 149: 807-818

Kuhl H, Taubert HD (1996) Hormonelle Kontrazeption. In: Schneider HPG (Hrsg.) Empfängnisverhütung, Seite 3 - 64. Urban & Schwarzenberg, München

- Kurth B-M (2007) Der Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS): Ein Überblick über Planung, Durchführung und Ergebnisse unter Berücksichtigung von Aspekten eines Qualitätsmanagements. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 533-546
- Kurth B-M, Schaffrath Rosario A (2007) Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 736-743
- Lambert M, Delvin EE, Paradis G, O'Loughlin J, Hanley JA, Levy E (2004) C-reactive protein and features of the metabolic syndrome in a population-based sample of children and adolescents. Clin Chem 50: 1762-1768
- Lampert T, Thamm M (2007) Tabak-, Alkohol- und Drogenkonsum von Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 600-608
- Lampert T, Mensink GBM, Romahn N, Woll A (2007) Körperlich-sportliche Aktivität von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 634-642
- Lange M, Kamtsiuris P, Lange C, Schaffrath Rosario A, Stolzenberg H, Lampert T (2007) Messung soziodemographischer Merkmale im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) und ihre Bedeutung am Beispiel der Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 50: 578-589
- Lawson DH, Davidson JF, Jick H (1977) Oral contraceptive use and venous thromboembolism: absence of an effect of smoking. BMJ 2: 729-730
- Lidegaard O (1999) Smoking and use of oral contraceptives: impact on thrombotic diseases. Am J Obstet Gynecol 180: S357-363
- McGill HC, McMahan CA (2003) Starting earlier to prevent heart disease. JAMA 290: 2320-2322
- McGill HC, McMahan CA, Gidding SS (2008) Preventing heart disease in the 21st century. Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. Circulation 117: 1216-1227
- McGill HC, McMahan CA, Malcom GT, Oalman MC, Strong JP; for the PDAY Research Group (1997) Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. Atheroscler Thromb Vasc Biol 17: 95-106
- National Cholesterol Education Program (NCEP) (1992): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. Pediatrics 89: 495-501

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114: 555-576

Nawrot T, Den Hond E, Fagard R et al. (2003) Blood pressure, serum total cholesterol and contraceptive pill use in 17-year-old girls. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 10: 438-442

Neuhauser H, Thamm M (2007) Blutdruckmessung im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Methodik und erste Ergebnisse. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 50: 728-735

Orchard TJ, Rodgers M, Hedley AJ, Mitchell JRA (1980) Changes in blood lipids and blood pressure during adolescence. *BMJ* 280: 1563-1567

Ornstein R, Fisher MM (2006) Hormonal contraception in adolescents. Special considerations. *Pediatr Drugs* 8: 25-45

Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, Curhan GC, Rifai N, Cannuscio CC, Stampfer MJ, Rimm EB (2004) Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 351: 2599-2610

Paulus D, Saint-Remy A, Jeanjean M (2000 A) Oral contraception and cardiovascular risk factors during adolescence. *Contraception* 62: 113-116

Paulus D, Saint-Remy A, Jeanjean M (2000 B) Smoking during adolescence. Association with other cardiovascular risk factors in Belgian adolescents. *Eur J Pub Health* 10: 39-44

Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F (2003) *AHA/CDC Scientific Statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice.* *Circulation* 107: 499-511

Petitti DB, Sidney S, Bernstein A, Wolf S, Quesenberry C, Ziel HK (1996) Stroke in users of low-dose oral contraceptives. *N Engl J Med* 335: 8-15

Pomp E, Rosendaal F, Doggen C (2007) Smoking increases the risk of venous thrombosis and acts synergistically with oral contraceptive use. *Am J Hematol* (Epub ahead of print)

Porkka KVK, Viikari JSA, Taimela S, Dahl M, Akerblom HK (1994) Tracking and predictiveness of serum lipid and lipoprotein measurements in childhood: a 12-year follow-up. *Am J Epidemiol* 140: 1096-1110

Pymar HC, Creinin MD (2001) The risks of oral contraceptive pills. *Seminars in Reproductive Medicine* 19: 305-312

- Rabe T, Brucker C (2004) Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin e.V.. (DGGEF e.V.) in Zusammenarbeit mit dem Berufsverband der Frauenärzte e.V.: Empfängnisverhütung – Familienplanung in Deutschland. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 1: 202-221
- Raitakari M, Mansikkaniemi K, Marniemi J, Viikari JSA, Raitakari OT (2005) Distribution and determinants of serum high-sensitive C-reactive protein in a population of young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *J Intern Med* 258: 428-434
- Raitakari OT, Porkka KVK, Räsänen L, Viikari JSA (1994) Relations of life-style with lipids, blood pressure and insulin in adolescents and young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis* 111: 237-246
- Ridker P, Buring J, Shih J et al. (1998) Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 98: 731-733
- Ridker PM, Buring JE, Cook N, Rifai N (2003) C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events. An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 107: 391-397
- Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE (2005) Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-1 and B₁₀₀, standard lipid measures, lipid ratios and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA* 294: 326-333
- Roberts WL (2004) CDC/AHA Workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. *Circulation* 110: e572-e576
- Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N (2000) Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 46(4): 461- 468
- Robert Koch-Institut (1996) Die Gesundheit der Deutschen. Band 2. Zusammenhänge zwischen Gesundheit und Lebensstil, Umwelt und soziodemografischen Faktoren- Eine Auswertung von Surveydaten. B-M Bellach (Hrsg.), RKI Heft 15/1996
- Rosenberg L, Palmer J, Lesko S, Shapiro S (1990) Oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 131: 1009-1016
- Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP (2002) Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 201-210
- Rosner B, Prineas RJ, Loggie JM, Daniels SR (1993) Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height, sex, and age, in the United States. *J Pediatr* 123: 871-886
- Ross R (1999) Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* 340: 115-126

Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF (2001) Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack. The Framingham Study. *Stroke* 32: 2575-2579

Rothman KJ (1990) No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1: 43-46

Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. 3.Auflage, 2008

Schenk L, Ellert U, Neuhauser H (2007) Kinder und Jugendliche mit Migrationshintergrund in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50: 590-599

Schmid-Tannwald I & Kluge N (2003) Sexualität und Kontrazeption aus der Sicht der Jugendlichen und ihrer Eltern. Eine repräsentative Studie im Auftrag der BzGA. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BzGA) (Herausgeberin), Köln

Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener D (Hrsg.) *Gynäkologie & Geburtshilfe. Lehrbuch für Studium und Praxis*. 10. Auflage, 2005. Schattauer Verlag, Stuttgart.

Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth WT, Sidney S, Raghunathan TE, Quesenberry CP, Kelaghan J (1998) Stroke and use of low-dose oral contraceptives in young women. A pooled analysis of two US studies. *Stroke* 29: 2277-2284

Schwingl PJ, Shelton J (1997) Modeled estimates of myocardial infarction and venous thromboembolic disease in users of second and third generation oral contraceptives. *Contraception* 55: 125-129

Sidney S, Siskovick DS, Petitti DB, Schwartz SM, Quesenberry CP, Psaty BM, Raghunathan TE, Kelaghan J, Koepsell TD (1998) Myocardial infarction and use of low-dose oral contraceptives. A pooled analysis of 2 US Studies. *Circulation* 98: 1058-1063

Simpson E, Lawrenson R, Nightingale A, Farmer A (2001) Venous thromboembolism in pregnancy and additional risk factors from a London perinatal database. *Br J Obstet Gynaecol* 108: 56-60

Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS (2001) Distribution and correlates of non-high-density lipoprotein cholesterol in children: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 110: e29

Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE (2007) Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50: 659-669

Tanis B, van den Bosch M, Kemmeren J et al. (2001) Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 345: 1787-1793

Tanner JM, Whitehouse RH (1976) Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Childh* 51: 170-179

The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development (1987A). Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. *JAMA* 257: 796-800

The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development (1987B). The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. *N Engl J Med* 316: 650-655

Thierfelder W, Dortschy R, Hinzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C (2007) Biochemische Messparameter im Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 50: 757-770

Thierfelder W, Dortschy R, Hinzpeter B, Kahl H, Scheidt-Nave C (2008) Verteilung klinisch-chemischer Kenngrößen in der deutschen Bevölkerung im Alter von 0 bis 18 Jahren: Erste Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). *J Lab Med* 32: 92-106

US Department of Health and Human Services (USDHHS) (2004) The health consequences of smoking: a report of the surgeon general. USDHHS, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Atlanta, Georgia

Vandenbroucke J, Koster T, Briet , Reitsma P, Bertina R, Rosendaal F (1994) Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V leiden mutation. *Lancet* 344: 1453-1457

Van Hooff MHA, Hirasing RA, Kaptein MBM, Koppelaar C, Voorhorst FJ, Schoemaker J (1998) The use of oral contraction by adolescents for contraception, menstrual cycle problems or acne. *Acta Obstet Gynecol Scand* 77: 898-904

Van Rooijen M, Hansson LO, Frostegård J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K (2006) Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of general inflammatory response. *J Thromb Haemost* 4: 77-82

Viikari JSA, Niinikoski H, Juonala M, Raitakari OT, Lagström H, Kaitosaari T, Rönkä T, Simell O (2004) Risk factors for coronary heart disease in children and young adults. *Acta Paediatr Suppl* 446: 34-42

Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB (2001) Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 107(1) e13

- Webber LS, Hunter SM, Baugh JG, Srinivasan SR, Sklov MC, Berenson GS (1982) The interaction of cigarette smoking, oral contraceptive use, and cardiovascular risk factor variables in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Public Health* 72: 266-274
- Webber LS, Hunter SM, Johnson CC, Srinivasan SR, Sklov MC, Berenson GS (1991) Smoking, alcohol, and oral contraceptives. Effects on lipids during adolescence and young adulthood-Bogalusa Heart Study. *Ann NY Acad Sci* 623: 135-154
- Winkler J, Stolzenberg H (1999) Der Sozialschichtindex im Bundes-Gesundheitssurvey. *Gesundheitswesen* 61 [Sonderheft 2]: S178-S183
- Williams MJA, Williams SM, Milne BJ, Hancox RJ, Poulton R (2004) Association between C-reactive protein, metabolic cardiovascular risk factors, obesity and oral contraceptive use in young adults. *Int J Obesity* 28: 998-1003
- Wilson AM, Ryan MC, Boyle AJ (2006) The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *Int J Cardiol* 106: 291-297
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (1995 A) Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 346: 1575-1582
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (1995 B) Effect of different progestagens in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 346: 1582-1588
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (1996A) Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 348: 498-505
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (1996B) Hemorrhagic stroke, overall stroke, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 348: 505-510
- World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception (1997) Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. *Lancet* 349: 1202-1209
- World Health Organization (1998) Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception: report of a WHO Scientific Group, Geneva, Switzerland. WHO Technical Report No. 877

World Health Organization (2004) Young people's health in context. Health behaviour in school-aged children (HBSC) study: international report from the 2001/2002 survey. Currie C, Roberts C, Morgan A, Smith R, Settertobulte W, Samdal O, Barnekow Rasmussen V (Hrsg.). Kapitel "Sexual Health", Seite 153-160

Wu DM, Chu NF, Shen MH, Chang JB (2003) Plasma C-reactive protein levels and their relationship to anthropometric and lipid characteristics among children. *J Clin Epidemiol* 56: 94-100

Yüksel E (2005) Wissen und Verhalten türkischer Migrantinnen in Bezug auf Sexualität und Verhütung. In: Verhütung. Forum Sexualaufklärung und Familienplanung. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hrsg). Heft 3-2005, Seite 16-19

Zieske AW, Tracy RP, McMahan CA, Herderick EE, Homma S, Malcom GT, McGill HC, Strong JP (2005) Elevated serum C-reactive protein levels and advanced atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1237-1243

Anhang

A.1 Allgemeines lineares Modell

Im Folgenden werden die vollständigen Modelle (Modelle 3) für die Zielgrößen Blutdruck (systolisch und diastolisch), Gesamtcholesterin, Non-HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und C-reaktives Protein (mit und ohne Ausschluss der Werte über 10 mg/l) dargestellt.

Tabelle 11a. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable systolischer Blutdruck.

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,07 (0,07)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	0,007		kleiner als 0,005
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	<0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,343		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	0,022		0,01
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,05
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,334		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,323		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,116		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,190		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,228		kleiner als 0,005
Gemeindegröße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,069		kleiner als 0,005

Tabelle 11b. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable diastolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,04 (0,04)	kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	0,004		kleiner als 0,005
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	<0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,780		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	<0,001		0,02
BMI (kg/m ²)	0,016		kleiner als 0,005
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,006		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,184		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,938		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,224		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,908		kleiner als 0,005
Gemeindegröße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,361		kleiner als 0,005

Tabelle 11c. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable Gesamtcholesterin

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,12 (0,12)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,07
Rauchen (ja/nein)	0,022		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum*Rauchen	0,700		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	0,103		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,02
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,930		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,570		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,385		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,300		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,840		kleiner als 0,005
Gemeindegröße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,032		0,01

**Tabelle 11d. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable
Non-HDL-Cholesterin**

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,13 (0,12)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,05
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,537		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,993		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	0,410		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,05
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,512		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,403		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,150		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,198		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,889		kleiner als 0,005
Gemeindegroße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,021		0,01

Tabelle 11e. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable LDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,10 (0,09)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,05
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,077		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,941		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	0,253		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,03
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,211		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,277		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,941		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,517		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,890		kleiner als 0,005
Gemeindegröße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,023		0,01

Tabelle 11f. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,08 (0,07)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,02
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	<0,001		0,01
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,339		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	0,066		kleiner als 0,005
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,04
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,187		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,546		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,195		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,355		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,869		kleiner als 0,005
Gemeindegröße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,415		kleiner als 0,005

Tabelle 11g. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,33 (0,33)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,15
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,164		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,027		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	0,014		0,01
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,15
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,137		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,017		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,066		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,090		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,761		kleiner als 0,005
Gemeindegröße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,177		kleiner als 0,005

^aCRP-Werte wurden vor der Analyse logarithmiert, um sie einer Normalverteilung anzugleichen. Im diesem wurden alle CRP-Werte, inklusive der Werte über 1000 µg/dl berücksichtigt.

Tabelle 11h. Allgemeines lineares Modell: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Signifikanz (p-Wert)	R ² (korrigiertes R ²)	Erklärte Varianz (Partielles Eta ²)
Modell 3	<0,001	0,35 (0,35)	
Orales Kontrazeptivum (ja/nein)	<0,001		0,16
Aktuelles Rauchen (ja/nein)	0,081		kleiner als 0,005
Orales Kontrazeptivum* Aktuelles Rauchen	0,030		kleiner als 0,005
Vollendetes Lebensalter	0,002		0,01
BMI (kg/m ²)	<0,001		0,16
Regelmäßiger Alkoholkonsum (ja/nein)	0,587		kleiner als 0,005
Körperlich-sportliche Aktivität (niedrig vs. mittel/hoch)	0,466		kleiner als 0,005
Migrationsstatus (Migrant/Nicht-Migrant)	0,036		kleiner als 0,005
Sozialer Status (niedrig/mittel/hoch)	0,048		kleiner als 0,005
Wohnregion (Ost/West)	0,837		kleiner als 0,005
Gemeindegröße (ländlich, klein-, mittel-, großstädtisch)	0,519		kleiner als 0,005

^aCRP-Werte wurden vor der Analyse logarithmiert, um sie einer Normalverteilung anzugleichen. Im diesem wurden CRP-Werte über 1000 µg/dl von der Analyse ausgeschlossen.

A.2 Multiple lineare Regressionsanalysen

Tabelle 12a. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable systolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,07	0,07
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,074	1,616 (0,600-2,631)	0,002		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,096	-1,921 (-2,827-(-1,016))	<0,001		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,070	0,576 (0,190-0,962)	0,003		
BMI (kg/m ²)	0,223	0,508 (0,411-0,605)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,017	-0,374 (-1,364-0,617)	0,460		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,008	-0,172 (-1,058-0,713)	0,703		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	-0,044	-1,147 (-2,328-0,035)	0,057		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	0,035	0,735 (-0,393-1,863)	0,201		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	0,031	0,583 (-0,369-1,535)	0,230		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	-0,023	-0,513 (-1,481-0,456)	0,299		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,035	-0,714 (-1,881-0,454)	0,231		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,084	-1,705 (-2,870-(-0,541))	0,004		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,048	-1,037 (-2,265-0,191)	0,098		

Tabelle 12b. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable diastolischer Blutdruck

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,05	0,04
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,083	1,387 (0,598-2,177)	0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,094	-1,442 (-2,146-(-0,737))	<0,001		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,153	0,971 (0,671-1,271)	<0,001		
BMI (kg/m ²)	0,061	0,106 (0,030-0,181)	0,006		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,059	-1,002 (-1,773-(-0,231))	0,011		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,016	-0,258 (-0,947-0,431)	0,464		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	-0,007	-0,142 (-1,061-0,777)	0,762		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	0,028	0,453 (-0,424-1,331)	0,311		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	0,007	0,106 (-0,634-0,847)	0,779		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	-0,008	-0,143 (-0,896-0,610)	0,710		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,011	0,170 (-0,738-1,078)	0,714		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,043	-0,669 (-1,575-(-0,237))	0,148		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,028	-0,460 (-1,415-0,496)	0,346		

Tabelle 12c. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Gesamtcholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,05	0,04
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,297	22,594 (19,036-26,152)	0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,052	-3,612 (-6,772-(-0,424))	<0,001		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,038	1,079 (-0,263-2,420)	0,115		
BMI (kg/m ²)	0,129	1,017 (0,680-1,354)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,004	-0,339 (-3,793-3,115)	0,847		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	0,015	1,081 (-2,024-4,186)	0,495		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	-0,016	-1,450 (-5,547-2,647)	0,488		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	0,017	1,230 (-2,685-5,194)	0,538		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	0,029	1,875 (-1,415-5,165)	0,264		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	<0,001	0,003 (-3,338-3,344)	0,998		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,006	0,448 (-3,616-4,513)	0,829		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,021	-1,470 (-5,535-2,594)	0,478		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,047	3,478 (-0,770-7,727)	0,109		

Tabelle 12d. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable Non-HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,12	0,12
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,248	18,591 (15,093-22,089)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,009	-0,633 (-3,739-2,473)	0,689		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,014	0,400 (-0,919-1,719)	0,552		
BMI (kg/m ²)	0,218	1,687 (1,356-2,019)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,023	-1,756 (-5,152-1,639)	0,311		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	0,015	1,113 (-1,939-4,165)	0,475		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	-0,025	-2,214 (-6,242-1,814)	0,281		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	0,034	2,465 (-1,383-6,313)	0,209		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	0,042	2,621 (-0,613-5,855)	0,112		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	<0,001	0,003 (-3,338-3,344)	0,998		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,009	0,607 (-3,388-4,603)	0,766		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,035	-2,440 (-6,435-1,556)	0,231		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,033	2,409 (-1,767-6,585)	0,258		

Tabelle 12e. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable LDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,10	0,09
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,256	17,267 (14,080-20,454)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,043	-2,607 (-5,439-0,225)	0,071		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,037	0,936 (-0,267-2,139)	0,127		
BMI (kg/m ²)	0,154	1,071 (0,769-1,373)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	-0,033	-2,241 (-5,337-0,856)	0,156		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	0,025	1,601 (-1,182-4,384)	0,259		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	0,005	0,393 (-3,280-4,066)	0,834		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	0,021	1,371 (-2,139-4,880)	0,444		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	0,024	1,369 (-1,580-4,318)	0,363		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	-0,008	-0,560 (-3,553-2,432)	0,713		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,028	1,746 (-1,897-5,390)	0,347		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,015	-0,942 (-4,583-2,700)	0,612		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,042	2,770 (-1,038-6,578)	0,154		

Tabelle 12f. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable HDL-Cholesterin

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,08	0,07
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,128	4,015 (2,514-5,516)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,105	-2,986 (-4,320-(-1,652))	<0,001		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,058	0,678 (0,112-1,245)	0,019		
BMI (kg/m ²)	-0,207	-0,670 (-0,812-(-0,528))	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	0,045	1,414 (-0,044-2,873)	0,057		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,001	-0,027 (-1,338-1,283)	0,967		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	0,021	0,764 (-0,966-2,494)	0,387		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	-0,041	-1,234 (-2,887-0,419)	0,143		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	-0,028	-0,740 (-2,129-0,649)	0,296		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	0,016	0,497 (-0,913-1,906)	0,490		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,005	-0,156 (-1,873-1,560)	0,858		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,034	0,980 (-0,735-2,695)	0,263		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,035	1,070 (-0,724-2,864)	0,242		

Tabelle 12g. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,31	0,31
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,359	1,025 (0,907-1,143)	<0,001		
Aktuelles Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,002	-0,004 (-0,109-0,101)	0,937		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,053	0,057 (0,012-0,102)	0,012		
BMI (kg/m ²)	0,352	0,104 (0,093-0,115)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	0,045	0,129 (0,015-0,244)	0,027		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,046	-0,125 (-0,228-(-0,022))	0,018		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	0,030	0,103 (-0,034-0,239)	0,141		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	0,040	0,110 (-0,020-0,240)	0,097		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	0,046	0,112 (0,002-0,221)	0,045		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	-0,003	-0,010 (-0,121-0,101)	0,858		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,041	0,109 (-0,026-0,244)	0,113		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,015	0,039 (-0,097-0,174)	0,576		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,007	-0,018 (-0,159-0,123)	0,801		

^aCRP-Werte wurden logarithmiert. In diesem Modell sind CRP-Werte über 10 mg/l eingeschlossen.

Tabelle 12h. Multiple lineare Regressionsanalyse: abhängige Variable C-reaktives Protein (In-CRP)^a

Erklärende Variable	Standardisierter Regressionkoeffizient (Beta)	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert	R ²	Korrigiertes R ²
Modell 3			<0,001	0,31	0,31
Orales Kontrazeptivum (1=ja, 0=nein)	0,380	0,987 (0,879-1,095)	<0,001		
Rauchen (1=ja, 0=nein)	-0,011	-0,026 (-0,121-0,069)	0,588		
Vollendetes Lebensalter (Jahre)	0,059	0,057 (0,016-0,097)	0,006		
BMI (kg/m ²)	0,369	0,103 (0,092-0,114)	<0,001		
Regelmäßiger Alkoholkonsum (1=ja, 0=nein)	0,027	0,069 (-0,034-0,173)	0,191		
Körperlich-sportliche Aktivität (1=mittel oder hoch, 0=gering)	-0,013	-0,032 (-0,126-0,062)	0,500		
Migrationsstatus (1=Migrant, 0=Nicht-Migrant)	0,038	0,115 (-0,008-0,238)	0,067		
Niedriger sozialer Status niedrig (1=ja, 0=nein)	0,027	0,067 (-0,050-0,184)	0,260		
Mittlerer sozialer Status (1=ja, 0=nein)	0,052	0,112 (0,014-0,210)	0,026		
Hoher sozialer Status	Referenz				
Wohnregion (1=West, 0=Ost)	0,009	0,023 (-0,076-0,123)	0,648		
Gemeindegröße Land	Referenz				
Gemeindegröße kleinstädtisch (1=ja, 0=nein)	0,020	0,049 (-0,073-0,170)	0,432		
Gemeindegröße mittelstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,003	-0,006 (-0,127-0,115)	0,923		
Gemeindegröße großstädtisch (1=ja, 0=nein)	-0,013	-0,033 (-0,159-0,094)	0,614		

^aCRP-Werte wurden logarithmiert. In diesem Modell wurden CRP-Werte über 10 mg/l ausgeschlossen.