

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
Des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Faktoren, die mit der Dokumentation einer
Depressionsdiagnose bei Frauen in gynäkologischen
Praxen in Deutschland assoziiert sind – eine retrospektive
Studie**

Kumulative Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin (Dr. med.)

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Maja Drewes

aus Gütersloh, Deutschland

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
23.06.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. K. Kostev

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. B. Straube

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	2
1.1. Studie 1: Faktoren, die mit der Dokumentation einer Depressionsdiagnose bei Frauen in gynäkologischen Praxen in Deutschland assoziiert sind	2
1.2. Studie 2: Endometriose in Deutschland; Veränderungen in Prävalenz und Therapie zwischen 2010 und 2019: Eine retrospektive Querschnittsstudie	3
1.3. Beschreibung des Eigenanteils	5
2. Factors associated with the diagnosis of depression in women followed in gynecological practice in Germany	6
2.1. Ziel der Studie	6
2.2. Material und Methoden	6
2.3. Ergebnisse	8
2.4. Diskussion	8
2.5. Stärken und Limitationen	11
2.6. Schlussfolgerung.....	12
3. Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study	13
3.1. Ziel der Studie	13
3.2. Material und Methoden	13
3.3. Ergebnisse	14
3.4. Diskussion	14
3.5. Stärken und Limitationen	16
3.6. Schlussfolgerung.....	17
4. Literaturverzeichnis.....	18
5. Abkürzungsverzeichnis.....	25
6. Zusammenfassung Studie 1.....	26
7. Summary Study 1	27
8. Zusammenfassung Studie 2.....	28
9. Summary Study 2	29
10. Eingeschlossene Publikationen	30
11. Anhang.....	41
11.1. Lebenslauf.....	41
11.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	43
11.4. Ehrenwörtliche Erklärung.....	46

1. Hintergrund

1.1. Studie 1: Faktoren, die mit der Dokumentation einer Depressionsdiagnose bei Frauen in gynäkologischen Praxen in Deutschland assoziiert sind

Laut Schätzungen der WHO leben in Deutschland etwa vier Millionen Menschen mit Depressionen (WHO, 2017). Die Prävalenz einer depressiven Symptomatik beträgt in Deutschland 10,1%. Dabei werden Frauen deutlich häufiger mit Depressionen diagnostiziert als Männer (Prävalenz von 11,6% vs. 8,6%) (Bretschneider et al., 2017). Depressionen gehen mit einer großen Krankheitslast für die Patienten einher und führen zu einer Verminderung der Lebensqualität (Mack et al., 2015).

Nicht nur in der Allgemeinarztpraxis und beim Psychiater oder Psychologen zeigen sich Patienten mit Depressionen, sondern auch andere Fachärzte werden oft mit diesem Krankheitsbild als Nebendiagnose konfrontiert. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit schweren somatischen Erkrankungen häufiger an Depressionen leiden (Patten et al., 2005; Kulzer et al., 2015; Schneider et al., 2019). Daher ist es von großer Bedeutung, dass auch Fachärzte aus anderen Fachgebieten Depressionen bei ihren Patienten frühzeitig erkennen und diagnostizieren, damit eine angemessene Behandlung in die Wege geleitet werden kann.

Im Fachbereich der Gynäkologie gibt es viele Diagnosen, die das Leben der Patientinnen stark beeinträchtigen können und mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer Depression einhergehen. Studien haben diesen Zusammenhang beispielsweise bereits für Krebserkrankungen (Kostev et al., 2017), Osteoporose (Drosselmeyer et al., 2016) oder Fehlgeburten (Jacob et al., 2017a,b) gezeigt.

Dies sind nur einige Beispiele für Krankheitsbilder der gynäkologischen Praxis, die mit einer psychischen Belastung für die Patientinnen einhergehen können. Trotz der anzunehmenden Assoziation zwischen vielen gynäkologischen Krankheitsbildern und Depressionen wurden Untersuchungen hierzu bisher nur selten bei Gynäkologen durchgeführt. Nur vereinzelt wurden mehrere gynäkologische Erkrankungen in dieser Hinsicht miteinander verglichen.

In dieser Arbeit soll der Zusammenhang von in gynäkologischen Praxen gestellten Diagnosen und Depressionen dargestellt werden.

1.2. Studie 2: Endometriose in Deutschland; Veränderungen in Prävalenz und Therapie zwischen 2010 und 2019: Eine retrospektive Querschnittsstudie

Die chronische Krankheit Endometriose ist definiert als das Vorhandensein von funktioneller endometriumartiger Schleimhaut außerhalb der Gebärmutter, häufig im Becken, seltener aber auch in anderen Organen, wie dem Perikard, der Pleura oder sogar dem Gehirn. Sie ist eine der häufigsten benignen gynäkologischen Krankheiten bei prämenopausalen Frauen. Zu den Symptomen der Endometriose zählen Unterleibschmerzen, Dysmenorrhö, Ovulationsschmerzen, Dyspareunie, Dyschezie, Dysurie und Infertilität. Endometriose betrifft etwa 5-10% der Frauen im reproduktionsfähigen Alter, das entspricht etwa 190 Millionen Frauen weltweit, mit einem Prävalenzgipfel zwischen 25 und 35 Jahren (Zondervan et al., 2020; Gheorghisan-Galateanu et al., 2019; Rafique et al., 2017).

Obwohl Endometriose von benigner Natur ist, hat sie ähnliche Charakteristika wie neoplastische Prozesse, unter anderem ein entzündliches Stadium, Gewebsinvasion, Induktion von Angiogenese und Resistenz gegenüber Apoptose (Guo et al., 2015). Weitere Forschung zu Endometriose wurde veröffentlicht und neue therapeutische Optionen wurden ermittelt. Durch dieses verbesserte Wissen hat sich das Bewusstsein für Endometriose im medizinischen Bereich und in der Allgemeinbevölkerung verbessert. Trotz verbesserter therapeutischer Optionen bleibt eines der Hauptprobleme bestehen: die Diagnostik. Gemäß der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Leitlinien (2014) ist der diagnostische Goldstandard eine Kombination aus laparoskopischer Visualisierung und histologischer Sicherung (Dunselman et al., 2014). Nachteile der Laparoskopie sind ihre Invasivität, hohe Kosten und dass sie eine bestehende Endometriose nicht immer sicher nachweisen kann (De Wilde et al., 2016).

Obwohl es verschiedene therapeutische Optionen gibt, ist die medikamentöse Therapie nach der operativen Therapie zweitrangig (Falcone et al., 2018; Greene et al., 2016; Parasar et al., 2017). Viele medikamentöse Therapien induzieren einen hypoöstrogenen Zustand bei den betroffenen Patientinnen, beispielweise Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRHa), GnRH-Antagonisten (GnRH-ant) und synthetische Androgene (Nisenblatt et al., 2016).

Da die Laparoskopie von Patientinnen, insbesondere von jüngeren Patientinnen, häufig als zu invasiv wahrgenommen wird, erscheint sie als Erstlinien-Diagnostikum ungeeignet. Daher versuchten Forscher nicht-invasive Tools zu ermitteln, wie etwa Biomarker zur Frühdiagnostik (Falcone et al., 2018). Eine Studie aus 2016, die verschiedene Biomarker untersuchte, ergab, dass keiner dieser Biomarker eine klinische Zuverlässigkeit gewährleisten konnte, die mit dem aktuellen Goldstandard zu vergleichen war (Greene et al., 2016).

Allgemein muss die Therapie der Endometriose an jede Patientin angepasst werden, da sich Alter, Fertilität, Kinderwunsch, Familienplanung, Stärke der Schmerzen und persönliche Beeinträchtigung, Aktivitätslevel und Nebenwirkungen der Medikamente individuell stark unterscheiden können. Bei der Therapieplanung ist die Berücksichtigung der unerwünschten Nebenwirkungen der verschiedenen Präparate von zentraler Bedeutung.

Das Ziel dieser Studie ist es, die Unterschiede der Prävalenz und Therapieschemata der Endometriose zwischen den Jahren 2010 und 2019 zu ermitteln.

1.3. Beschreibung des Eigenanteils

Artikel 1

Maja Drewes, Matthias Kalder, Karel Kostev

Factors associated with the diagnosis of depression in women followed in gynecological practice in Germany

Journal of Psychiatric Research 141, September 2021

Doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.07.018

Impact Factor: 4,791

Eigenanteil: 90%

Artikel 2

Jacob Göhring, **Maja Drewes**, Matthias Kalder, Karel Kostev

Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study

International Journal of Fertility and Sterility Vol 16, April-Juni 2022

Doi: 10.22074/IJFS.2021.528397.1113

Impact Factor: 2,504

Eigenanteil: 10%

2. Factors associated with the diagnosis of depression in women followed in gynecological practice in Germany

2.1. Ziel der Studie

Das Ziel der Studie ist die Darstellung des Zusammenhangs der häufigsten in gynäkologischen Praxen gestellten Diagnosen mit Depressionen im Jahr 2019.

2.2. Material und Methoden

Die Studie basiert auf den Daten der Disease Analyzer Datenbank (IQVIA), welche Verschreibungen von Medikamenten, Diagnosen, grundlegende medizinische und demographische Daten beinhaltet, die direkt und anonym von Computersystemen der Arztpraxen von Allgemeinmedizinerinnen und Fachärztinnen bereitgestellt werden. Die Datenbank repräsentiert etwa 3% aller ambulanten Praxen in Deutschland (Rathmann et al., 2018).

In diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie wurden Frauen eingeschlossen, die eine initiale Depressionsdiagnose (ICD-10: F32, F33) in einer von 256 gynäkologischen Praxen im Jahr 2019 (Indexdatum) erhielten. In die Kontrollgruppe wurden Patientinnen ohne Depressionsdiagnose in ihrer Vorgeschichte eingeschlossen, die ihren letzten Praxisbesuch in einer der gynäkologischen Praxen im Jahr 2019 (Indexdatum) hatten. Weitere Einschlusskriterien waren: 1) Alter von 18 Jahren oder älter im Indexjahr; 2) eine Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten vor dem Indexjahr. Frauen mit anderen psychiatrischen Diagnosen wie Schizophrenie, schizotypischen, wahnhaften, affektiven, neurotischen und somatischen Störungen sowie Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen vor dem Indexdatum wurden ausgeschlossen. Die Fall- und Kontrollgruppen wurden nach Alter und gynäkologischer Praxis abgeglichen.

Das Hauptergebnis der Studie war die Assoziation zwischen vordefinierten Erkrankungen, die innerhalb von fünf Jahren vor dem Indexdatum dokumentiert wurden und einer Depressionsdiagnose im Jahr 2019. Zusätzlich ermittelten wir die

Assoziation zwischen der Anzahl an verschiedenen gynäkologischen Erkrankungen pro Patientin und Depressionen.

Diagnosen, die in den vergangenen fünf Jahren vor dem Indexdatum gestellt wurden, wurden daraufhin untersucht, ob sie bei mehr als 1% der Studienpopulation dokumentiert wurden. Zu diesen Diagnosen gehörten Brustkrebs (C50), bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane exklusive der Brust (C51-59), Infektionen, die vorwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen werden (A50-A74), Candidose (B37), Leiomyom des Uterus (D25), Schilddrüsenerkrankungen (E01-E07), ovarielle Dysfunktion (E28), Adipositas (E66), sexuelle Funktionsstörungen, nicht verursacht durch eine organische Störung oder Krankheit (F52), Pruritus (L29), Akne (L70), Zystitis (N30), Harnwegsinfektion (N39.0), Harninkontinenz (N39.3, N39.4), gutartige Mammadysplasie (N60), Mastodynie (N64.4), akute Vaginitis (N76.0), akute Vulvitis (N76.2), Endometriose (N80), Genitalprolaps bei der Frau (N81), nichtentzündliche Krankheiten des Ovars, der Tuba uterina und des Ligamentum latum uteri (N83), sonstige nichtentzündliche Krankheiten des Uterus, ausgenommen der Zervix (N85), Erosion und Ektropium der Cervix uteri (N86), Dysplasie der Cervix uteri (N87), sonstige nichtentzündliche Krankheiten der Cervix uteri (N88), nichtentzündliche Krankheit der Vagina, nicht näher bezeichnet (N89.9), sonstige nichtentzündliche Krankheiten der Vulva und des Perineums (N90), ausgebliebene, zu schwache oder zu seltene Menstruation (N91), zu starke, zu häufige oder unregelmäßige Menstruation (N92), sonstige abnorme Uterus- oder Vaginalblutung (N93), Schmerz und andere Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus (N94), klimakterische Störungen (N95), Sterilität der Frau (N97). Um die Assoziation zwischen den vordefinierten Diagnosen und Depressionsdiagnosen zu untersuchen wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell auf alle in der Studie enthaltenen Diagnosen angewandt. Die Analysen wurden mit Hilfe von SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt.

2.3. Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasst 5893 Frauen mit und 5893 Frauen ohne Depressionsdiagnose (das mittlere Alter [SD] lag bei 43,1 [15,8] Jahren). Die fünf häufigsten Diagnosen waren zu starke, zu häufige oder unregelmäßige Menstruation (28,9% in der Fallgruppe versus 26,7% in der Kontrollgruppe, $p = 0,010$), Schmerz und andere Zustände im Zusammenhang mit den weiblichen Genitalorganen und dem Menstruationszyklus (25,7% vs. 25,7%, $p = 0,0983$), klimakterische Störungen (26,4% vs. 26,0%, $p = 0,675$), akute Vaginitis (20,2% vs. 18,5%, $p = 0,020$) und ausgebliebene, zu schwache oder zu seltene Menstruation (18,2% vs. 15,2%, $p < 0,001$).

In der multivariaten Regressionsanalyse waren neun Krankheiten signifikant mit Depressionsdiagnosen assoziiert. Die stärkste Assoziation wurde für Brustkrebs festgestellt (Odds Ratio (OR): 2,11 (95% Konfidenzintervall (CI): 1,76-2,52)), gefolgt von Sterilität der Frau (OR: 1,91 (95% CI: 1,48-2,47)), bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane exklusive der Brust (OR: 1,87 (95% CI: 1,32-2,66)), sexuelle Funktionsstörungen, nicht verursacht durch eine organische Störung oder Krankheit (OR: 1,63 (95% CI: 1,27-2,09)). Weitere Krankheiten mit einer signifikanten Assoziation mit Depressionen waren Endometriose, Mastodynie, Kandidose, Infektionen, die vorwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen werden und Harninkontinenz. Außerdem wurde bei Patientinnen, die mehrere Krankheiten zugleich hatten, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Depression diagnostiziert (OR = 1,40 für zwei Krankheiten bis OR = 2,38 für > 6 Krankheiten im Vergleich zu keinen Krankheiten).

2.4. Diskussion

Unsere Untersuchung zeigt, dass von allen gynäkologischen Diagnosen Brustkrebs die stärkste Assoziation (OR = 2,11) und bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane exklusive der Brust die drittstärkste Assoziation (OR = 1,87) mit Depressionen haben. Der Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Depressionen wurde bereits in vielen Studien untersucht. Kurz vor ihrer Operation haben Brustkrebspatientinnen ein erhöhtes Stresslevel, unter anderem durch Sorgen und Nervosität, 11% der Patientinnen zeigen Symptome einer schweren depressiven Episode (Hegel et al., 2006). In Deutschland werden etwa 19% der Patientinnen ein

Jahr nach ihrer Brustkrebsdiagnose mit Depressionen oder Angststörungen diagnostiziert, nach fünf Jahren sind es 35% (Jacob et al., 2016). Maass et al. zeigten, dass selbst Frauen mit Brustkrebs im frühen Stadium ein höheres Risiko für eine längerfristige depressive Symptomatik über mehr als fünf Jahre haben als die weibliche Normalbevölkerung (Maass et al., 2015).

Bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom ist die Prävalenz von Depressionen im Vergleich zur weiblichen Normalbevölkerung ebenfalls erhöht. Vor, während und nach der Behandlung leiden etwa 25%, 23% und 13% an Depressionen (Watts et al., 2015). Unser Ergebnis, dass Brustkrebs stärker mit Depressionen assoziiert ist als andere gynäkologische Tumore, wird durch eine weitere deutsche Studie unterstützt, die ein 1,41-fach erhöhtes Risiko für Depressionen und Angststörungen bei Brustkrebs im Vergleich zu anderen gynäkologischen Tumoren ermittelte (Jacob et al., 2017 a,b).

Nicht nur die Diagnose, sondern auch die Therapie einer Krebserkrankung kann zu Depressionen führen. Frauen, die schon länger mit der Krebsdiagnose leben und eine Strahlen- oder Chemotherapie erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für eine längerfristige psychische Belastung (Schwarz et al., 2008). Beispielsweise ist die Chemotherapie von Brustkrebs mit einem verstärkten Auftreten von depressiven Symptomen verbunden (Cvetković und Nenadović, 2016).

Infertilität hat in unserer Studie die zweitstärkste Assoziation mit Depressionen (OR=1,91). Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien aus westlichen Ländern überein. In einer großen britischen Studie litten 15,3% der Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und 11,4% der Frauen mit erfülltem Kinderwunsch an Depressionen (OR=1,61) (Datta et al., 2016). Ein unerfüllter Kinderwunsch kann emotional sehr belastend sein und zu Scham, niedrigem Selbstwertgefühl und psychischem Stress führen (Rooney und Domar, 2018).

Sexuelle Dysfunktion, die in unserer Studie ebenfalls mit Depressionen assoziiert ist, ist eine komplexe Störung, die mit verschiedenen physiologischen und psychologischen Faktoren zusammenhängt (Gracia et al., 2004). Sie steht in Verbindung mit Problemen in der Partnerschaft und Arbeitslosigkeit (Mitchell et al., 2013), sowie mit Schuldgefühlen, Scham, Frustration, Angst und Depressionen (Birnbaum et al., 2003). Eine beeinträchtigte sexuelle Funktion ist verbunden mit höherem Alter, Depressionen und einem schlechten gesundheitlichen Zustand (Mitchell et al., 2013).

Unsere Studie zeigte, dass Patientinnen mit Endometriose ein 1,4-fach erhöhtes Risiko für Depressionen haben. Patientinnen mit Endometriose leiden häufiger an Unterleibschmerzen, ungewollter Kinderlosigkeit und Dyspareunie als Patientinnen ohne Endometriose (Fuldeore und Soliman, 2017). Sie zeigen öfter Anzeichen für psychische Krankheiten wie Depressionen, Angst- und Zwangsstörungen als die Allgemeinbevölkerung (Cavaggioni et al., 2014). Eine große taiwanesishe Studie, die Patientinnen mit Endometriose über einen langen Zeitraum untersuchte, ermittelte für diese Patientinnen ein erhöhtes Risiko im Verlauf der Krankheit eine Depression oder eine Angststörung zu entwickeln (Chen et al., 2016).

Mastodynie ist in unserer Studie ebenfalls mit Depressionen assoziiert. Da diese Erkrankung von erheblichen Schmerzen begleitet wird, beeinträchtigt sie signifikant die Lebensqualität, insbesondere das Arbeitsleben, den Schlaf und das Sexualleben (Davies et al., 1998; Carmichael et al., 2006). Obwohl Brustkrebs eher selten die Ursache für Mastodynie ist, streben dennoch viele Patientinnen aus Sorge vor Krebs eine medizinische Abklärung an. Die Ungewissheit und Sorge an einer Krebserkrankung zu leiden, sowie die körperlichen und psychosozialen Belastungen durch Mastodynie, sind mit psychischem Stress verbunden (Smith et al., 2004). Weitere Studien haben ebenfalls eine erhöhte Prävalenz von Angst und Depressionen bei Patientinnen mit Mastodynie festgestellt (Colegrave et al., 2001; Katar and Başer, 2021).

Unsere Studie ermittelte eine Assoziation zwischen Depressionen und Candidose sowie zwischen Depressionen und Infektionskrankheiten, die vorwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen werden. Die belastenden Symptome einer Candidose und der oft langwierige Verlauf mit begrenzten Therapiemöglichkeiten können zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und des physischen und psychischen Wohlergehens führen. Die sozialen Beziehungen und sexuelle Aktivität dieser Patientinnen können ebenfalls durch eine Candidose beeinträchtigt werden (Fukazawa et al., 2019). Eine große Studie mit westeuropäischen und US-amerikanischen Frauen ermittelte, dass 68% der Frauen mit chronischer Vulvovaginalkandidose während einer akuten Krankheitsepisode an Depressionen oder Angst leiden, aber auch 54% zwischen den akuten Episoden (Aballéa et al., 2013). Sexuell übertragbare Krankheiten sind ebenfalls mit Depressionen assoziiert (Shrier et al., 2001; Buffardi et al., 2008). Beispielsweise kann eine symptomatische Chlamydieninfektion zu verminderter Lebensqualität führen (Shrier et al., 2001).

Für die Harninkontinenz konnten wir ebenfalls eine Assoziation mit Depressionen nachweisen. Harninkontinenz kann zu Verlegenheit in sozialen Situationen führen (Monz et al., 2005). Plötzlicher Harndrang kann als Gefahr wahrgenommen werden und zu Angst vor Einnässen führen. Patientinnen, die an Harninkontinenz leiden, haben häufig eine erhöhte Aufmerksamkeit für die Symptome und entwickeln ein Sicherheitsverhalten, um gefürchtete Konsequenzen und Stigmatisierung zu vermeiden. Beispielsweise meiden sie bestimmte soziale Situationen oder trinken weniger. Ihre Verhaltensmuster und Gedanken halten die emotionale Belastung aufrecht, es kann zu Scham, vermindertem Selbstwertgefühl, Angst und Depressionen kommen (Molinuevo und Batista-Miranda, 2012; Perry et al., 2006).

Eine große europäische Studie zeigte, dass die Lebensqualität von Frauen mit Harninkontinenz reduziert ist. 20-40% hatten Probleme mit der Mobilität, normalen Aktivitäten, Schmerzen oder Unwohlsein sowie Angst und Depressionen. Außerdem erlebten 45% eine Beeinträchtigung bei körperlicher Betätigung, über 65% fühlten sich durch die Inkontinenzsymptomatik moderat bis extrem gestört (Monz et al., 2005). Frauen mit Harninkontinenz leiden sehr viel wahrscheinlicher an Depressionen als Frauen ohne Harninkontinenz (Melville et al., 2005).

2.5. Stärken und Limitationen

Die Stärken dieser Studie liegen in der Größe der Studienpopulation und der Verwendung von klinischen Daten, die multiple Diagnosen umfassen.

An dieser Stelle müssen jedoch auch einige Schwächen der Studie erwähnt werden. Zum einen beruhte die Erhebung der Krankheiten und Komorbiditäten lediglich auf ICD-Codes, die von den Gynäkologen dokumentiert wurden, von den Patientinnen selbst angegeben oder aus Krankenhausdokumenten übernommen wurden. Dies könnte zu einer Unterschätzung der Depressionsdiagnosen geführt haben.

Zum anderen waren keine Daten über den Schweregrad der Depressionen und der anderen Diagnosen verfügbar, obwohl diese die Beziehung zwischen den gynäkologischen Diagnosen und Depressionen beeinflusst haben könnte.

Außerdem fehlten Daten über körperliche Aktivität, den Sozialstatus, Alkoholkonsum oder weitere Faktoren, die die Ergebnisse hätten beeinflussen können.

Trotz des Fall-Kontroll-Designs der Studie und der Angleichung der Gruppen war keine valide Schätzung der Prävalenz von Depressionen möglich.

2.6. Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine große Anzahl an Krankheiten, insbesondere Krebs, Sterilität der Frau, sexuelle Dysfunktion, Endometriose, Mastodynie, Candidose, Infektionen, die vorwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen werden und Harninkontinenz, assoziiert waren mit Depressionen, die in gynäkologischen Praxen dokumentiert wurden.

Ein besseres Verständnis für diese Assoziationen kann Gynäkologen dabei helfen Depressionen bei ihren Patientinnen zu erkennen und sie an Psychiater oder Psychologen zu verweisen. So kann dazu beigetragen werden, dass Depressionen in unserer Gesellschaft früher erkannt und besser behandelt werden können.

3. Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study

3.1. Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie ist zu ermitteln, ob sich Prävalenz und Therapieschemata der Endometriose zwischen den Jahren 2010 und 2019 unterscheiden.

3.2. Material und Methoden

Die retrospektive Querschnittstudie basiert auf den Daten der Disease Analyzer Datenbank (IQVIA) (siehe Studie 1, Seite 6).

In diese Studie wurden Mädchen und Frauen im Alter ≥ 14 Jahre mit mindestens einem Besuch in einer von 136 privaten gynäkologischen Praxen in Deutschland im Jahr 2010 oder 2019 eingeschlossen. Das Hauptergebnis der Studie war die Prävalenz einer Endometriosediagnose (ICD-10: N80) im Jahr 2019 verglichen mit 2010. Die Prävalenz wurde definiert als die Zahl der Frauen mit einer Endometriosediagnose in dem ausgewählten Jahr geteilt durch die absolute Anzahl an Frauen mit mindestens einem Praxisbesuch in demselben Jahr. Das zweite Ergebnis der Studie waren Veränderungen in der Endometriosetherapie, welche anhand folgender Therapien bewertet wurden: Dienogest (ATC: G03DB08), andere Progesterone als Dienogest (ATC: G03DA04) und Gonadotropin-releasing Hormone (ATC: L02AE). Die Therapieprävalenz wurde definiert als die Zahl der Frauen mit mindestens einer Verschreibung eines der definierten Medikamente in dem ausgewählten Jahr geteilt durch die absolute Anzahl, die in demselben Jahr mit Endometriose diagnostiziert wurden. Beide Prävalenzgruppen wurden außerdem für verschiedene Altersgruppen ermittelt (Alter 14-20, 21-30, 31-40, 41-50, >50 Jahre).

Alle Daten wurden analysiert mit dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen und T-Tests für kontinuierliche Variablen. Der Chi-Quadrat-Test wurde genutzt, um die Endometrioseprävalenz mit der Prävalenz der definierten Behandlungen zu

vergleichen. Die Analysen wurden mit SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt.

3.3. Ergebnisse

Die vorliegende Studie beinhaltet Daten von 346.249 Patientinnen im Jahr 2010 und 343.486 im Jahr 2019, welche eine von 136 gynäkologischen Praxen besucht haben. Insgesamt hatten 1.830 der Patientinnen eine diagnostizierte Endometriose im Jahr 2010 und 2.272 im Jahr 2019, woraus eine Prävalenz von 0,53% in 2010 und 0,66% in 2019 resultiert ($P < 0.001$). Die Prävalenz ist von 2010 bis 2019 in allen Altersgruppen, außer der Gruppe im Alter von 14-20 Jahren, signifikant angestiegen. Es gab zwischen 2010 und 2019 keine signifikanten Unterschiede im mittleren Alter (37,6 Jahre vs. 37,1 Jahre), bei einer Vorgeschichte mit Hysterektomie (6,8% vs. 7,8%) und einer Vorgeschichte mit anderen chirurgischen Behandlungen der Endometriose (21,0% vs. 21,3%) bei den untersuchten Patientinnen. Die häufigste Endometriosediagnose war die nicht näher bezeichnete Endometriose (ICD-10: N80.9) mit 59,5% in 2010 vs. 61,3% in 2019, gefolgt von der Endometriose des Uterus (ICD-10: N80.8), die in 2019 (13,3%) etwas seltener auftrat als 2010 (16,9%).

Das Verhältnis der Frauen mit Verschreibung von anderen Progesteronen als Dienogest hat sich zwischen 2010 und 2019 (8,4% vs. 8,3%, $P = 0,912$) nicht signifikant verändert. Das Verhältnis der Frauen, die mit Dienogest behandelt wurden, ist von 2010 bis 2019 (18,1% vs. 35,0%, $P < 0.001$) angestiegen. Obwohl dieser Anstieg in allen Altersgruppen nachgewiesen wurde, war das Verhältnis von Patientinnen, die mit Dienogest behandelt wurden, in der jüngsten Altersgruppe am höchsten (60,4%) und am geringsten bei Patientinnen > 50 Jahren (15,6%). Gonadotropin-Releasing-Hormone wurden sowohl in 2010 als auch in 2019 insgesamt selten verschrieben, mit einer signifikanten Abnahme der Verschreibungen in 2019 (3,7% vs. 2,0%, $P < 0.001$).

3.4. Diskussion

Unsere Untersuchung zeigt, dass die Prävalenz der Endometriose zwischen 2010 und 2019 signifikant gestiegen ist. Außerdem ist das Verhältnis von

Endometriosepatientinnen, die mit Dienogest behandelt wurden, zwischen 2010 und 2019 signifikant gestiegen, während sich das Verhältnis von Endometriosepatientinnen, die mit anderen Progesteronen als Dienogest und Gonadotropin-Releasing-Hormonen behandelt wurden, nicht signifikant verändert hat. Die in unserer Studie ermittelte Prävalenz für Endometriose war in dieser Studie niedriger als in anderen Studien (0,53% und 0,66% im Vergleich zu bis zu 10% (Makiyan et al., 2017; Bulun et al., 2019)). Dieser signifikante Unterschied in der Prävalenz ist am ehesten auf die unterschiedlichen Layouts der Studien zurückzuführen. Manche Studien untersuchten die Gesamtbevölkerung, während sich andere Studien auf Hochrisikogruppen fokussierten, wie zum Beispiel unfruchtbare Frauen (Bulun et al., 2019; Coccia et al., 2008). Die Prävalenz laut der ESHRE Leitlinie liegt im Bereich zwischen 2-10% (Dunselman et al., 2014), während die Leitlinie der Association of the Scientific Medical Societies in German (Burghaus et al., 2021) eine Prävalenz von 0,8-2% angibt. Trotz der Unterschiede in der Prävalenz haben die meisten Studien zwei Ergebnisse gemeinsam (Dunselman et al., 2014; Burghaus et al., 2021). Zum einen, dass Endometriose bei vielen Patientinnen unentdeckt bleibt. Zum anderen zeigt sich der generelle Trend, dass die Gesamtprävalenz der Endometriose über die Jahre zunimmt. Dieser Trend könnte von neuen Diagnosestandards und Leitlinien für die ICD-10-Klassifikation der Endometriose beeinflusst sein, aber auch durch das wachsende Bewusstsein und die gesteigerte Aufmerksamkeit für Endometriose. Regelschmerzen werden nicht mehr einzig als Symptom der Menstruation interpretiert, sondern könnten zunehmend als Teil der Pathologie der Endometriose angesehen und zur Diagnosestellung genutzt werden. Bei den meisten Patientinnen wird die Verdachtsdiagnose auf Basis von einer ausführlich dokumentierten Krankengeschichte gestellt. Diese beinhaltet eine klinische Untersuchung, einschließlich vaginaler Sonographie, seltener auch MRT oder Laparoskopie (Guerrero et al., 2018).

Ziel der medikamentösen Therapie ist nicht die Heilung der Endometriose, sondern eine Unterdrückung der Symptomatik. Es wurde beobachtet, dass sobald die Therapie unterbrochen wird, die Symptomatik schnell wiederkehrt (Parasar et al., 2017). Die Therapie sollte hinsichtlich ihrer Dosierung und Nebenwirkungen individuell an jede Patientin angepasst werden.

Das Prinzip der Hormontherapie für Endometriose besteht in der Induktion einer therapeutischen Amenorrhö (Burghaus et al., 2021). Wie unsere Studie zeigt, ist

Dienogest die Therapie der Wahl für die meisten Patientinnen (Murji et al., 2020). Eine Literaturrecherche von Murji et al. (17) ergab, dass Dienogest in einer Dosierung von 2mg eine effektive und tolerable Alternative zur chirurgischen Behandlung in der Langzeittherapie von Endometriose darstellt und im Vergleich zu kombinierten oralen Kontrazeptiva mehrere Vorteile hat. Die Effektivität von Dienogest wurde in vielen Studien belegt. Unter anderem konnte gezeigt werden, dass Dienogest die Ovulation und proinflammatorische Zytokine inhibiert und in weitere pathophysiologische Prozesse der Endometriose eingreift (Murji et al., 2017; Klipping et al., 2010; Shimizu et al., 2011; Hayashi et al., 2012).

Bis heute sind in deutschsprachigen Ländern nur Dienogest und Gonadotropin-Releasing-Hormone für die hormonelle Therapie zugelassen (Coccia et al., 2008). Die Leitlinie des AWMF empfiehlt in der Behandlung der Endometriose alleine Dienogest als Erstlinientherapie, GnRH oder andere Progesterone als Dienogest werden als Zweitlinientherapie empfohlen.

Von 2010 bis 2019 haben sich die Leitlinien dahingehend geändert, dass Dienogest im Vergleich zu GnRH bevorzugt empfohlen wird. Dies wird durch die unerwünschten Nebenwirkungen von GnRH begründet, zu denen Hitzewallungen und Stoffwechselstörungen gehören (Burghaus et al., 2021; Hee et al., 2013). Beispielsweise ist die Abnahme der Knochenmineraldichte (BMD) bei einer langfristigen Therapie mit GnRH stärker als bei Dienogest (Murji et al., 2020).

Unsere Studie zeigt, dass in 2010 und 2019 deutlich weniger Patientinnen mit Endometriose mit GnRH behandelt wurden (3,7% und 2%), als mit Dienogest (18,1% und 35%) oder anderen Progesteronen als Dienogest (8,4% und 8,3%).

3.5. Stärken und Limitationen

Die Stärke dieser Studie liegt in der großen Anzahl der Patientinnen und Gynäkologen, die in die Studie eingeschlossen waren.

Diese Studie hat jedoch auch mehrere Limitationen. Da die Endometriosed Diagnose anhand ICD-Codes erhoben wurde und nicht anhand biologischer Daten, könnte die Prävalenz von Endometriose unterschätzt worden sein. Außerdem fehlten Informationen darüber, wie die Diagnose gestellt wurde, welche Symptome die Patientinnen hatten und wie das Therapieansprechen bewertet wurde. Die von uns verwendete Datenbank lieferte außerdem keine Informationen über Variablen wie

Rauchen, Alkoholkonsum, Familienstatus, familiäre Vorbelastung mit Endometriose und weitere Risikofaktoren. Des Weiteren hatten wir keinen Zugang zu Daten, wenn die Patientinnen zusätzlich im Krankenhaus behandelt wurden. Wir konnten die Verschreibung von verschiedenen Medikamenten analysieren, jedoch nicht den Therapie-Goldstandard, die Laparoskopie.

3.6. Schlussfolgerung

Es gab signifikante Veränderungen in der Prävalenz und der medikamentösen Therapie von Endometriose zwischen 2010 und 2019, welche Veränderungen in den Therapieleitlinien und gegebenenfalls diagnostischen Methoden widerspiegeln.

4. Literaturverzeichnis

- Aballéa, S., Guelfucci, F., Wagner, J., Khemiri, A., Dietz, J.P., Sobel, J., Toumi, M., 2013. S Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual. Life Outcome* 11, 169. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-169>.
- Birnbaum, G.E., 2003. The meaning of heterosexual intercourse among women with female orgasmic disorder. *Arch. Sex. Behav.* 32 (1), 61–71. <https://doi.org/10.1023/a:1021845513448>.
- Bretschneider, J., Kuhnert, R., Hapke, U., 2017. Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2 (3), 81–88. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017.058>.
- Buffardi, A.L., Thomas, K.K., Holmes, K.K., Manhart, L.E., 2008. Moving upstream: ecosocial and psychosocial correlates of sexually transmitted infections among young adults in the United States. *Am. J. Publ. Health* 98 (6), 1128–1136. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.120451>.
- Bulun, S.E., Yilmaz, B.D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., et al., 2019. Endometriosis. *Endocr. Rev.* 40(4): 1048-1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>.
- Burghaus, S., Schäfer, S.D., Beckmann, M.W., Brandes, I., Brünahl, C., Chvatal, R., et al., 2021. Diagnosis and treatment of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level, AWMF registry number 015/045, August 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd.*; 81(4): 422-446.
- Carmichael, A.R., Bashayan, O., Nightingale, P., 2006. Objective analyses of Mastalgia in breast clinics: is breast pain questionnaire a useful tool in a busy breast clinic? *Breast Edinb Scotl* 15 (4), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.10.009>.
- Cavaggoni, G., Lia, C., Resta, S., Antonielli, T., Benedetti Panici, P., Megiorni, F., Porpora, M.G., 2014. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study. *BioMed Res. Int.* 786830. <https://doi.org/10.1155/2014/786830>.

- Chen, L.C., Hsu, J.W., Huang, K.L., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., et al., 2016. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J. Affect. Disord.* 190, 282–285. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.030>.
- Coccia, M.E., Rizzello, F., Cammilli, F., Bracco, G.L., Scarselli, G., 2008. Endometriosis and infertility surgery and ART: an integrated approach for successful management. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 138(1): 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.11.010>.
- Colegrave, S., Holcombe, C., Salmon, P., 2001. Psychological characteristics of women presenting with breast pain. *J. Psychosom. Res.* 50 (6), 303–307. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00196-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00196-9).
- Cvetković, J., Nenadović, M., 2016. Depression in breast cancer patients. *Psychiatr. Res.* 240, 343-347. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.048>.
- Datta, J., Palmer, M.J., Tanton, C., Gibson, L.J., Jones, K.G., Macdowall, W., et al., 2016. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum. Reprod.* 31 (9), 2108–2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>.
- Davies, E.L., Gateley, C.A., Miers, M., Mansel, R.E., 1998. The long-term course of mastalgia. *J. R. Soc. Med.* 91 (9), 462–464. <https://doi.org/10.1177/014107689809100903>.
- De Wilde, R.L., Alvarez, J., Brölmann, H., Campo, R., Cheong, Y., Lundorff, P., et al., 2016. Adhesions and endometriosis: challenges in subfertility management: (an expert opinion of the ANGEL-the anti-adhesions in gynaecology expert panel-group). *Arch. Gynecol. Obstet.* 2016; 294(2): 299-301. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4049-2>.
- Drosselmeyer, J., Rapp, M.A., Hadji, P., Kostev, K., 2016. Depression risk in female patients with osteoporosis in primary care practices in Germany. *Osteoporos. Int.* 27 (9), 2739–2744. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3584-9>.
- Dunselman, G.A., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., et al., 2014. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 29(3): 400-412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.
- Falcone, T., Flyckt, R., 2018. Clinical management of endometriosis. *Obstet. Gynecol.* 131(3): 557-571. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002469>.

- Fukazawa, E.I., Witkin, S.S., Robial, R., Vinagre, J.G., Baracat, E.C., Linhares, I.M., 2019. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch. Gynecol. Obstet.* 300 (3), 647–650. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>.
- Fuldeore, M.J., Soliman, A.M., 2017. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59,411 women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 82 (5), 453–461. <https://doi.org/10.1159/000452660>.
- Gheorghisan-Galateanu, A.A., Gheorghiu, M.L., 2019. Hormonal therapy in women of reproductive age with endometriosis: an update. *Acta Endocrinol. (Buchar)* 15(2): 276-281. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.276>.
- Gracia, C.R., Sammel, M.D., Freeman, E.W., Liu, L., Hollander, L., Nelson, D.B., 2004. Predictors of decreased libido in women during the late reproductive years. *Menopause* 11 (2), 144–150. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000082147.01218.cf>.
- Greene, A.D., Lang, S.A., Kendzierski, J.A., Sroga-Rios, J.M., Herzog, T.J., Burns, K.A., 2016. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction* 152(3): 63-78. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0052>.
- Guerriero, S., Saba, L., Pascual, M.A., Ajossa, S., Rodriguez, I., Mais, V., et al., 2018. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 51(5): 586-595. <https://doi.org/10.1002/uog.18961>.
- Guo, S.W., 2015. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. *Fertil. Steril.* 104(4): 813-830. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.006>.
- Hayashi, A., Tanabe, A., Kawabe, S., Hayashi, M., Yuguchi, H., Yamashita, Y., et al., 2012. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J. Ovarian. Res.* 5(1):31. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-31>.
- Hee, L., Kettner, L.O., Vejtorp, M., 2013. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 92(2): 125-136. <https://doi.org/10.1111/aogs.12036>.

- Hegel, M.T., Moore, C.P., Collins, E.D., Kearing, S., Gillock, K.L., Riggs, R.L., et al., 2006. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer* 107 (12), 2924–2931.
<https://doi.org/10.1002/cncr.22335>.
- Jacob, L., Bleicher, L., Kostev, K., Kalder, M., 2016. Prevalence of depression, anxiety and their risk factors in German women with breast cancer in general and gynecological practices. *J. Canc. Res. Clin. Oncol.* 142 (2), 447–452.
<https://doi.org/10.1007/s00432-015-2048-5>.
- Jacob, L., Kalder, M., Kostev, K., 2017a. Incidence of depression and anxiety among women newly diagnosed with breast or genital organ cancer in Germany. *Psycho Oncol.* 26 (10), 1535–1540. <https://doi.org/10.1002/pon.4328>.
- Jacob, L., Polly, I., Kalder, M., Kostev, K., 2017b. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorders in women with spontaneous abortion in Germany – a retrospective cohort study. *Psychiatr. Res.* 258, 382–386.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.064>.
- Katar, M.K., Başer, M., 2021. Relationship between mastalgia and anxiety-depression: an observational study. *Cureus* 13 (1), e12734.
<https://doi.org/10.7759/cureus.12734>.
- Klipping, C., Duijkers, I., Faustmann, T.A., Klein, S.F., Schuett, B., 2010. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertil. Steril.* 94(4): S181. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.708>.
- Kostev, K., Jacob, L., Kalder, M., 2017. Risk of depression, anxiety, and adjustment disorders in women with a suspected but unconfirmed diagnosis of breast or genital organ cancer in Germany. *Cancer Causes Control* 28 (10), 1021–1026.
<https://doi.org/10.1007/s10552-017-0948-1>.
- Kulzer, B., Lüthgens, B., Landgraf, R., Hermanns, N., 2015. Diabetesbezogene Belastungen, Wohlbefinden und Einstellung von Menschen mit Diabetes: deutsche Ergebnisse der DAWN2TM-Studie. *Diabetologie* 11, 211–218.
<https://doi.org/10.1007/s11428-015-1335-8>.
- Maass, S.W., Roorda, C., Berendsen, A.J., Verhaak, P.F., de Bock, G.H., 2015. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review. *Maturitas* 82 (1), 100–108.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.010>.

- Mack S., Jacobi, F., Beesdo-Baum, K., Gerschler, A., Strehle, J., Höfler, M., et al., 2015. Functional disability and quality of life decrements in mental disorders: results from the mental health module of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1-MH). *Eur. Psychiatr.* 30 (6), 793–800. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.06.003>.
- Makiyan, Z., 2017. Endometriosis origin from primordial germ cells. *Organogenesis.* 13(3): 95-102. <https://doi.org/10.1080/15476278.2017.1323162>.
- Melville J.L., Delaney, K., Newton, K.W., Katon, W., 2005. Incontinence severity and major depression in incontinent women. *Obstet. Gynecol.* 106 (3), 585–592. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000173985.39533.37>.
- Mitchell K.R., Mercer, C.H., Ploubidis, G.B., Jones, K.G., Datta, J., Field, N., et al., 2013. Sexual function in Britain: findings from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal-3). *Lancet* 382 (9907), 1817–1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62366-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62366-1).
- Molinuevo, B., Batista-Miranda, J.E., 2012. Under the tip of the iceberg: psychological factors in incontinence. *Neurourol. Urodyn.* 31 (5), 669–671. <https://doi.org/10.1002/nau.21216>.
- Monz, B., Pons, M.E., Hampel, C., Hunskaar, S., Quail, D., Samsioe, G., et al., 2005. Patient-reported impact of urinary incontinence—results from treatment seeking women in 14 European countries. *Maturitas* 52 (Suppl. 2), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.09.005>.
- Murji, A., Biberoğlu, K., Leng, J., Mueller, M.D., Römer, T., Vignali, M., et al., 2020. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr. Med. Res. Opin.* 36(5): 895-907. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120>.
- Nisenblatt, V., Bossuyt, P.M., Shaikh, R., Farquhar, C., Jordan, V., Scheffers, C.S., et al., 2016. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016(5): CD012179. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012179>.
- Parasar, P., Ozcan, P., Terry, K.L., 2017. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 6(1): 34-41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.

- Patten, S.B., Beck, C.A., Kassam, A., Williams, J.V., Barbui, C., Metz, L.M., 2005. Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population. *Can. J. Psychiatr.* 50 (4), 195–202. <https://doi.org/10.1177/070674370505000402>.
- Perry, S., McGrother, C.W., Turner, K., 2006. Leicestershire MRC Incontinence Study Group. An investigation of the relationship between anxiety and depression and urge incontinence in women: development of a psychological model. *Br. J. Health Psychol.* 11 (3), 463–482. <https://doi.org/10.1348/135910705X60742>.
- Rafique, S., Decherney, A.H., 2017. Medical management of endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 60(3): 485-496. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000292>.
- Rathmann, W., Bongaerts, B., Carius, H.J., Kruppert, S., Kostev, K., 2018. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 56 (10), 459–466. <https://doi.org/10.5414/CP203320>.
- Rooney, K.L., Domar, A.D., 2018. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin. Neurosci.* 20 (1), 41–47. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/klrooney>.
- Schneider, F., Erhart, M., Hewer, W., Loeffler, L.A.K., Jacobi, F., 2019. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill - a German registry study. *Dtsch. Arztebl. Int.* 116, 405–411. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>.
- Schwarz, R., Krauss, O., Höckel, M., Meyer, A., Zenger, M., Hinz, A., 2008. The course of anxiety and depression in patients with breast cancer and gynaecological cancer. *Breast Care* 3 (6), 417–422. <https://doi.org/10.1159/000177654>.
- Shimizu, Y., Mita, S., Takeuchi, T., Notsu, T., Mizuguchi, K., Kyo, S., 2011. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids* 76(1-2): 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.08.010>.

- Shrier, L.A., Harris, S.K., Sternberg, M., Beardslee, W.R., 2001. Associations of depression, self-esteem, and substance use with sexual risk among adolescents. *Prev. Med.* 33 (3), 179–189.
<https://doi.org/10.1006/pmed.2001.0869>.
- Smith, R.L., Pruthi, S., Fitzpatrick, L.A., 2004. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin. Proc.* 79 (3), 353–372. <https://doi.org/10.4065/79.3.353>.
- Watts, S., Prescott, P., Mason, J., McLeod, N., Lewith, G., 2015. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open* 5 (11), e007618.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007618>.
- Zondervan, K.T., Becker, C.M., Missmer, S.A., 2020. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 382(13): 1244-1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.
- WHO, 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. (abgerufen am 3. April 2020).

5. Abkürzungsverzeichnis

WHO	Weltgesundheitsorganisation
ICD-10	10. Version der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQVIA	US-amerikanisches Unternehmen für Analytik, Technologielösungen und klinische Auftragsforschung
SD	Standardabweichung
OR	Odds Ratio
CI	Konfidenzintervall
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BMD	Knochenmineraldichte (bone mineral density)

6. Zusammenfassung Studie 1

Es gibt viele Diagnosen im Fachbereich der Gynäkologie, welche die Lebensqualität der Patientinnen stark beeinflussen können und die das Risiko erhöhen, eine Depression zu entwickeln. Das Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, welche gynäkologischen Diagnosen mit Depressionen assoziiert sind.

Diese retrospektive Fall-Kontroll-Studie basiert auf Daten aus der Disease Analyzer Datenbank (IQVIA). In die Studie eingeschlossen wurden 5.893 Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter mit Depressionen und 5.893 im Alter angeglichene Kontrollen ohne Depressionen, die im Jahr 2019 (Indexdatum) in einer von 256 gynäkologischen Praxen in Deutschland untersucht wurden. Es wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell angewandt, um die Assoziation zwischen den 33 vordefinierten Diagnosen, die innerhalb von fünf Jahren vor dem Indexdatum dokumentiert wurden, und Depressionen zu untersuchen.

Insgesamt waren 9 Krankheiten signifikant mit der Diagnose einer Depression assoziiert. Die stärkste Assoziation wurde für Brustkrebs ermittelt (OR=2,11 (95% Konfidenzintervall (CI)=1,76-2,52)), gefolgt von Infertilität (OR=1,91 (95% CI=1,48-2,47)), Krebs der weiblichen Genitalorgane exklusive der Brust (OR=1,87 (95% CI=1,32-2,66)), und sexuelle Dysfunktion (OR=1,63 (95% CI=1,27-2,09)). Weitere Krankheiten, die eine signifikante Assoziation mit Depressionen hatten, waren Endometriose, Mastodynie, Kandidose, Infektionen, die vorwiegend durch Geschlechtsverkehr übertragen werden, und Harninkontinenz. Außerdem wiesen Patientinnen, die an mehreren Krankheiten gleichzeitig litten, eine höhere Wahrscheinlichkeit dafür auf, mit Depressionen diagnostiziert zu werden (OR=1,40 für zwei Krankheiten bis zu OR=2,38 für >6 Krankheiten im Vergleich zu keinen Krankheiten).

Eine große Bandbreite von Krankheiten, die in gynäkologischen Praxen diagnostiziert wurden, waren mit der Diagnose einer Depression assoziiert. Diese Zusammenhänge zu kennen und zu verstehen, kann Gynäkologen dabei helfen Depressionen bei ihren Patientinnen zu erkennen und sie direkt an Psychologen oder Psychiater zu verweisen und so dazu beizutragen, dass Depressionen in unserer Gesellschaft besser bewältigt werden.

7. Summary Study 1

There are many diagnoses in the field of gynecology that can severely impact the lives of patients and that are associated with an increased risk of developing depression. The goal of this study was to investigate which gynecological diagnoses are associated with depression.

This retrospective case-control study based on the Disease Analyzer database (IQVIA) included 5893 women aged 18 years or older with depression and 5893 age-matched pairs followed in 256 gynecological practices in 2019 (index date). A multivariate logistic regression model was used to study the association between 33 pre-defined diagnoses documented within five years prior to the index date and depression diagnosis.

In total, 9 diseases were significantly associated with diagnosis of depression. The strongest association was observed for breast cancer (Odds Ratio (OR)=2.11 (95% Confidence Interval (CI)=1.76-2.52), followed by female infertility (OR=1.91 (95% CI=1.48-2.47)), cancer of female genital organs excl. breast (OR=1.87 (95% CI=1.32-2.66)), and sexual dysfunction (OR=1.63 (95% CI=1.27-2.09)). Other diseases that showed a significant association with depression included endometriosis, mastodynia, candidiasis, infections with a predominantly sexual mode of transmission, and urinary incontinence. Patients with a higher number of different disorders were more likely to be diagnosed with depression (ORs from 1.40 for two disorders to 2.38 for >6 disorders as compared to no disorders).

A wide range of diseases documented in gynecologists' practices were associated with depression diagnosis. Understanding all of these associations may help gynecologists to refer women promptly to psychologists or psychiatrists who may help to manage depression in this population.

8. Zusammenfassung Studie 2

Das Ziel dieser Studie war zu untersuchen, ob sich die Prävalenz und die Therapieschemata von Endometriose in den Jahren 2010 und 2019 unterscheiden.

Diese retrospektive Querschnittsstudie basiert auf Daten der IQVIA Disease Analyzer Datenbank. Eingeschlossen in diese Studie wurden Frauen mit mindestens einem Besuch einer von 136 privaten gynäkologischen Praxen in Deutschland im Jahr 2010 oder 2019. Die Prävalenz von Endometriose sowie die Prävalenz verschiedener Endometriosetherapien, dazu gehörend Dienogest, andere Progesterone als Dienogest und Gonadotropin-Releasing-Hormone, wurden für die Jahre 2010 und 2019 berechnet.

Die vorliegende Studie umfasst Daten von Frauen, die eine gynäkologische Praxis aufsuchten, davon 346.249 Frauen im Jahr 2010 und 343.486 Frauen im Jahr 2019.

Die Prävalenz von Endometriose stieg von 0,53% im Jahr 2010 auf 0,66% im Jahr 2019 ($P < 0,001$). Der Anteil von Endometriosepatientinnen, die mit Dienogest behandelt wurden, stieg von 2010 bis 2019 signifikant an (18,1% vs. 35,0%). Der Anteil von Endometriosepatientinnen, denen andere Progesterone als Dienogest verschrieben wurden, hat sich zwischen 2010 und 2019 nicht signifikant geändert (8,4% vs. 8,3%). Gonadotropin-Releasing-Hormone wurden insgesamt selten verschrieben, sowohl im Jahr 2010 als auch 2019, mit einer signifikanten Abnahme der Verschreibungen zwischen diesen beiden Jahren (3,7% vs. 2,0%).

Es konnten signifikante Veränderungen in der Prävalenz und den medikamentösen Behandlungsmustern von Endometriose zwischen 2010 und 2019 festgestellt werden. Diese spiegeln Veränderungen in den Therapieleitlinien und möglicherweise auch diagnostischen Methoden wider.

9. Summary Study 2

The aim of this study was to investigate whether the prevalence and the therapy patterns of endometriosis differ in 2010 and 2019.

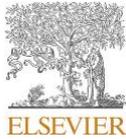
This retrospective cross-sectional study was based on the data from the IQVIA Disease Analyzer Database and included women with at least one visit to one of the 136 private gynecologist practices in Germany in 2010 or 2019. The prevalence of endometriosis as well as prevalence of each endometriosis therapy such as Dienogest, other Progestins than Dienogest, and Gonadotropin-Releasing Hormones, was calculated in both years.

The present study included 346,249 women documented in 2010 and 343,486 women documented in 2019. The prevalence of endometriosis increased from 0.53% in 2010 to 0.66% in 2019 ($P < 0.001$). The proportion of endometriosis patients treated with Dienogest increased significantly between 2010 and 2019 (18.1 vs. 35.0%). The proportion of women prescribed other Progestins than Dienogest has not significantly changed between 2010 and 2019 (8.4 vs. 8.3%). Gonadotropin-releasing hormones were prescribed only rarely in both 2010 and 2019, with a significant decrease in prescriptions between these two years (3.7 vs. 2.0%).

There were significant changes in the prevalence and medical therapeutic patterns of endometriosis in 2010 versus 2019 reflecting changes in therapy guidelines and possibly in diagnostic methods.

10. Eingeschlossene Publikationen

Journal of Psychiatric Research 141 (2021) 358–363



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpsychires



Factors associated with the diagnosis of depression in women followed in gynecological practices in Germany

Maja Drewes^a, Matthias Kalder^a, Karel Kostev^{b,*}

^a Department of Gynecology and Obstetrics, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

^b Epidemiology, IQVIA, Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:
Depression
Gynecology
Outpatients
Case-control-study

ABSTRACT

Background: There are many diagnoses in the field of gynecology that can severely impact the lives of patients and that are associated with an increased risk of developing depression. The goal of this study was to investigate which gynecological diagnoses are associated with depression.

Methods: This retrospective case-control study based on the Disease Analyzer database (IQVIA) included 5893 women aged 18 years or older with depression and 5893 age-matched pairs followed in 256 gynecological practices in 2019 (index date). A multivariate logistic regression model was used to study the association between 33 pre-defined diagnoses documented within five years prior to the index date and depression diagnosis.

Results: In total, 9 diseases were significantly associated with diagnosis of depression. The strongest association was observed for breast cancer (Odds Ratio (OR): 2.11 (95% Confidence Interval (CI): 1.76–2.52)), followed by female infertility (OR: 1.91 (95% CI: 1.48–2.47)), cancer of female genital organs excl. breast (OR: 1.87 (95% CI: 1.32–2.66)), and sexual dysfunction (OR: 1.63 (95% CI: 1.27–2.09)). Other diseases that showed a significant association with depression included endometriosis, mastodynia, candidiasis, infections with a predominantly sexual mode of transmission, and urinary incontinence. Patients with a higher number of different disorders were more likely to be diagnosed with depression (ORs from 1.40 for two disorders to 2.38 for >6 disorders as compared to no disorders).

Conclusion: A wide range of diseases documented in gynecologists' practices were associated with depression diagnosis. Understanding all of these associations may help gynecologists to refer women promptly to psychologists or psychiatrists who may help to manage depression in this population.

Funding

The authors have received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Contributors

Maja Drewes contributed to the design of the study, performed the statistical analyses, managed the literature searches, wrote the first draft of the manuscript, and corrected the manuscript. Karel Kostev and Matthias Kalder and Karel Kostev contributed to the design of the study and corrected the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

1. Introduction

Depression, along with anxiety disorders, is one of the most common mental disorders, and the most common cause of disability, affecting more than 350 million people worldwide (WHO, 2012). According to WHO estimates, about four million people in Germany live with depression (WHO, 2017). The prevalence of depressive symptoms in Germany is 10.1%, with women diagnosed with depression significantly more often than men prevalence of 11.6% vs. 8.6% (Bretschneider et al., 2017). Depression is associated with a considerable burden of illness for patients and also reduces their quality of life (Mack et al., 2015).

Although patients often present with depression to general practitioners and psychiatrists or psychologists, other specialists are regularly confronted with this clinical picture as a secondary diagnosis. It is

* Corresponding author. Epidemiology, IQVIA, Unterschweinstiege 2-14, Frankfurt am Main, Germany.
E-mail address: Karel.Kostev@iqvia.com (K. Kostev).

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.07.018>

Received 24 May 2021; Received in revised form 12 July 2021; Accepted 13 July 2021

Available online 14 July 2021

0022-3956/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

important that specialists also recognize and diagnose depression at an early stage, even if the patient does not actively consult them about it, so that appropriate treatment can be initiated. Patients with severe somatic diseases are more likely to suffer from depression (Patten et al., 2005; Kulzer et al., 2015; Schneider et al., 2019).

There are many diagnoses in the field of gynecology that can severely impact the lives of patients and that are associated with an increased risk of developing depression. These include cancer (Kostev et al., 2017), osteoporosis (Drosselmeyer et al., 2016) or miscarriage (Jacob et al., 2017a,b).

These are only a few examples of clinical pictures in gynecological practice that impose a psychological burden on patients. Despite the presumed association between many gynecological diagnoses and depression, studies on this topic have rarely been conducted among gynecologists and almost never have multiple gynecological conditions been considered simultaneously. Furthermore, there is a lack of retrospective studies based on large patient numbers which facilitate case-control design.

The goal of this study was to investigate which gynecological diagnoses are associated with depression. Knowing these diagnoses can ensure that psychiatric specialists are involved from an early stage to manage this mental disease.

2. Materials and methods

2.1. Database

This study was based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which contains drug prescriptions, diagnoses, and basic medical and demographic data obtained directly and in anonymous format from computer systems used in the practices of general practitioners and specialists. The database covers approximately 3% of all outpatient practices in Germany. In Germany, the sampling methods used to select physicians' practices are appropriate for obtaining a representative database of general and specialized practices (Rathmann et al., 2018).

2.2. Study population

This retrospective case-control study included women with an initial documented diagnosis of depression (ICD 10: F32, F33) from one of 256 gynecological practices in 2019 (index date). Further inclusion criteria were as follows: 1) age 18 years or older at index date; 2) observation time of at least 12 months prior to the index date. Women diagnosed with schizophrenia, schizotypal, delusional, other affective, neurotic, stress-related, and somatoform disorders prior to the index date were excluded. After applying similar inclusion and exclusion criteria, patients without depression were matched (1:1) to cases with depression by age and gynecological practice. The index date for the controls was their last visit date in 2019 (Fig. 1).

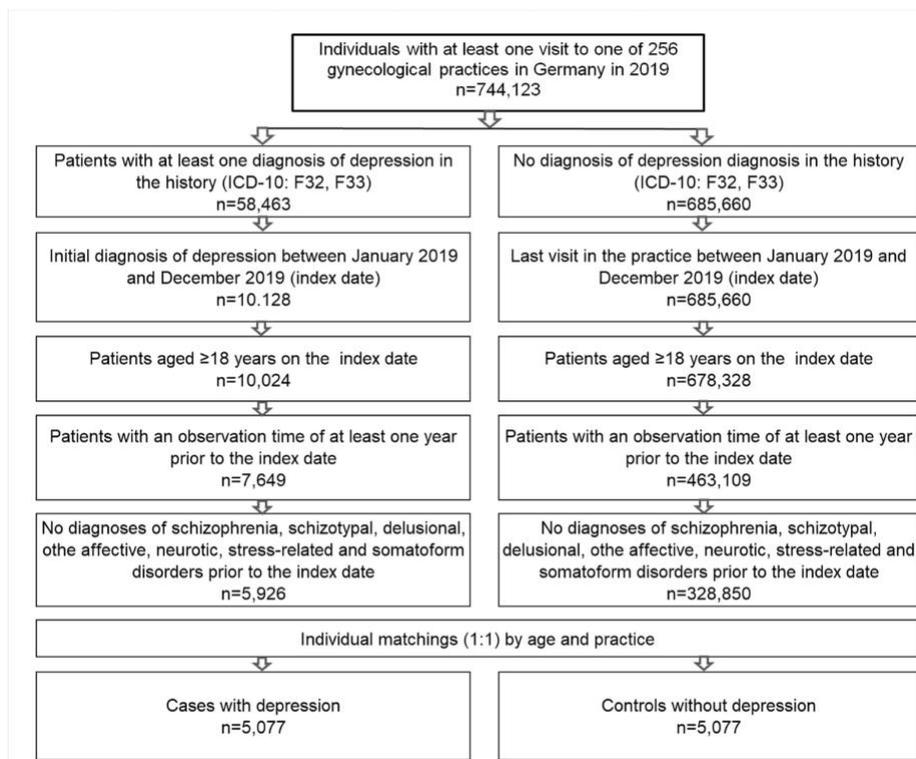


Fig. 1. Selection of study patients.

2.3. Study outcomes and covariates

The main outcome of the study was the association between pre-defined disorders documented within five years prior to the index date and diagnosis of depression in 2019. We also estimated the association between the number of different disorders and depression.

Diagnoses documented within five years prior to the index date were analyzed if they were documented in at least one percent of study patients. These diagnoses included breast cancer (C50), cancer of female genital organs excluding breast (C50–C59 excl. C50), infections with a predominantly sexual mode of transmission (A50–A74), candidiasis (B37), leiomyoma of uterus (D25), thyroid gland disorders (E01–E07), ovarian dysfunction (E28), obesity (E66), sexual dysfunction not due to a substance or known physiological condition (F52), pruritus (L29), acne (L70), cystitis (N30), urinary tract infection (N39.0), urinary incontinence (N39.3, N39.4), benign mammary dysplasia (N60), mastodynia (N64.4), acute vaginitis (N76.0), acute vulvitis (N76.2), endometriosis (N80), female genital prolapse (N81), noninflammatory disorders of ovary, fallopian tube and broad ligament (N83), other noninflammatory disorders of uterus, except cervix (N85), erosion and ectropion of cervix uteri (N86), dysplasia of cervix uteri (N87), other noninflammatory disorders of cervix uteri (N88), noninflammatory disorder of vagina, unspecified (N89.9), other noninflammatory disorders of vulva and perineum (N90), absent, scanty and rare menstruation (N91), excessive, frequent and irregular menstruation (N92), other abnormal uterine and vaginal bleeding (N93), pain and other conditions associated with female genital organs and menstrual cycle (N94), menopausal and other perimenopausal disorders (N95), and female infertility (N97).

2.4. Statistical analyses

A multivariate logistic regression model was used to study the association between pre-defined diagnoses and depression diagnosis. This model was adjusted for all diagnoses included. Analyses were carried out using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA).

3. Results

The present study included 5893 women with and 5893 women without depression diagnosis (mean age [SD] was 43.1 [15.8] years) (Table 1). The five most common disorders were excessive, frequent, and irregular menstruation (28.9% in cases versus 26.7% in controls, $p = 0.010$), pain and other conditions associated with female genital organs and menstrual cycle (25.7% vs. 25.7%, $p = 0.983$), menopausal and other perimenopausal disorders (26.4% vs. 26.0%, $p = 0.675$), acute vaginitis (20.2% vs. 18.5%, $p = 0.020$), and absent, scanty, and rare menstruation (18.2% vs. 15.2%, $p < 0.001$) (Table 2).

In the multivariate regression analysis, 9 diseases were significantly associated with diagnosis of depression (Table 3). The strongest association was observed for breast cancer (Odds Ratio (OR): 2.11 (95% Confidence Interval (CI): 1.76–2.52)), followed by female infertility (OR: 1.91 (95% CI: 1.48–2.47)), cancer of female genital organs excl.

Table 2

Proportions of different disorders in individuals with and without psychiatric disease documented in gynecological practices.

Diagnosis (ICD-10 code) ^a	Proportions in women with depression (%)	Proportions in women without depression (%)	P-value (Chi ² test)
Breast cancer (C50)	6.3	3.4	<0.001
Cancer of female genital organs excl. breast (C50–C59 excl C50)	1.5	0.9	<0.001
Infections with a predominantly sexual mode of transmission (A50–A74)	4.9	3.7	0.002
Candidiasis (B37)	15.9	12.0	<0.001
Leiomyoma of uterus (D25)	7.5	8.1	0.229
Thyroid gland disorders (E01–E07)	7.8	7.5	0.467
Ovarian dysfunction (E28)	5.5	4.3	0.002
Obesity (E66)	7.9	6.7	0.009
Sexual dysfunction not due to a substance or known physiological condition (F52)	2.8	1.8	<0.001
Pruritus (L29)	8.3	7.0	0.013
Acne (L70)	5.0	4.7	0.492
Cystitis (N30)	6.5	5.4	0.013
Urinary tract infection (N39.0)	9.9	8.7	0.023
Urinary incontinence (N39.3, N39.4)	9.9	8.7	0.023
Benign mammary dysplasia (N60)	5.2	5.0	0.676
Mastodynia (N64.4)	12.8	10.0	<0.001
Acute vaginitis (N76.0)	20.2	18.5	0.020
Acute vulvitis (N76.2)	4.1	3.6	0.126
Endometriosis (N80)	2.7	1.8	<0.001
Female genital prolapse (N81)	6.5	6.6	0.853
Noninflammatory disorders of ovary, fallopian tube and broad ligament (N83)	11.5	10.5	0.093
Other noninflammatory disorders of uterus, except cervix (N85)	5.3	5.1	0.648
Erosion and ectropion of cervix uteri (N86)	12.1	10.7	0.015
Dysplasia of cervix uteri (N87)	3.1	2.9	0.481
Other noninflammatory disorders of cervix uteri (N88)	4.2	4.0	0.544
Noninflammatory disorder of vagina, unspecified (N89.9)	1.9	1.4	0.024
Other noninflammatory disorders of vulva and perineum (N90)	2.4	2.4	1.000
Absent, scanty and rare menstruation (N91)	18.2	15.2	<0.001
Excessive, frequent and irregular menstruation (N92)	28.9	26.7	0.010
Other abnormal uterine and vaginal bleeding (N93)	8.4	7.8	0.188
Pain and other conditions associated with female genital organs and menstrual cycle (N94)	25.7	25.7	0.983
Menopausal and other perimenopausal disorders (N95)	26.4	26.0	0.675
Female infertility (N97)	3.3	1.6	<0.001
Number of different disorders			
0	5.8	8.3	<0.001
1	16.2	19.9	

(continued on next page)

Table 1

Age structure of study patients after 1:1 matching by age and physician.

Variable	Proportions in women with depression (%)	Proportions in women without depression (%)
N	5893	5893
Age (Mean, SD)	43.1 (15.8)	43.1 (15.8)
Age 18–30	24.6	24.6
Age 31–40	26.6	26.6
Age 41–50	16.0	16.0
Age 51–60	18.1	18.1
Age > 60	14.7	14.7

Table 2 (continued)

Diagnosis (ICD-10 code) ^a	Proportions in women with depression (%)	Proportions in women without depression (%)	P-value (Chi ² test)
2	20.8	21.5	
3	19.5	18.7	
4	14.6	13.1	
5	9.7	9.0	
6	5.9	4.9	
>6	7.5	4.6	

^a Diagnoses with a proportion of at least 1% of study population are displayed.

Table 3

Association between predefined disorders and psychiatric diagnosis documented in gynecological practices in Germany (multivariable logistic regression, step-wise selection).

Diagnosis (ICD-10 code)	OR (95% CI)	P-value
Breast cancer (C50)	2.11 (1.76–2.52)	<0.001
Female infertility (N97)	1.91 (1.48–2.47)	<0.001
Cancer of female genital organs excl. breast (C50–C59 excl C50)	1.87 (1.32–2.66)	<0.001
Sexual dysfunction not due to a substance or known physiological condition (F52)	1.63 (1.27–2.09)	<0.001
Endometriosis (N80)	1.40 (1.09–1.81)	0.009
Mastodynia (N64.4)	1.30 (1.16–1.46)	<0.001
Candidiasis (B37)	1.27 (1.14–1.42)	<0.001
Infections with a predominantly sexual mode of transmission (A50–A74)	1.25 (1.04–1.50)	0.016
Urinary incontinence (N39.3, N39.4)	1.23 (1.02–1.47)	0.029
Number of different diagnoses	Reference	
0	Reference	
1	1.18 (0.99–1.38)	0.051
2	1.40 (1.19–1.64)	<0.001
3	1.51 (1.28–1.77)	<0.001
4	1.61 (1.36–1.91)	<0.001
5	1.56 (1.30–1.87)	<0.001
6	1.74 (1.41–2.14)	<0.001
>6	2.38 (1.94–2.93)	<0.001

breast (OR: 1.87 (95% CI: 1.32–2.66)), sexual dysfunction not due to a substance or known physiological condition (OR: 1.63 (95% CI: 1.27–2.09)). Other diseases that showed a significant association with depression included endometriosis, mastodynia, candidiasis, infections with a predominantly sexual mode of transmission, and urinary incontinence (Table 3). Furthermore, patients with a higher number of different disorders were more likely to be diagnosed with depression (ORs from 1.40 for two disorders to 2.38 for >6 disorders as compared to no disorders) (Table 3).

4. Discussion

Our study shows that of all gynecological diagnoses, breast cancer has the strongest association (OR 2.11), and gynecological tumors the third strongest association (OR 1.87) with depression over five years.

The association between breast cancer and depression has been investigated in many studies. Shortly before their surgery, breast cancer

patients have increased stress levels due to worry and nervousness, with 11% of patients showing symptoms of a major depressive episode (Hegel et al., 2006).

In Germany, about 19% of patients are diagnosed with depression or anxiety disorders one year after their breast cancer diagnosis, and 35% after five years (Jacob et al., 2016). Maass et al. showed that even women with early-stage breast cancer are at a higher risk of longer-term depressive symptomatology over more than five years than the general female population (Maass et al., 2015).

Patients with ovarian cancer have a higher prevalence of depression than the general female population. Approximately 25%, 23%, and 13% of patients suffer from depression before, during, and after treatment respectively (Watts et al., 2015).

Our finding that breast cancer is more strongly associated with depression than other gynecological tumors is supported by another German study that found a 1.41-fold higher risk of depression and anxiety disorders in patients with breast cancer compared with other gynecological tumors (Jacob et al., 2017a,b).

Cancer treatment can also lead to depression. Women who have been living with a cancer diagnosis for a longer period of time and are receiving radiation treatment or chemotherapy are at a higher risk of prolonged psychological distress (Schwarz et al., 2008).

For example, chemotherapy for breast cancer is associated with an increased incidence of depressive symptoms (Cvetković and Nenadović, 2016).

Infertility was strongly associated with depression in this study. An unfulfilled desire to have children can be emotionally distressing and may cause low self-esteem (Rooney & Domar, 2018). The association we identified between infertility and depression confirmed the findings of previous studies in various Western countries. In a large British study, for example, 15.3% of women with unmet infertility needs and 11.4% of women without unmet infertility needs suffered from depression (OR = 1.63) (Datta et al., 2016).

Sexual dysfunction, which was associated with depression in our study, is a complex disorder related to various physiological and psychosocial factors (Gracia et al., 2004). This condition is linked with relationship problems and unemployment (Mitchell et al., 2013), as well as feelings of guilt, shame, frustration, anxiety, and depression (Birnbaum, 2003). Reduced sexual function is associated with older age, depression, and poor health (Mitchell et al., 2013).

Women with endometriosis had an approximately 1.4 times higher risk of depression in our study. Patients with endometriosis are more likely to suffer from abdominal pain, unintended childlessness, and dyspareunia than patients without endometriosis (Fuldeore and Soliman, 2017). Patients are also more likely to show signs of mental illness such as depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorders than the general population (Cavaggioni et al., 2014).

A large Taiwanese study that examined patients with endometriosis over a long period of time determined that these patients were more likely to develop depression during the course of the disease (Chen et al., 2016).

Mastodynia was also associated with depression in our study. As it is accompanied by considerable pain, this condition significantly affects quality of life, especially work life, sleep, and sex life (Davies et al., 1998; Carmichael et al., 2006). Although breast cancer is rarely the cause of mastodynia, many patients seek medical evaluation because they fear that they may have cancer. Both this uncertainty and concern about cancer and the physical and psychosocial burdens of mastodynia are associated with psychological distress (Smith et al., 2004). Other studies have also identified an increased prevalence of anxiety and depression in women with mastalgia (Colegrave et al., 2001; Katar and Başer, 2021).

The present study identified an association between depression and candidiasis as well as infections transmitted predominantly through sexual intercourse. The distressing symptoms of candidiasis, as well as its often protracted course, can significantly impair women's quality of

life and physical and psychological well-being. Their social relationships and sexual activity may also be affected (Fukazawa et al., 2019). A large study of Western European and U.S. women determined that 68% of women with chronic candidiasis experienced depression/anxiety during an acute episode, but 54% also experienced depression/anxiety between episodes (Aballéa et al., 2013).

Sexually transmitted diseases are also associated with depression (Shrier et al., 2001; Buffardi et al., 2008). For example, symptomatic chlamydial infection can lead to poorer quality of life (Shrier et al., 2001).

Urinary incontinence was the other condition associated with increased odds of depression. Urinary incontinence can lead to embarrassment in social situations (Monz et al., 2005) as the sudden urge to urinate may be perceived as a danger and lead to fear of enuresis. Sufferers are often self-conscious about the symptoms and engage in safety behaviors to protect them against stigmatization and other feared consequences. They may, for example, avoid certain social situations or drink less. Dysfunctional and automatic negative thoughts are common cognitive obstacles for these women. Their thoughts and behaviors perpetuate emotional distress and may result in feelings of shame, reduced self-esteem, anxiety, and depression (Molinuevo and Batista-Miranda, 2012; Perry et al., 2006).

A large European study showed that women with urinary incontinence had a lower quality of life. Between 20 and 40% had problems with mobility, normal activities, pain or discomfort, and anxiety and depression. In addition, 45% experience impairment in physical activity, and over 65% feel moderately to extremely disturbed by the symptoms of incontinence (Monz et al., 2005). Women with urinary incontinence are much more likely to suffer from depression than women without (Melville et al., 2005).

The major strengths of this study include the large sample size and the use of clinical data including multiple diagnoses. However, there are also several limitations that should be acknowledged at this point. First, the assessment of comorbidity relied on ICD codes documented by gynecologists only. The diagnosis documentation includes both diagnoses by these gynecologists and diagnoses reported by patients or taken from hospital letters. Diagnoses of depression could be underestimated as a result. Second, no data was available on the severity of depression and that of the other diagnoses, although this may have impacted the relationship between these diagnoses and depression. Third, no information was available on physical activity, social status, alcohol use, and other lifestyle variables, which may have biased the study results. Fourth, due to the case-control design of the study and the matched pairs method used, no valid estimation of depression prevalence was possible.

In conclusion, a wide range of diseases including cancer, female infertility, sexual dysfunction, endometriosis, mastodynia, candidiasis, infections with a predominantly sexual mode of transmission, and urinary incontinence were associated with depression documented in gynecologists' practices. Understanding all of these associations may help gynecologists to refer women promptly to psychologists or psychiatrists who may help to manage depression in this population.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgements

none.

References

- Aballéa, S., Guelfucci, F., Wagner, J., Khemiri, A., Dietz, J.P., Sobel, J., Toumi, M., 2013. Subjective health status and health-related quality of life among women with Recurrent Vulvovaginal Candidosis (RVVC) in Europe and the USA. *Health Qual. Life Outcome* 11, 169. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-169>.
- Birnbaum, G.E., 2003. The meaning of heterosexual intercourse among women with female orgasmic disorder. *Arch. Sex. Behav.* 32 (1), 61–71. <https://doi.org/10.1023/a:1021845513448>.
- Bretschneider, J., Kuhnert, R., Hapke, U., 2017. Depressive Symptomatik bei Erwachsenen in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2 (3), 81–88. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE-2017-058>.
- Buffardi, A.L., Thomas, K.K., Holmes, K.K., Manhart, L.E., 2008. Moving upstream: ecosocial and psychosocial correlates of sexually transmitted infections among young adults in the United States. *Am. J. Publ. Health* 98 (6), 1128–1136. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2007.120451>.
- Carmichael, A.R., Bashayan, O., Nightingale, P., 2006. Objective analyses of mastalgia in breast clinics: is breast pain questionnaire a useful tool in a busy breast clinic? *Breast* 15 (4), 498–502. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2005.10.009>.
- Cavaggoni, G., Lia, C., Resta, S., Antonielli, T., Benedetti Panici, P., Megiorni, F., Porpora, M.G., 2014. Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study. *BioMed Res. Int.* 786830. <https://doi.org/10.1155/2014/786830>, 2014.
- Chen, L.C., Hsu, J.W., Huang, K.L., Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., et al., 2016. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J. Affect. Disord.* 190, 282–285. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.030>.
- Colegrave, S., Holcombe, C., Salmon, P., 2001. Psychological characteristics of women presenting with breast pain. *J. Psychosom. Res.* 50 (6), 303–307. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(01\)00196-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(01)00196-9).
- Cvetković, J., Nenadović, M., 2016. Depression in breast cancer patients. *Psychiatr. Res.* 240, 343–347. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.048>.
- Datta, J., Palmer, M.J., Tanton, C., Gibson, L.J., Jones, K.G., Macdowall, W., et al., 2016. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum. Reprod.* 31 (9), 2108–2118. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew123>.
- Davies, E.L., Gateley, C.A., Miers, M., Mansel, R.E., 1998. The long-term course of mastalgia. *J. R. Soc. Med.* 91 (9), 462–464. <https://doi.org/10.1177/014107689809100903>.
- Drosselmeyer, J., Rapp, M.A., Hadji, P., Kostev, K., 2016. Depression risk in female patients with osteoporosis in primary care practices in Germany. *Osteoporos. Int.* 27 (9), 2739–2744. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3584-9>.
- Fukazawa, E.L., Witkin, S.S., Robial, R., Vinagre, J.G., Baracat, E.C., Linhares, I.M., 2019. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch. Gynecol. Obstet.* 300 (3), 647–650. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>.
- Fuldeore, M.J., Soliman, A.M., 2017. Prevalence and symptomatic burden of diagnosed endometriosis in the United States: national estimates from a cross-sectional survey of 59 411 women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 82 (5), 453–461. <https://doi.org/10.1159/000452660>.
- Gracia, C.R., Sammel, M.D., Freeman, E.W., Liu, L., Hollander, L., Nelson, D.B., 2004. Predictors of decreased libido in women during the late reproductive years. *Menopause* 11 (2), 144–150. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000082147.01218.4f>.
- Hegel, M.T., Moore, C.P., Collins, E.D., Kearing, S., Gillock, K.L., Riggs, R.L., et al., 2006. Distress, psychiatric syndromes, and impairment of function in women with newly diagnosed breast cancer. *Cancer* 107 (12), 2924–2931. <https://doi.org/10.1002/cncr.22335>.
- Jacob, L., Bleicher, L., Kostev, K., Kalder, M., 2016. Prevalence of depression, anxiety and their risk factors in German women with breast cancer in general and gynecological practices. *J. Canc. Res. Clin. Oncol.* 142 (2), 447–452. <https://doi.org/10.1007/s00432-015-2048-5>.
- Jacob, L., Kalder, M., Kostev, K., 2017a. Incidence of depression and anxiety among women newly diagnosed with breast or genital organ cancer in Germany. *Psycho Oncol.* 26 (10), 1535–1540. <https://doi.org/10.1002/pon.4328>.
- Jacob, L., Polly, I., Kalder, M., Kostev, K., 2017b. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorders in women with spontaneous abortion in Germany – a retrospective cohort study. *Psychiatr. Res.* 258, 382–386. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.064>.
- Katar, M.K., Baser, M., 2021. Relationship between mastalgia and anxiety-depression: an observational study. *Cureus* 13 (1), e12734. <https://doi.org/10.7759/cureus.12734>.
- Kostev, K., Jacob, L., Kalder, M., 2017. Risk of depression, anxiety, and adjustment disorders in women with a suspected but unconfirmed diagnosis of breast or genital organ cancer in Germany. *Cancer Causes Control* 28 (10), 1021–1026. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0948-1>.
- Kulzer, B., Lütthgens, B., Landgraf, R., Hermanns, N., 2015. Diabetesbezogene Belastungen, Wohlbefinden und Einstellung von Menschen mit Diabetes: deutsche Ergebnisse der DAWN2TM-Studie. *Diabetologie* 11, 211–218. <https://doi.org/10.1007/s11428-015-1335-8>.
- Maass, S.W., Roorda, C., Berendsen, A.J., Verhaak, P.F., de Boek, G.H., 2015. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: a systematic review. *Maturitas* 82 (1), 100–108. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.010>.
- Mack, S., Jacobi, F., Beesdo-Baum, K., Gerschler, A., Strehle, J., Höfler, M., et al., 2015. Functional disability and quality of life decrements in mental disorders: results from the mental health module of the German health interview and examination survey for adults (DEGS1-MH). *Eur. Psychiatr.* 30 (6), 793–800. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.06.003>.
- Melville, J.L., Delaney, K., Newton, K.W., Katon, W., 2005. Incontinence severity and major depression in incontinent women. *Obstet. Gynecol.* 106 (3), 585–592. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000173985.39533.37>.

- Mitchell, K.R., Mercer, C.H., Ploubidis, G.B., Jones, K.G., Datta, J., Field, N., et al., 2013. Sexual function in Britain: findings from the third national survey of sexual attitudes and lifestyles (Natsal-3). *Lancet* 382 (9907), 1817–1829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62366-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62366-1).
- Molinuevo, B., Batista-Miranda, J.E., 2012. Under the tip of the iceberg: psychological factors in incontinence. *NeuroUrol. Urodyn.* 31 (5), 669–671. <https://doi.org/10.1002/nau.21216>.
- Monz, B., Pons, M.E., Hampel, C., Hunskaar, S., Quail, D., Samsioe, G., et al., 2005. Patient-reported impact of urinary incontinence—results from treatment seeking women in 14 European countries. *Maturitas* 52 (Suppl. 2), 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.09.005>.
- Patten, S.B., Beck, C.A., Kassam, A., Williams, J.V., Barbui, C., Metz, L.M., 2005. Long-term medical conditions and major depression: strength of association for specific conditions in the general population. *Can. J. Psychiatr.* 50 (4), 195–202. <https://doi.org/10.1177/070674370505000402>.
- Perry, S., McGrother, C.W., Turner, K., 2006. Leicestershire MRC Incontinence Study Group. An investigation of the relationship between anxiety and depression and urge incontinence in women: development of a psychological model. *Br. J. Health Psychol.* 11 (3), 463–482. <https://doi.org/10.1348/135910705X60742>.
- Rathmann, W., Bongaerts, B., Carius, H.J., Kruppert, S., Kostev, K., 2018. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 56 (10), 459–466. <https://doi.org/10.5414/CP203320>.
- Rooney, K.L., Domar, A.D., 2018. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin. Neurosci.* 20 (1), 41–47. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/krooney>.
- Schneider, F., Erhart, M., Hewer, W., Loeffler, L.A.K., Jacobi, F., 2019. Mortality and medical comorbidity in the severely mentally ill—a German registry study. *Dtsch Arztebl Int* 116, 405–411. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0405>.
- Schwarz, R., Krauss, O., Höckel, M., Meyer, A., Zenger, M., Hinz, A., 2008. The course of anxiety and depression in patients with breast cancer and gynaecological cancer. *Breast Care* 3 (6), 417–422. <https://doi.org/10.1159/000177654>.
- Shrier, L.A., Harris, S.K., Sternberg, M., Beardslee, W.R., 2001. Associations of depression, self-esteem, and substance use with sexual risk among adolescents. *Prev. Med.* 33 (3), 179–189. <https://doi.org/10.1006/pmed.2001.0869>.
- Smith, R.L., Pruthi, S., Fitzpatrick, L.A., 2004. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin. Proc.* 79 (3), 353–372. <https://doi.org/10.4065/79.3.353>.
- Watts, S., Prescott, P., Mason, J., McLeod, N., Lewith, G., 2015. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open* 5 (11), e007618. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007618>.
- WHO, 2012. Depressionen in Europa. <http://www.euro.who.int/de/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/news/news/2012/10/depression-in-europe>. (Accessed 3 April 2020).
- WHO, 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. (Accessed 3 April 2020).

Germany Endometriosis Pattern Changes; Prevalence and Therapy over 2010 and 2019 Years: A Retrospective Cross-Sectional Study

Jacob Göhring, B.Sc.¹, Maja Drewes, B.Sc.¹, Matthias Kalder, M.D., Ph.D.¹, Karel Kostev, Ph.D.^{2*}

1. Department of Gynecology and Obstetrics, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany
2. Epidemiology, IQVIA, Frankfurt, Germany

Abstract

Background: The aim of this study was to investigate whether the prevalence and the therapy patterns of endometriosis differ in 2010 and 2019.

Materials and Methods: This retrospective cross-sectional study was based on the data from the IQVIA Disease Analyzer database and included women with at least one visit to one of the 136 private gynecologist practices in Germany in 2010 or 2019. The prevalence of endometriosis as well as prevalence of each endometriosis therapy such as Dienogest, other Progestins than Dienogest, and Gonadotropin-Releasing Hormones, was calculated in both years.

Results: The present study included 346,249 women documented in 2010 and 343,486 women documented in 2019. The prevalence of endometriosis increased from 0.53% in 2010 to 0.66% in 2019 ($P < 0.001$). The proportion of endometriosis patients treated with Dienogest increased significantly between 2010 and 2019 (18.1 vs. 35.0%). The proportion of women prescribed other Progestins than Dienogest has not significantly changed between 2010 and 2019 (8.4 vs. 8.3%). Gonadotropin-releasing hormones were prescribed only rarely in both 2010 and 2019, with a significant decrease in prescriptions between these two years (3.7 vs. 2.0%).

Conclusion: There were significant changes in the prevalence and medical therapeutic patterns of endometriosis in 2010 versus 2019 reflecting changes in therapy guidelines and possibly in diagnostic methods.

Keywords: Dienogest, Endometriosis, Gonadotropin-Releasing Hormones, Prevalence, Progestin

Citation: Göhring J, Drewes M, Kalder M, Kostev K. Germany endometriosis pattern changes; prevalence and therapy over 2010 and 2019 years: a retrospective cross-sectional study. *Int J Fertil Steril.* 2021; 16(2): 85-89. doi: 10.22074/IJFS.2021.528397.1113.

This open-access article has been published under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial 3.0 (CC BY-NC 3.0).

Introduction

Endometriosis, a chronic disease, is defined as the presence of functional endometrial mucosa outside the uterine cavity, often in the pelvis, but also more rarely in locations such as the pericardium, pleura cavity and even in the brain tissue. It is one of the most common benign gynecological diseases in pre-menopausal women. Symptoms of endometriosis re included pelvic pain, dysmenorrhea, perioovulatory pain, dyspareunia, dyschezia, dysuria and infertility. Endometriosis affects approximately 5-10% of reproductive age woman, which equates to around 190 million women worldwide, with prevalence peaking between 25 and 35 years of age (1-3).

Despite of benign proliferative nature, endometriosis shares certain characteristics with neoplastic processes, including inflammatory state, invasion of adjacent tissues, induction of angiogenesis, and resistance to apoptosis (4).

Further research, new therapeutic options have come to the market. Subsequent of this improved knowledge, awareness of endometriosis has increased in the medical communities and the general population. Although therapeutic options have improved, one of the main problems has been remained : correct diagnosis. According to the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) guidelines (2014), the gold standard endometriosis diagnosis is a combination of laparoscopy visualization and histological confirmation subsequent: endometrial glands and/or stroma existence (5).

The laparoscopic surgery is defined as a gold standard for diagnosis, while it is invasive and costly, and endometriosis remains undiagnosed (6).

Despite of various therapeutic options for this condition, medical therapy is placed in the secondary stage after surgical treatment , a gold standard (7-9).

Several medical therapies aim to create a hypoestrogen-

Received: 16/April/2021, Accepted: 09/October/2021

*Corresponding Address: Epidemiology, IQVIA, Frankfurt, Germany
Email: karel.kostev@iqvia.com



Royan Institute
International Journal of Fertility and Sterility
Vol 16, No 2, April-June 2022, Pages: 85-89

ic state in the endometriosis affected women. Examples of these treatments include gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH_a), GnRH antagonist (GnRH-ant) and synthetic androgens (10).

Since laparoscopy is often perceived as excessively invasive by patients, especially young women, it seems impractical as a first-line diagnostic tool. As a result, investigators have sought to identify non-invasive tools such as biomarkers for early diagnosis that might prevent or delay the progression of endometriosis (7). However, a study in 2016 that tested various biomarkers for clinical reliability showed that none of the tested biomarkers had a clinical reliability that was comparable to the current gold standard (8).

Overall, the therapeutic approach for endometriosis must be adapted individually for each patient, as age, fertility, desire to have children, family planning measures, degree of pain and personal impairment and the mode of action and side effects of the medications vary from patient to patient. Above all, it is essential to weigh up the side effects of the preparations.

The aim of this study is to investigate whether the prevalence and the therapy patterns of endometriosis was different in 2010 and 2019.

Materials and Methods

This retrospective cross-sectional study was based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which includes diagnoses, drug prescriptions, and basic demographic data obtained directly and in anonymous format from computer systems used in the practices of general practitioners and specialists. The database covers approximately 3% of all outpatient practices in Germany. Diagnoses, prescriptions, and the quality of reported data are monitored by IQVIA on an ongoing basis. IQVIA uses summary statistics from all doctors in Germany published yearly by the German Medical Association to determine the panel design according to specialist group, German federal state, community size category, and physician age. This sampling method is appropriate for obtaining a representative database of general and specialized practices (11).

This study included girls and women (14 years or older) with at least one visit to one of the 136 private gynecologist practices in Germany in 2010 or 2019. The selection of the study samples from the database is shown in the Figure 1. The first outcome of the study was the change in the prevalence of endometriosis diagnosis (ICD 10: N80) in the year 2019 compared to 2010. The prevalence was defined as the number of women diagnosed with endometriosis in the selected year divided by the total number of women with at least one visit in the same year. The second outcome was the change in the endometriosis therapy prevalence as estimated for three treatments: Dienogest (ATC: G03DB08), other Progestins than Dienogest (ATC: G03DA04), and

Gonadotropin-releasing hormones (ATC: L02AE). The therapy prevalence was defined as the number of women with at least one prescription of a defined drug in the selected year divided by the total number of women with diagnosed with endometriosis in the same year. Both prevalence analyses were also calculated by age group (age 14-20 years, age 21-30 years, age 31-40 years, age 41-50 years, age >50 years).

Totally, all data were analyzed using chi-squared tests for categorical variables and t tests for continuous variables. Chi-squared tests were used to compare endometriosis prevalence and the prevalence of defined treatments. Analyses were carried out using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA).

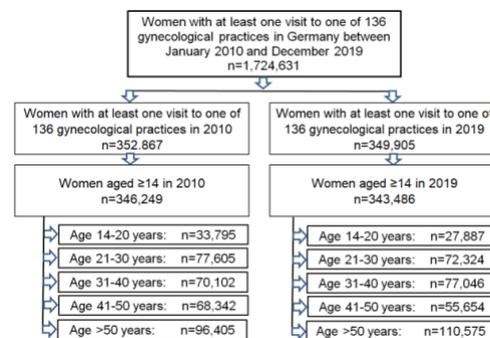


Fig.1: Selection of study sample.

Ethical statement

German law allows the use of anonymous electronic medical records for research purposes under certain conditions. According to this legislation, it is not necessary to obtain informed consent from patients or approval from a medical Ethics Committee for this type of observational study that contains no directly identifiable data. Because patients were only queried as aggregates and no protected health information was available for queries, no institutional review board approval was required for the use of this database or the completion of this study.

Results

Prevalence of endometriosis

The present study included 346,249 girls and women documented in 2010 and 343,486 women documented in 2019 who visited one of 136 gynecologist practices. In total, 1,830 women had a documented diagnosis of endometriosis in 2010 and 2,272 in 2019, resulting in a prevalence of 0.53% in 2010 versus 0.66% in 2019 ($P < 0.001$). The prevalence significantly increased from 2010 to 2019 in all age groups investigated with the exception of the group aged 14-20 years (Fig.2).

Germany Endometriosis Pattern Changes over 9 Years

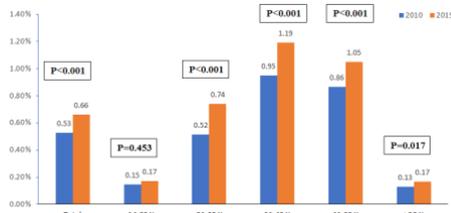


Fig.2: Prevalence of endometriosis diagnosis in the gynecological practices in the Germany in 2010 and 2019.

Baseline characteristics of study patients

The basic characteristics of our patients are displayed in the Table 1. There were no significant differences between 2010 and 2019 in terms of mean age (37.6 years vs. 37.1 years), history of hysterectomy (6.8 vs. 7.8%) and history of other surgical treatment for endometriosis (21.0 vs. 21.3%), respectively. The most common endometriosis diagnosis

was unspecified endometriosis (ICD-10: N80.9) with 59.5 in 2010 vs. 61.3% in 2019, followed by endometriosis of the uterus (ICD-10: N80.0), which occurred slightly less frequently in 2019 (13.3%) than in 2010 (16.9%).

Treatment prevalence

Table 2 shows the results of the treatment prevalence analysis. The proportion of women with other Progestins than Dienogest prescription has not changed significantly between 2010 and 2019 (8.4 vs. 8.3%, P=0.912). The proportion of endometriosis patients treated with Dienogest increased significantly between 2010 and 2019 (18.1 vs. 35.0%, P<0.001). Although this increase was observed in all age groups, the proportion of patients treated with Dienogest was highest in the youngest age group (60.4%) and lowest in women >50 years (15.6%). Gonadotropin-releasing hormones were prescribed rarely in both 2010 and 2019, with a significant decrease in prescriptions by 2019 (3.7 vs. 2.0%, P<0.001).

Table 1: Baseline characteristics of our patients

Variable	2010 (n=1, 830)	2019 (n=2, 272)	P value
Mean age in years (standard deviation)	37.6 (SD: 9.3)	37.1 (SD: 9.8)	0.183
Age 14-20 Y	50 (2.7)	48 (2.1)	<0.001
Age 21-30 Y	400 (21.9)	536 (23.6)	
Age 31-40 Y	666 (36.4)	917 (40.4)	
Age 41-50 Y	591 (32.3)	585 (25.8)	
Age >50 Y	123 (6.7)	186 (8.1)	
Endometriosis diagnosis code			
Endometriosis of uterus (N80.0)	309 (16.9)	302 (13.3)	0.001
Endometriosis of ovary (N80.1)	117 (6.4)	174 (7.7)	0.117
Endometriosis of pelvic peritoneum (N80.3)	164 (9.0)	244 (10.7)	0.059
Other endometriosis (N80.2, N80.4, N80.8, N80.5, N80.6)	152 (8.3)	159 (7.0)	0.116
Endometriosis, unspecified (N80.9)	1,088 (59.5)	1,393 (61.3)	0.226
History of hysterectomy	124 (6.8)	177 (7.8)	0.216
History of other surgical treatment for endometriosis	385 (21.0)	484 (21.3)	0.837
Symptoms documented in the year of endometriosis diagnosis			
Abnormal uterine and vaginal bleeding (N91-N93)	432 (22.3)	537 (23.6)	0.232
Pain and other conditions associated with female genital organs and menstrual cycle (N94)	760 (41.5)	843 (37.1)	0.004

Data are presented as mean (SD) or n (%).

Table 2: Medication treatment of women diagnosed with endometriosis diagnosis in gynecological practices in the Germany in 2010 and 2019

Age group	Progestins others than Dienogest			Dienogest			Gonadotropin-releasing hormone		
	2010	2019	P value	2010	2019	P value	2010	2019	P value
All women	154 (8.4)	189 (8.3)	0.912	332 (18.1)	796 (35.0)	<0.001	68 (3.7)	45 (2.0)	<0.001
Age 14-20 Y	4 (8.0)	1 (2.1)	0.183	19 (38.0)	29 (60.4)	0.027	3 (6.0)	0 (0.0)	0.085
Age 21-30 Y	48 (12.0)	47 (8.8)	0.105	93 (23.3)	221 (41.2)	<0.001	28 (7.0)	7 (1.3)	<0.001
Age 31-40 Y	59 (8.9)	96 (10.5)	0.243	123 (18.5)	320 (34.9)	<0.001	25 (3.5)	32 (3.5)	0.969
Age 41-50 Y	41 (6.9)	36 (6.2)	0.587	79 (13.4)	197 (33.7)	<0.001	13 (2.2)	6 (1.0)	0.110
Age >50 Y	3 (2.4)	9 (4.8)	0.285	8 (6.5)	29 (15.6)	0.016	1 (0.8)	0 (0.0)	0.218

Data are presented as n (%).

Discussion

This retrospective study shows that the prevalence of endometriosis increased significantly between 2010 and 2019. Furthermore, the proportion of endometriosis patients treated with Dienogest increased substantially between 2010 and 2019, while the proportion of women prescribed other Progestins than Dienogest and Gonadotropin-releasing hormones has not changed significantly.

The prevalence of women with endometriosis and those receiving endometriosis therapy found in this study is lower than other studies, 0.53% and 0.66% vs. up to 10%, respectively (12, 13). This significant difference in the prevalence is most likely due to the different layout of these studies. Some studies include the general population, whereas others focus on women in a high-risk population, for example infertile women (13, 14). The prevalence given in the ESHRE guideline falls within the range of 2 to 10% (5), whereas the guideline of the Association of the Scientific Medical Societies in German (15) shows a prevalence of 0.8% to 2%. Although prevalence differs among studies, most studies have two findings in common (5, 15). First, there are a large number of patients with undetected endometriosis, which may result from misdiagnosis, non-diagnosis or incorrect coding of endometriosis. Second, there is a general trend indicating that the overall prevalence of the disease is increasing over the years. This trend may be influenced by new diagnosis standards and guidelines for the ICD-10 classification of endometriosis or the increased relevance and awareness of endometriosis over the last decade. The growing prevalence of endometriosis is a positive trend. Period pain is not seen solely as an incidental secondary symptom of menstruation, but may be increasingly understood as a part of the pathology of endometriosis and used for diagnosis. In the majority of patients, the suspected diagnosis is made on the basis of a thorough history supported by clinical examination, including vaginal ultrasound and, less frequently, accompanied by MRI or laparoscopy (16).

Drug therapy is not claimed to cure the condition, although is rather considered as a symptomatic and suppressive approach. The therapy need to be tailored individually to each patient in terms of its duration and side effects. In addition, a rapid recurrence of symptoms and disease is observed when therapy is discontinued (9).

The essential principle of hormonal therapy for endometriosis is the induction of therapeutic amenorrhea (15). As seen in the study, Dienogest seem to be the treatment of choice for most patients (17). A narrative literature review and expert commentary by Murji et al. (17) stated that Dienogest in a 2 mg doses presents an effective and tolerable alternative to surgical intervention for the long-term management of endometriosis, offering several important advantages over combined oral contraceptive pills. Studies have provided evidence of the effectiveness of Dienogest in several respects. These effects showed that a 2 mg/day dose of Dienogest inhibits ovulation and downregulates proinflammatory cytokines, including IL-6 and IL-8, and

monocyte chemoattractant protein-1 (17, 18). Another study showed that Dienogest has a direct inhibitory effect on aromatase expression in endometrial cells (19), while a further paper found that Dienogest may have the ability to overcome Progestins resistance by directly increasing the Progestin receptor-B (20). The guideline for the treatment of endometriosis by the AWMF states that Dienogest reduces the pain associated with endometriosis by inducing decidualization and atrophy of endometriosis lesions, suppressing growth mediated by matrix metalloproteinases and inhibiting angiogenesis. To date, only Dienogest and Gonadotropin-releasing hormones have been approved for hormonal therapy, in German-speaking countries (DGGG, OEGGG, SGGG) (14). The consensus-based recommendations for the treatment of endometriosis by the AWMF suggest Dienogest as a first-line substance only. Treatment with GnRH or other Progestins than Dienogest is only suggested as a second-line therapy, which could explain the following: Comparing guidelines from 2010 and 2019, the recommendation for GnRH has changed so that other substances such as Dienogest are preferred. This shift is due to the negative side effects of GnRH, which include hot flashes or metabolic abnormalities (15, 21). This study shows that the total number of patients treated with GnRH in 2010 and in 2019 was far below the number treated with Dienogest or other Progestins, at 3.7 and 2%, respectively, compared to 8.4 and 8.3% respectively for other Progestins and 18.1 and 35% respectively for Dienogest. GnRH caused a 4–6% decrease in the bone mineral density (BMD) after 24 weeks of treatment in comparison with a decrease of just 0.5–2.7% in the BMD in the women who were treated with Dienogest without add-back therapy. While both drugs induce a hypoestrogenic state that falls outside the recommended therapeutic window of 20–60 pg/mg this state is more moderate level with Dienogest than with GnRH or even other Progestins (22).

This study has several limitations. Since endometriosis diagnosis was based on the ICD codes and not on the biological data, the prevalence of endometriosis might have been underestimated. Furthermore, no information was available on how endometriosis diagnoses were made, the symptoms exhibited by patients, and how treatment responses were evaluated by gynecologists. Moreover, even if women included in this study were also treated in hospitals, we did not have access to the related data. The next limitation is a lack of several variables which were not documented in the database used, which include smoking behavior, alcohol use, family status, family history of endometriosis and other risk factors. Finally, we were able to analyze prescriptions for different drugs, but not laparoscopy, which as already mentioned is the gold standard in the treatment of endometriosis. The main strength of this work was the number of patients and gynecologists included.

Conclusion

There were significant changes in the prevalence and

medical therapeutic patterns of endometriosis between 2010 and 2019, reflecting changes in therapy guidelines and possibly in diagnostic methods.

Acknowledgements

There are no financial support and conflict of interest in this study.

Authors' Contributions

J.G., K.K., M.D., M.K.; Study conception and design. J.G., K.K.; Analysis performance. J.G.; Writing first draft of the manuscript. All authors commented on previous versions of the manuscript, read, and approved the final manuscript.

References

- Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020; 382(13): 1244-1256.
- Gheorghisan-Galateanu AA, Gheorghiu ML. Hormonal therapy in women of reproductive age with endometriosis: an update. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019; 15(2): 276-281.
- Rafique S, Decherney AH. Medical management of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017; 60(3): 485-496.
- Guo SW. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk-reducing surgery. *Fertil Steril*. 2015; 104(4): 813-830.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. European society of human reproduction and embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29(3): 400-412.
- De Wilde RL, Alvarez J, Brölmann H, Campo R, Cheong Y, Lunderdorff P, et al. Adhesions and endometriosis: challenges in subfertility management: (an expert opinion of the ANGEL-the anti-adhesions in gynaecology expert panel-group). *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294(2): 299-301.
- Falcone T, Flyckt R. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018; 131(3): 557-571.
- Greene AD, Lang SA, Kendzioriski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction*. 2016; 152(3): 63-78.
- Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017; 6(1): 34-41.
- Nisenblat V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Schefers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 2016(5): CD012179.
- Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, Kruppert S, Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2018; 56(10):459-466.
- Makiyan Z. Endometriosis origin from primordial germ cells. *Organogenesis*. 2017; 13(3): 95-102.
- Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019; 40(4): 1048-1079.
- Coccia ME, Rizzello F, Cammilli F, Bracco GL, Scarselli G. Endometriosis and infertility surgery and ART: an integrated approach for successful management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 138(1): 54-59.
- Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, Brandes I, Brünahl C, Chvatal R, et al. Diagnosis and treatment of endometriosis. Guideline of the DGGG, SGGG and OEGGG (S2k Level. AWMF registry number 015/045, August 2020). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021; 81(4): 422-446.
- Guerrero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(5): 586-595.
- Murji A, Biberoglu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(5): 895-907.
- Klipping C, Duijkers I, Faustmann TA, Klein SF, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertil Steril*. 2010; 94(4): S181.
- Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*. 2011; 76(1-2): 60-67.
- Hayashi A, Tanabe A, Kawabe S, Hayashi M, Yuguuchi H, Yamashita Y, et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res*. 2012; 5(1):31.
- Hee L, Kettner LO, Vejtorp M. Continuous use of oral contraceptives: an overview of effects and side-effects. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013; 92(2): 125-136.
- Murji A, Biberoglu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020; 36(5): 895-907.

11. Anhang

11.1. Lebenslauf

11.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Im vorklinischen Studienabschnitt:

Basler	Baranovski	Bauer
Bette	Bertoune	Braun
Brehm	Bonaterra	Cetin
Daut	Decher	Del Rey
Eickmann	Feuser	Grundmann
Hildebrandt	Lill	Mey
Milani	Mueller	Neumüller
Oberwinkler	Oliver	Preisig-Müller
Reese	Rost	Röhm
Rust	Schütz	Schwarz
Seitz	Steiningcr	Schratt
Suske	Thieme	Weihe
Wertenbruch	Westermann	Wilhelm
Wrocklage		

Klinischer Studienabschnitt:

Kostev	Aigner	Al-Fakhri
Arenz	Barth	Bartsch
Bauer	Baum	Baumann
Becker	Becker	Bender
Best	Bien	Bliemel
Bohlander	Burchert	Carl
Czubayko	Damanakis	Dettmeyer
Divchev	Donner-Banzhoff	Duda
Ehlenz	Eming	Fendrich
Fritz	Fuchs-Winkelmann	Gebhardt
Geks	Geraedts	Görg

Gress	Greulich	Grikscheit
Grimm	Grosse	Grzeschik
Hertl	Hoch	Höffken
Hofmann	Hoffmann	Holland
Holzer	Hoyer	Jansen
Jerrentrup	Josephs	Kampmann
Kann	Keber	Kill
Kirschbaum	Klemmer	Klose
Knipper	Koczulla	Köhler
König	Kühnert	Lohoff
Lüsebrink	Mahnken	Maier
Maisner	Maurer	Menzler
Moll	Morin	Mossdorf
Müller	Mutters	Neubauer
Nimsky	Oberkircher	Oertel
Opitz	Pagenstecher	Parahuleva
Peterlein	Pfützner	Portig
Pöttgen	Plant	Ramaswamy
Rastan	Renke	Renz
Richter	Riera-Knorrenschild	Ruchholtz
Rüsch	Schäfer	Schieffer
Schmeck	Schmidt	Schneider
Schu	Seifert	Seitz
Sekundo	Sevinc	Sieveking
Sommer	Stuck	Strik
Tackenberg	Thum	Timmermann
Timmesfeld	Vogelmeier	Vogt
Vojnar	Wagner	Werner
Wiesmann	Wissniowski	Wittig
Worzfeld	Wulf	Zavarotny
Ziller	Zimmer	Ziring
Zwiorek		

11.3. Danksagung

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

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Karel Kostev, der mir diese Dissertation ermöglicht hat. Seine hervorragende Betreuung war eine enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Bei Fragen und Unsicherheiten stand er mir stets zuverlässig mit wertvollem Rat zur Seite, sodass ich mich zu jedem Zeitpunkt gut betreut und unterstützt gefühlt habe und die Dissertation mit hoher Effektivität, Motivation und Freude vorantreiben konnte.

Außerdem möchte ich Herrn Professor Dr. Uwe Wagner danken, welcher mich durch seine ausgezeichnete Lehre an der Philipps-Universität Marburg dazu motiviert hat, eine Dissertation im Fachbereich Gynäkologie und Geburtsheilkunde zu verfassen. Ihm möchte ich ebenfalls für die Vermittlung des Kontaktes zu Herrn Professor Dr. Kostev danken.

Ich danke meiner ganzen Familie, insbesondere meinen Eltern, die stets an mich geglaubt haben und mir diesen langen Weg überhaupt erst ermöglicht haben. Ich danke meinen beiden Schwestern und meinen Freunden für ihren emotionalen Rückhalt, auf den ich mich zu jeder Zeit verlassen konnte.

11.4. Ehrenwörtliche Erklärung