

**Autor(id):** Kaarel Kisant

**Küsimus:** Kas meeleoluhäire põdemine kaasuva haigusena halvendab KOK-i haige ravitulemust ?

**Kontekst:** Meeleoluhäirete mõju KOK-i haigete ravi- ja tervisetulemustele

**Bibliograafia:**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	meeleoluhäire skriinimine KOK-i haigetel	mitte	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**KOK'iga seotud tervisetulemite (ägenemised, rehospitaliseerimine KOK-i ägenemise tõttu, suremus, kaasvalt kroonilise bronhiidi, emfüseemi diagnoos) esinemise risk; depressioon või ärevus kaasuva haigusena**

13	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,a	jälgimisuuringud	väike	väike <sup>b</sup>	väike <sup>c</sup>	väike <sup>d</sup>	puudub		Meta-analüüs kaasati 13 kohortuuringut ning hinnati depressiooni ja/või ärevushäire mõju KOK'iga seotud tervisetulemitele. Analüüsi tulemus näitas depressiooni olulist negatiivset mõju KOK'iga seotud tervisetulemitele (ägenemised, suremus, kaasvalt kroonilise bronhiidi, emfüseemi diagnoos) - RR 1.43 (95% CI 1.22 - 1.68). Uuringute tulemustes puudus soo või uuringu kestusest tulenev varieeruvus. Subanalüüs näitas, et kõrgema kvaliteediga uuringud näitasid isegi suuremat seost depressiooni ja kehvema ravitulemuse vahel KOK-i haigetel (RR 1.78 vs 1.21, p < 0.01), sama dends oli jälgitav ka noorematel patsientidel (RR 1.54 vs 1.15, p=0.07)	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
----	------------------------------	------------------	-------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	--	---	---------------	------------

**Rehospitaliseerimised pärast rasket KOK-i ägenemist; depressioon või ärevus kaasuva haigusena**

8	7,13,14,15,16,17,18,19,e	jälgimisuuringud	väike	väike <sup>f</sup>	väike	väike	puudub		Lecheler 2017 süstemaatiline ülevaate anmetel korduvat hospitaliseerimist raske KOK-i ägenemise järgselt 30 päeva ja 1 aasta jooksul vajas vastavalt 10.4-24.1% ja 29.0-84.6% uuringutes osalejatest. Neljas uuringus (Almagro 2006, n=129; Gudmundsson 2005, n=406; Papaioannou 2013, n=230; Singh 2016, n=80088) tuvastastati protsentuaalselt tunduvalt suurem rehospitaliseerimise arv depressiooni kaasuva haigusena põdevate KOK'i haigete hulgas (20-84.6% vs 16-28.1%). Suurimat patsientide arvu hõlmavas uuringus (Singh 2016) leiti, et kaasuva depressiooniga patsientide rehospitaliseerimise risk 30 päeva jälgimisperioodi jooksul oli kõrgem (OR, 1.34; 95% CI, 1.29-1.39; rehospitaliseerimise määr 23.8% vs 16.25%, p < .0001 ), sama kehtis ka kaasuva ärevusega patsientide kohta ( OR, 1.43; 95% CI, 1.37-1.50). Kaasuva psüühilise haigusega patsiendid pöördusid harvemini ambulatoorsele vastuvõtule peale hospitaliseerimist KOK-i ägenemise tõttu (63.22% vs 74.39%, p < .0001) ja viibisid kauem haiglaravil änenemise ajal ( 5.04 päeva vs 4.80 päeva; p < .0001),	⊕⊕○○ MADAL	KRIITILINE
---	--------------------------	------------------	-------	--------------------	-------	-------	--------	--	--	---------------	------------

**KOK-i ägenemiste arv/hospitaliseerimine KOK-i tõttu (järelkontroll: vahemik 4 nädalat kuni 8 aastat)**

14 1,2,3,4,5,6,7,8,9,12,14,20,21,22,g	jälgimisuuringud	väike	suur <sup>h,j</sup>	väike	väike <sup>k</sup>	puudub	Salte jt 2015 süstemaatilise analüüsi kaasatud kuues uuringus ei leidnud KOK'i ägenemiste ja depressiooni vahel olulist seost: Fan jt 2007 (n=603), Xu jt 2008 (n=469), Gudmundsson jt 2005 (n=406), Ng jt 2007 (n=376), Chen & Narsavage jt 2006 (n=140), Ito jt 2012 (n=76). Kaheksas uuringus tuvastati depressiooniga seonduv KOK'i ägenemiste riski/KOK-i tõttu hospitaliseerimise riski tõus: Abrams jt 2011 (n= 26,591 ) HR 1.35 (1.18-1.54), Dalal jt 2011 (n=7522) HR 1.60 (1.36-1.88), Jennings jt 2009 (n=194) OR >1 ägenemise jaoks 2.80 (1.09-7.21), Quint jt 2008 (n=169) - 54-l patsiendil sagedased ägenemised (>3x) ja 35-l patsiendil harvad ägenemised (<2x), Laurin jt 2009 (n=110) OR 1.56 (1.02-2.38), Coventry jt 2011 (n=79) OR 1.30 (1.06-1.60), Dahlen & Janson 2002 (n=15) OR 7.1 (1.10-50).	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
--	------------------	-------	---------------------	-------	--------------------	--------	---	--------------------	------------

**Töövõimelisus, funktsionaalne iseseisvus, korduvate vastuvõtude arv**

1 <sup>23,l</sup>	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Populatsioonipõhises uuringus [Stein MB et al 2006; n=130 880; uuritavad - krooniliste haigustega patsiendid (artriit, astma, seljavalu, KOK, diabeet, spdamahaigused), subanalüüs tehti eraldi KOK-i haigete kohta] leiti, et depressioon (kaasuva haigusena) 4-kordistab töölt puudumise (AOR 4.14, 99.5% CI 3.05-5.62, p<0.005), 3-kordistab funktsionaalse iseseisvuse kaotuse (AOR 2.93, 99.5% CI 2.66-3.24, p<0.005) ning tervishoiuteenuste korduvkasutuse riski (AOR 2.74, 99.5% CI 2.07-3.64, p<0.005). KOK-i haigete subanalüüsi tulemused lid analoogsed: töölt puudumise riski OR 3.38 (2.41-4.73), funktsionaalse iseseisvuse kaotus 2.39 (2.15-2.66), tervishoiuteenuste korduvkasutuse risk 2.05 (1.53-2.73).	⊕+○○○ MADAL	KRIITILINE
-------------------	------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	----------------	------------

**Elukvaliteet (depressioon kaasuva haigusena) (järelkontroll: keskmine 1 aastat; hinnatud millega:: SGRQ)<sup>mn</sup>**

3 <sup>4,24,25,o</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>p</sup>	suur <sup>q</sup>	väike <sup>r</sup>	väike	puudub	Meta-analüüsi kaasati 3 kohort uuringut, kus osales kokku 241 patsienti. Uuringus tuvastati oluline positiivne seos depressiooni ja KOK-i haigete elukvaliteedi vahel, 1 aastase jälgimisperioodi jooksul [r=0.48 (korrelatsiooni koefitsent), 95% usaldusintervall 0.37-0.57, P=0.001]. Põhjuslikku seost uuringus siiski ei tuvastatud.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
------------------------	------------------	-------------------	-------------------	--------------------	-------	--------	---	--------------------	------------

**Elukvaliteet ( ärevushäire kaasuva haigusena) (järelkontroll: keskmine 1 aastat)**

2 <sup>4,24,o</sup>	jälgimisuuringud	suur <sup>p</sup>	väike	väike	väike	puudub	Meta-analüüsi kaasati 2 kohort uuringut, kus osales kokku 190 patsienti. Uuringus tuvastati oluline positiivne korrelatsioon ärevushäire ja elukvaliteedi vahel, 1 aastase jälgimisperioodi jooksul [r=0.36 (korrelatsiooni koefitsent), 95% usaldusintervall 0.23-0.48, P=0.001]. Põhjuslikku seost uuringus siiski ei tuvastatud.	⊕○○○ VÄGA MADAL	KRIITILINE
---------------------	------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	--------------------	------------

**Füüsiline võimekus; ärevushäire kaasuva haigusena (hinnatud millega:: 6MKT)**

2 <sup>6,26,s</sup>	jälgimisuuritud	väike	suur <sup>ft</sup>	väike	väike	puudub	Kahe uuringu tulemusel põhinev metaanalüüs (Giardino jt 2010, n=1828; Eisner jt 2010, n=1202) näitas, et kaasuv ärevushäire KOK'i haigetel seostub füüsilise võimekuse langusega (hinnatuna 6 minuti kõnnitesti abil; OR of beta regression coefficient = 0.37, 95% CI 0.23-0.59), sellest tugevamat seost on leitud kaasuva metaboolse haiguse ja kõrgema kaasuvate haiguste indeksiga. u	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE
---------------------	-----------------	-------	--------------------	-------	-------	--------	---	--------------------	---------

#### Suitsiid (KOK'i haiged vs tavapopulatsioon)

5 <sup>27,28,29,30,31,32,v</sup>	jälgimisuuritud	väike	suur <sup>w</sup>	väike	väike	puudub	Viie uuringu andmetel (Bolton 2015, Juurlink 2004, Quan 2002, Strid 2014 ja Webb 2012; n=376879) põhinev metaanalüüs näitas kõrgemat suitsiidi riski KOK-i diagnoosiga patsientidel võrreldes tavapopulatsiooniga (OR=1.90; 95% CI 1.27-2.48; p=0.002)	⊕○○○ VÄGA MADAL	OLULINE
----------------------------------	-----------------	-------	-------------------	-------	-------	--------	--	--------------------	---------

#### Suremus; depressioon kaasuva haigusena

7 <sup>1,2,3,33,34,35,36,x</sup>	jälgimisuuritud	väike	väike <sup>y</sup>	väike	suur <sup>z</sup>	tugev seos <sup>aa</sup>	Meta-analüüsi (n=1442) kaasati 7 prospektiivset kohortuuritud, hindamaks depressiooni (kaasuva haigusena) seost suremusega KOK'i haigete hulgas. Leitu viitas suremuseriski olulisele tõusule - RR 1.83 (95% CI, 1.00-3.36). Tulemus muutus oluliselt, kui metaanalüüsi kaasati ainult tõenäolise depressiooni dianoosiga patsiendid ja välja arvati võimaliku depressiooni diagnoosiga patsiendid (1.47 [95% CI, 0.37-5.78]. Surmarisk oli oluliselt kõrgem meestel võrreldes naistega (2.82 vs 0.90, p=.08).	⊕⊕○○ MADAL	OLULINE
----------------------------------	-----------------	-------	--------------------	-------	-------------------	--------------------------	--	---------------	---------

CI: usaldusintervall; RR: riskimäär; OR: šansimäär

#### Selgitused

- a. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. 2013. Bidirectional Associations Between Clinically Relevant Depression or Anxiety and COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. CHEST 144(3):766-777
- b. Suur heterogeensus I<sup>2</sup>=56.5% (autorid seostasid leidu paari madalama kvaliteediga uuringuga). Peale nende uuringute välja arvamist RR tõusis ning heterogeensus muutus ebaoluliseks (1.69, 95% CI 1.48-1.94, heterogeensus p=0,617).
- c. Kolm kaasatud uuringut ei hõlmanud KOK'i haigeid.
- d. Kuue (6/14) kaasatud uuringu usaldusintervall (95% CI) ületab kliiniliselt olulise muutuse läve
- e. Lecheler L, Richter M, Franzen DP, et al. 2017. The frequent and underrecognized co-occurrence of acute exacerbated COPD and depression warrants screening: a systematic review. Eur Respir Rev 26(144)
- f. Uuringutes kasutati depressiooni sümptomite hindamiseks erinevaid skriining küsimustike.
- g. Salte K, Titlestad I, Halling A. 2015. Depression is associated with poor prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a systematic review. Dan Med J; 62(10):A5137
- h. Kaasatud uuringutes oli depressiooni definitsioon ja selle diagnostikas kasutatud meetodikes oluline heterogeensus. KOK'i ägenemise kriteeriumid varieerusid samuti suurtes piirides, vaid 5 uuringus kasutati GOLD'i juhise definitsiooni.
- i. Suur variatsioon jälgimisperioodide pikkuses.
- j. Uuringute tulemused on vastassuunalised. Suurima osalejate arvuga uuringute (Abrams 2011, Dalai 2011) tulemused viitavad olulisele seosele depressiooni ja KOK-i ägenemiste tõttu. avrams 2011 uuringusse kaasati rohkete kaasuvate haigustega sõja veteranid, see uuring näitas olulist seost depressiooni ja hospitaliseerimiste vahel KOK-i tõttu; Dalai 2011 uuringusse kaasati medikamentoosel ravil olevad KOK-i haiged, uuringust välistati muid raskeid kroonilisi kpsuhaiguseid põdevad patsiendid.
- k. Väga lai usaldusvahemik esineb vaid ühes väga väikse osalejate arvuga uuringus (Dahlen & Janson 2002, n=15, OR 7.1 (95% CI 1.10-50))
- l. Panagioti M, Scott C, Blakemore A, Coventry PA. 2014. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. International Journal of COPD 2014;9 1289-1306.
- m. SGRQ - ingl. St. George's Respiratory Questionnaire, haigusspetsiifiline enesehinnanguline elukvaliteeti hindav küsimustik
- n. Korrelatsioonikoeffitsient (r): r=0.10 (väike seos), r=0.25 (keskmise seos), r=0.40 (tugev seos)
- o. Blakemore A, Dickens C, Guthrie E et al. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. International Journal of COPD 2014;9 501-512.
- p. Nihe tuleneb uuringutest väljalangenute suurest arvust
- q. Suur heterogeensus I<sup>2</sup>=69.7%.
- r. Ühes metaanalüüsi kaasatud uuringus (Andenaes et al 2006), kasutati depressiooni hindamiseks ülejäänud uuringutest erinevat meetodikat.
- s. Li LS, Coughy GE, Johnston KN. 2014. The association between co-morbidities and physical performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Chronic Respiratory Disease 2014, Vol 11(1) 3-13.
- t. Kuigi statistiliselt ei ole heterogeensus hinnatud, kirjeldati süsteemses ülevaates ka kahte uuringut (Trappenburg et al 2005, von Leupoldt et al 2011), kus siin mainitud negatiivset seost ärevushäire ja füüsilise võimekuse vahel ei leitud või polnud leitud seos piisavalt tugev vastava järelduse tegemiseks.

- u. Beta regression coefficient - näitab korellatsiooni kahe muutuja vahel (0-1). Suurem väärtus näitab tugevamat seost.
- v. Sampaioa MS, Vieira WA et al. 2019. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine* 151 (2019), 11-18
- w. Selge põhjuseta suur heterogeensus I<sup>2</sup>=95%. Uuringute tulemused siiski kõik ühesuunalised.
- x. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. 2013. Bidirectional Associations Between Clinically Relevant Depression or Anxiety and COPD. A Systematic Review and Meta-analysis. *CHEST* 144(3):766-777
- y. Suur heterogeensus I<sup>2</sup>=70.2%, mida autorid seostasid 1 uuringuga (stage 2005), mille analüüs viitas depressiooni suremusrisi vähendavale mõjule. Vastavas väikesemahulises (n=49) uuringus leiti statistiliselt oluline seos (p=0.037) depressiooni kaitsva efekti osas, suuremuse puhuselt. Uuringusse kaasatud patsientidega kohtuti siiski vaid uuringu alguses, kordusvisiite ei tehtud - surma tuvastamiseks kasutati Taani tervishoiu registerid (patsiente jälgiti keskmiselt 803 päeva). Lähtuvalt rõhutavad autorid, et patsientide vaimne seisund surmale eelnevalt on teadmata. Peale uuringu välja arvamist Rr tõusis ja I<sup>2</sup> langes mitteolulisele tasemele (RR 2.29 (95%CI 1.53 - 3.43), I<sup>2</sup> 32%).
- z. Tõenäolise depressiooniga subgruppi analüüs näitas tulemuse laia usaldusvahemikku.
- aa. Kolme uuringu (Almagro 2002, Fan 2007, Ito 2012) RR ületas läve 2 ehk tegemist on olulise mõjuga.

## Viited

- Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med*; 2007.
- Ito K, Kawayama T, Shoji Y, et al. Depression, but not sleep disorder, is an independent factor affecting exacerbations and hospitalization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*; 2012.
- Fan VS, Ramsey SD, Giardino ND, et al. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. Sex, depression, and risk of hospitalization and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*; 2007.
- Coventry PA, Gemmell I, Todd CJ. Psychosocial risk factors for hospital readmission in COPD patients on early discharge services: a cohort study. *BMC Pulm Med*; 2011.
- Dalal AA, Shah M, Lunacsek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of depression/anxiety in chronic obstructive pulmonary disease patients within a managed care population. *COPD*; 2011.
- Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax*; 2010.
- Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, et al. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J*; 2005.
- Jennings JH, Digiovine B, Obeid D, Frank C. The association between depressive symptoms and acute exacerbations of COPD. *Lung*; 2009.
- Laurin C, Labrecque M, Dupuis G, Bacon SL, Cartier A, Lavoie KL. Chronic obstructive pulmonary disease patients with psychiatric disorders are at greater risk of exacerbations. *Psychosom Med*; 2009.
- Patten SB, Williams JV, Lavorato DH, Modgill G, Jetté N, Eliasziw M. Major depression as a risk factor for chronic disease incidence: longitudinal analyses in a general population cohort. *Gen Hosp Psychiatry*; 2008.
- Pembroke TP, Rasul F, Hart CL, Davey Smith G, Stansfeld SA. Psychological distress and chronic obstructive pulmonary disease in the Renfrew and Paisley (MIDSPAN) study. *J Epidemiol Community Health*; 2006.
- Xu W, Collet JP, Shapiro S, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*; 2008.
- Aaron CP, Yip NH, Brinson MD, et al. Chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations in 2010: factors associated with readmission. *Am J Respir Crit Care Med*; 2013.
- Abrams TE, Vaughan-Sarrazin M, Vander Weg MW. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and the effect of existing psychiatric comorbidity on subsequent mortality. *Psychosomatics*; 2011.
- Almagro P, Barreiro B, Ochoa de Echaguen A, et al. Risk factors for hospital readmission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*; 2006.
- Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, et al. PredischARGE bundle for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease to reduce readmissions and ED visits: a randomized, controlled trial. *Chest*; 2015.
- Kim MH, Lee K, Kim KU, et al. Risk factors associated with frequent hospital readmissions for exacerbation of COPD. *Tuberc Respir Dis*; 2010.
- Papaioannou AI, Bartziokas K, Tsirikla S, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2013; 2013.
- Singh G, Zhang W, Kuo YF, et al. Association of psychological disorders with 30-day readmission rates in patients with COPD. *Chest*; 2016.
- Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, et al. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*; 2008.
- Chen JY, Narsavage GL. Factors related to chronic obstructive pulmonary disease readmission in Taiwan. *West J Nurse Res* 2006;28:105-25.; 2006.
- Dahlen I, Janson C. Anxiety and depression are related to the outcome of emergency treatment in patients with obstructive pulmonary disease. *Chest*; 2002.
- Stein MB, Cox BJ, Afifi TO, Belik SL, Sareen J. Does co-morbid depressive illness magnify the impact of chronic physical illness? A population-based perspective. *Psychol Med*; 2006.
- Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Longitudinal deteriorations in patient reported outcomes in patients with COPD. *Respir Med*; 2007.
- Andenaes R, Moum T, Kalfoss M, Wahl A. Changes in health status, psychological distress, and quality of life in COPD patients after hospitalisation. *Qual Life Res*; 2006.
- Giardino ND, Curtis JL, Andrei A, et al. Anxiety is associated with diminished exercise performance and quality of life in severe emphysema: a cross-sectional study. *Respir Res*; 2010.
- Sampaioa MS, Vieira WA et al. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*; 2019.
- Bolton JM, Walld R, Chateau D, Finlayson G, Sareen J. Risk of suicide and suicide attempts associated with physical disorders: a population-based, balancing score-matched analysis. *Psychol. Med*; 2015.
- Juurink DN, Herrmann N, Szalai JP, Kopp A, Redelmeier DA. Medical illness and the risk of suicide in the elderly. *Arch. Intern. Med.*; 2004.
- Quan H, Arboleda-Flórez J, Fick GH, Stuart HL, Love EJ. Association between physical illness and suicide among the elderly. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*; 2002.
- Strid JM, Christiansen CF, Olsen M, Qin P. Hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease and risk of suicide: a population-based case-control study. *BMJ*; 2014.
- Webb RT, Kontopantelis E, Doran T, Qin P, Creed F, Kapur N. Suicide risk in primary care patients with major physical diseases. *Arch. Gen. Psychiatr*; 2012.
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*; 2002.
- de Voogd JN, Wempe JB, Postema K, et al. More evidence that depressive symptoms predict mortality in COPD patients: is type D personality an alternative explanation?. *Ann Behav Med*; 2009.
- Stage KB, Middelboe T, Pisinger C. Depression and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Impact on survival. *Acta Psychiatr Scand*; 2005.
- Walke LM, Byers AL, Tinetti ME, Dubin JA, McCorkle R, Fried TR. Range and severity of symptoms over time among older adults with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *Arch Intern Med*; 2007.